

# **- TRABAJO DE FIN DE GRADO -**

**GRADO DE MEDICINA**

---

## **TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR EN LA MIOSITIS ASOCIADA A ANTI-MDA5. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

---

***Celia Bernad Lana***

***Dirigido por el Dr. Miguel López Dupla***



**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Tarragona**

**2024**

**TABLA DE CONTENIDO**

RESUMEN / summary ..... 3

INTRODUCCIÓN..... 4

    Concepto de miopatía inflamatoria y clasificación ..... 4

    Epidemiología..... 5

    Manifestaciones clínicas ..... 5

        Dermatomiositis (DM) ..... 5

        Polimiositis (PM) ..... 6

        Miositis necrotizante inmunomediada (IMNM)..... 7

        Miositis de sobreposición (OM)..... 7

        Síndrome antisintetasa (SAS)..... 7

        Miositis por cuerpos de inclusión (IBM) ..... 8

    Diagnóstico..... 8

        Papel de los autoanticuerpos..... 10

    Dermatomiositis sin miositis ..... 12

        HISTORIA ..... 12

        Características ..... 13

    Enfermedad pulmonar intersticial en la miositis ..... 14

Enfermedad pulmonar intersticial en la miositis asociada a anti-MDA5..... 15

Hipótesis..... 15

Objetivo ..... 15

MATERIAL Y MÉTODOS ..... 16

    Estrategia de búsqueda bibliográfica ..... 16

    Proceso de recogida de datos..... 18

    Evaluación de la calidad de los estudios incluidos..... 19

    Síntesis y análisis de datos ..... 19

RESULTADOS ..... 20

    Corticoides + tacrolimus versus corticoides + ciclosporina ..... 21

    Triple terapia inicial versus terapia secuencial (corticoides, inhibidores de la calcineurina, ciclofosfamida) ..... 21

    Papel del tofacitinib ..... 23

    Papel de la plasmaféresis en la EPI refractaria al tratamiento inmunosupresor..... 24

    Rituximab de rescate..... 25

    Hemadsorción con polimixina ..... 26

DISCUSIÓN..... 26

CONCLUSIONES ..... 28

Bibliografía..... 29

Apéndice..... 33

**RESUMEN / SUMMARY**

Las miopatías inflamatorias (MI) o miositis son un grupo heterogéneo de enfermedades del tejido conjuntivo de baja incidencia, aunque constituyen el grupo más grande de miopatías potencialmente tratables. Existen diversos subgrupos en función de la etiología. Este trabajo se centra en las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), dentro de las cuales se distinguen diversas formas con características propias, entre las que la dermatomiositis amiopática (DMA) o dermatomiositis amiopática clínica (CADM) será la protagonista del trabajo.

Recientemente se ha progresado en el conocimiento de las MII, gracias a una mejor caracterización de sus alteraciones histopatológicas específicas y a la descripción de variedad de nuevos autoanticuerpos asociados a los distintos fenotipos clínicos. Es por ello, que cabe destacar la importancia de los autoanticuerpos en su diagnóstico, caracterización, manejo y pronóstico. Se han descrito autoanticuerpos específicos (AEM o MSA) y otros asociados (AAM o MAA) a las MII. Dentro de los AEM, el anti-MDA5 es el segundo autoanticuerpo que más se asocia con enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que típicamente se presenta en forma rápidamente progresiva (EPI-RP) de pronóstico pobre, presente en un porcentaje representativo de pacientes con DM o DMA.

La hipótesis planteada se basa en que el manejo de la EPI y EPI-RP requiere un abordaje precoz y un tratamiento intensivo con el objetivo de disminuir la mortalidad, siendo así necesaria la incorporación de nuevos tratamientos (inhibidores de la enzima JAK-2 o recambio plasmático) a tratamientos iniciales basados en corticoides e inmunosupresores. El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión sistemática de los tratamientos combinados e intensivos de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la dermatomiositis con o sin miositis con positividad de anti-MDA5.

Para ello, se realiza la búsqueda bibliográfica en bases de datos, se definen los criterios de inclusión y exclusión, se determina el tipo de participantes, de exposición, el resultado de interés y los tipos de estudio. Tras esto, se seleccionan 12 estudios para llevar a cabo la revisión sistemática. Posteriormente, se recopila la información de interés en base a las variables de estudio y se exponen los resultados de los estudios seleccionados, agrupados según las diferentes pautas de tratamiento de la EPI asociada a la miositis asociada a anti-MDA-5. Finalmente, se extraen las conclusiones que responden la hipótesis del trabajo.

---

Inflammatory myopathies (IM) or myositis are a heterogeneous group of connective tissue diseases of low incidence, although they constitute the largest group of potentially treatable myopathies. There are several subgroups depending on the etiology. This paper focuses on idiopathic inflammatory myopathies (IIM), within which several forms with their own characteristics can be distinguished, including amyopathic dermatomyositis (ADM) or clinical amyopathic dermatomyositis (CADM) will be the main focus of the assignment.

Recent progress has been made in the knowledge of IIM, thanks to a better characterization of their specific histopathological alterations and the description of a variety of new autoantibodies associated with different clinical phenotypes. Therefore, it is worth highlighting the importance of autoantibodies in their diagnosis, characterization, management and prognosis. Specific autoantibodies (MSA) and other associated autoantibodies (MAA) have been described. Of the MSA, anti-MDA5 is the second most commonly associated autoantibody with interstitial lung disease (ILD), which typically presents rapidly progressive form (RP-ILD) with poor prognosis, present in a representative percentage of patients with DM or CAMD.

The hypothesis is based on the fact that the management of ILD and RP-ILD requires an early approach and intensive treatment with the aim of reducing mortality, being thus required the incorporation of new treatments (JAK-2 enzyme inhibitors or plasmapheresis) to initial treatments based on corticosteroids and immunosuppressants. The objective of this study is to accomplish a systematic review of combined and intensive treatments for interstitial lung disease associated with dermatomyositis with or without myositis associated with anti-MDA5 positivity.

For this purpose, a bibliographic search is carried out in databases, the inclusion and exclusion criteria are defined, the type of participants, the exposure, the result of interest and the types of study are determined. Afterwards, 12 studies are selected for the systematic review. Subsequently, information of interest is collected based on the study variables and the results of the selected studies are presented, grouped according to the different treatment regimens of ILD associated with myositis and anti-MDA5. Finally, conclusions that answer the hypothesis of the work are drawn.

## INTRODUCCIÓN

### CONCEPTO DE MIOPATÍA INFLAMATORIA Y CLASIFICACIÓN

Las miopatías inflamatorias (MI) o miositis son un grupo heterogéneo de enfermedades del tejido conjuntivo que tienen en común la afectación del músculo esquelético (1).

Podemos distinguir dos subgrupos en base a la etiología (2): miopatías inflamatorias infecciosas y miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). En este trabajo nos centraremos en estas últimas.

La mayoría de las miopatías inflamatorias idiopáticas son inmunomediadas. Se caracterizan por la afectación del músculo con compromiso variable de piel y otros órganos. Pueden ocurrir en el contexto de una afectación multisistémica, asociado a otras enfermedades autoinmunes, a la presencia de cáncer (paraneoplásico) o de forma secundaria al uso de fármacos miotóxicos (por ejemplo, las estatinas) (3).

Dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas, encontramos diferentes formas (3): dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miositis necrotizante inmunomediada (MNIM), miositis de sobreposición (OM) y miositis por cuerpos de inclusión (MCI). Más adelante, se irá detallando cada una de ellas.

## EPIDEMIOLOGÍA

Todas las formas de miositis (3) se consideran enfermedades raras, con una incidencia aproximada de 1-6 casos por cada 100000 individuos (3,4). Sin embargo, se trata del grupo más grande de miopatías potencialmente tratables (3).

Afectan mayormente a adultos, a excepción de la dermatomiositis juvenil. La edad de inicio habitual está entre los 45-60 años. Afectan más a mujeres que hombres en proporción 2:1, salvo en la miositis por cuerpos de inclusión, que es tres veces mayor en hombres (3).

La OM comprende más de la mitad de los casos, seguida de la DM con alrededor de un tercio de los casos. La MCI es la MII más frecuente en mayores de 50 años (3). Existe controversia en cuanto a la PM, ya que en muchos estudios se ha encontrado con menor frecuencia de la estimada (3,4).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se trata de enfermedades que pueden afectar a múltiples órganos, dando lugar a manifestaciones muy diversas, desde formas leves hasta formas graves con importante impacto en la calidad de vida (3,4).

Como **clínica general** de las MII destaca la debilidad simétrica con predominio de la musculatura proximal de cinturas escapular y pélvica, así como cuello o tronco. Se puede iniciar de forma aguda, subaguda o crónica y cursa de forma insidiosa (3,4). En algunos casos puede afectar la musculatura respiratoria y diafragmática, produciendo insuficiencia respiratoria. Además, puede existir compromiso bulbar en forma de disfagia, disartria y voz nasal (3-5). Cabe destacar la ausencia de oftalmoplejía y/o ptosis y síntomas sensitivos (3).

De forma concomitante a la debilidad es común la presencia de fatigabilidad, mialgias, artralgias, pérdida de peso y/o fiebre. Puede aparecer el fenómeno de Raynaud, así como manifestaciones cutáneas diversas (3,5).

En algunas formas podemos encontrar un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica con afectación multiorgánica: enfermedad pulmonar intersticial (EPI); afectación cardíaca en forma de miocardiopatía y/o arritmias; en contexto oncológico como signo paraneoplásico (3,4).

Los diferentes tipos tienen **características clínicas propias** que se describen a continuación.

## DERMATOMIOSITIS (DM)

Característicamente los pacientes con DM presentan afectación cutánea, asociada en la mayoría de los casos a manifestaciones musculares con o sin otra clínica sistémica añadida.

A nivel cutáneo, se manifiesta en forma de exantema de color violáceo en áreas fotosensibles. Es patognomónico que se presente en el área periorbitaria (*exantema heliotropo*). También es típica su presentación en forma de “V” en el cuello, espalda superior y hombros (*signo del Chal*) (3-5). Las *pápulas de Göttron*, también consideradas patognomónicas, aparecen de forma simétrica en la parte dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, así como en áreas extensoras de otras articulaciones (codos, rodillas o tobillos) (3). A nivel ungueal, la presencia de capilares dilatados con telangiectasias e infartos hemorrágicos periungueales son típicos en la DM (3,4).

Respecto a las manifestaciones sistémicas, algunos pacientes desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, cardiopatía o compromiso gastrointestinal (3-5). Asimismo, puede aparecer fenómeno de Raynaud y calcificaciones musculares y/o cutáneas (3). Un 30% de pacientes con DM asocian riesgo de neoplasia, sobre todo de ovario, mama, colon, melanoma y linfoma no Hodgkin (5).

Las características particulares de esta entidad hacen que la clínica sea altamente sugestiva para el diagnóstico de este subtipo específico de MII, a diferencia de otras MII en las que se requieren otras pruebas para poder distinguir un subtipo de otro (5).

No obstante, en algunos pacientes encontramos dermatomiositis sin miositis, también llamada dermatomiositis amiopática, en la que la presentación clínica será más larvada (3,5). Esta entidad se explicará más adelante.

Existen autoanticuerpos específicos de las miositis inflamatorias idiopáticas asociados a la DM: anti-Mi2, anti-TIF1-γ, anti-NXP-2, anti-MDA-5, anti-SAE, anti-ARS (3-5). También se tratará de ellos posteriormente.

La biopsia muscular abierta es la prueba de oro para el diagnóstico confirmatorio de la miositis idiopática y de sus formas, aunque la biopsia con aguja percutánea tiene una rentabilidad diagnóstica alta y se puede indicar en ciertas circunstancias donde no se pueda realizar la biopsia abierta (5,6). En la biopsia muscular de la DM, es característica la presencia de atrofia perifascicular que, en pacientes con DM, tiene una especificidad de >90%, y el predominio de depósito de complejo de ataque del complemento C5b-C9 en el perimio y en la región perivascular, además de linfocitos T CD4+, macrófagos y células dendríticas (3-5).

---

## POLIMIOSITIS (PM)

Se manifiesta en la edad adulta con debilidad proximal y elevación de CK, normalmente sin mialgia. Evoluciona en un periodo de semanas a meses, lo que la diferencia de la rabdomiólisis, que se desarrolla más rápidamente (5).

No cursa con lesiones cutáneas ni afectación pulmonar, por lo que el diagnóstico no puede establecerse mediante criterios clínicos. Tampoco se asocia a anticuerpos específicos (5). Por ello, actualmente se considera un diagnóstico de exclusión (3).

En la biopsia muscular encontramos predominio de linfocitos CD8, fibras no necróticas que muestran el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, invasión del endomisio y fibras respetadas (3-6).

---

#### MIOSITIS NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA (MNIM)

Puede presentarse en cualquier edad, con debilidad proximal simétrica subaguda de instauración más rápida y severa que en la PM. En un 40% de los pacientes hay compromiso de la musculatura distal, así como disfagia, mialgias, compromiso respiratorio y cardíaco. Sin embargo, no cursa con manifestaciones cutáneas (6).

Es habitual su asociación al uso de estatinas, aunque no exclusiva (4). Puede aparecer en contexto de infecciones virales, cáncer o conectivopatías (5).

Los pacientes con MNIM suelen presentar autoanticuerpos anti-SRP o anti-HMGCR (4).

Histológicamente, se caracteriza por abundantes fibras en necrosis y predominio de macrófagos, que pueden identificarse marcando CD68. Las fibras musculares pueden mostrar niveles variables de la expresión del MHC clase I en su sarcolema (4-6).

---

#### MIOSITIS DE SOBREPUESTO (OM)

El término OM hace referencia a la asociación de miopatía inflamatoria con al menos una característica clínica de solapamiento de una enfermedad del tejido conectivo (5). Es decir, en este caso la miositis aparece como una manifestación adicional de una enfermedad reumatológica más compleja, como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren o esclerosis sistémica (ES) (3).

La condición más frecuente de OM es el síndrome antisintetasa (SAS), asociado siempre a la presencia de anticuerpos anti-RNA sintetasa y que puede ser considerado como un subtipo de miositis (4). Se comentará a continuación.

La OM puede presentar anticuerpos no específicos de la miositis, tales como anti-PM/Scl, anti-U1-RNP (4,5) y otros propios de las entidades con las que se asocia la miositis (4).

La biopsia muscular debe presentar inflamación perivascular, necrosis perifascicular y predominio de MHC-I (3-6).

---

#### SÍNDROME ANTISINTETASA (SAS)

Se manifiesta por un conjunto de síntomas clínicos como miositis, fenómeno de Raynaud, artritis, manos de mecánico, enfermedad pulmonar intersticial, reflujo gastroesofágico, síntomas sistémicos generales y erupciones cutáneas (4,5).

Serológicamente, se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra las sintetasa de ARN aminoaciltransferente (Anti-ARS) (5), entre los que destacan anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ, anti-Zo y anti-KS (4,5). Actualmente, se considera necesaria la presencia de uno de los autoanticuerpos para su diagnóstico (5).

Tal y como se ha mencionado, el SAS pertenece al grupo de las OM. Es por ello, que los pacientes con SAS suelen presentar signos y síntomas que se solapan con otros trastornos del tejido conectivo (ETC) (5).

La biopsia muscular demuestra infiltración de células T y macrófagos, atrofia o necrosis perifascicular (5).

### MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN (IBM)

La forma de presentación de la afectación muscular permite distinguirla clínicamente de la DM y PM. La debilidad muscular es asimétrica y distal, con preferencia por el cuádriceps y músculo flexor de los dedos de la mano (5,6). Generalmente inicia en individuos mayores de 45 años y evoluciona de forma lenta (5). Muchos pacientes asocian atrofia muscular, que obliga a hacer diagnóstico diferencial con enfermedades de la motoneurona (6).

En la mitad de los pacientes existe disfunción esofágica en forma de disfagia y compromiso facial. No presentan afectación pulmonar ni cardíaca (6). Frecuentemente asocia un cuadro sistémico (cáncer, infecciones virales, estatinas) y autoanticuerpos anti-NT5C1A (5).

En cuanto a la biopsia muscular, es característica la presencia de vacuolas. Además, encontramos predominio de linfocitos CD8, invasión del endomisio, fibras musculares intactas (5).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y clasificación de este grupo heterogéneo de enfermedades ha sido durante mucho tiempo un motivo de controversia, dada la ausencia de criterios de clasificación y diagnóstico universalmente aceptados. Recientemente se ha progresado en el conocimiento de cada tipo de MII gracias a una mejor caracterización de sus alteraciones histopatológicas específicas y a la descripción de variedad de nuevos autoanticuerpos asociados a los distintos fenotipos clínicos (2,5,6).

Actualmente, el diagnóstico está basado en criterios clínicos, analíticos, serológicos e histopatológicos. Tras la sospecha clínica, es de gran relevancia la identificación correcta del subtipo de MI mediante la detección de anticuerpos asociados o específicos, en conjunto con la biopsia muscular y otras pruebas complementarias para establecer el diagnóstico, pronóstico, y llevar a cabo el tratamiento adecuado (1,5,6).

A lo largo de los años se han propuesto diferentes criterios diagnósticos para las MII (6). Uno de los más utilizados son los criterios de Bohan y Peter (tabla 1) (7), basados en los niveles de creatina quinasa (CK), los hallazgos del electromiograma (EMG) y la biopsia muscular. A pesar de tener alta sensibilidad (75-100%), presentan una baja especificidad (30%) en el diagnóstico. Se definieron para identificar las formas clásicas de DM y PM y clasifica las MII en 5 grupos (PM primaria, DM primaria, PM o DM asociada a neoplasia, DM o PM de la infancia asociada a vasculitis, DM o PM asociada a enfermedad del tejido conjuntivo), sin reconocer la MCI ni la MNIM (6).

Posteriormente, el Centro Neuromuscular Europeo (ENMC) (8) propone criterios diagnósticos considerando anticuerpos y pruebas complementarias. Permite ampliar la clasificación de las MII, incluyendo: PM, DM, DM amiopática, MCI, MNIM y miositis inespecífica. Esta última se presenta con infiltrados perivasculares y perimisiales no específicos, sin otras características de PM o DM (6).

La Liga Europea contra el Reumatismo y el Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR) aportan otro método de clasificación teniendo en cuenta síntomas y signos, datos de laboratorio (incluyen la determinación de anticuerpos anti-Jo-1) y biopsia muscular (9). Según la disponibilidad de la biopsia muscular, se obtiene la puntuación exigida para la que se puede catalogar de una miositis probable (estimación de probabilidad entre 55-89%) o definida ( $\geq 90\%$ ) (tabla 2). Estos criterios cuentan con validación interna y externa, puntos de corte para el diagnóstico, una sensibilidad entre el 87-93% e incluyen las formas amiopáticas. No se incluyen el EMG ni las pruebas de imagen dentro de sus variables (6).

La identificación de distintos autoanticuerpos implicados se ha convertido en una herramienta importante y fundamental para el diagnóstico y clasificación de las MII (10,11,12), detectándose de forma global hasta en un 50-80% de ellas (13). Se hablará de ellos en otro apartado.

Como se ha comentado anteriormente, la biopsia es la prueba más importante, permitiendo tanto el diagnóstico definitivo como la distinción de los distintos subtipos de MII (7).

Como pruebas complementarias puede llevarse a cabo el electromiograma (EMG) sobre los músculos afectados, que contribuye a corroborar el patrón miofático y signos de daño muscular. La resonancia magnética nuclear (RMN) ayuda a identificar y localizar cambios de inflamación y destrucción tisular; además, actualmente, se está utilizando para monitorizar la respuesta al tratamiento. Normalmente las pruebas de laboratorio muestran la elevación de los niveles de creatina quinasa (CK) aldolasa y, en algunos casos, otros enzimas, como lactato deshidrogenasa (LDH) o alanina aminotransferasa (ALT) (10).

El diagnóstico de una MI requiere de la exclusión de otras formas de miopatía incluyendo la distrofia de cinturas, la distrofia facio-escápulo-humeral, así como miopatías metabólicas, mitocondriales, endocrinas e inducidas por tóxicos (3).

**Tabla 1. Criterios de Bohan y Peter**

<b>Criterios diagnósticos</b>	
1. Debilidad simétrica de musculatura de cinturas y de flexores anteriores del cuello que progresa en semanas a meses	
2. Enzimas musculares elevadas especialmente la CK y a menudo la aldolasa	
3. EMG miofática con potenciales unidad motora pequeños, corta duración y polifásicos. Aumento actividad insersional, fibrilaciones y ondas agudas positivas	
4. Biopsia muscular anormal: degeneración, regeneración, necrosis e infiltrados mononucleares intersticiales	
5. <i>Rash</i> típico DM (Pápulas de Gottron, signo de Gottron y eritema heliotropo)	
<b>Clasificación MII</b>	
• Grupo I: Polimiositis (PM) primaria idiopática	
• Grupo II: Dermatomiositis (DM) primaria idiopática	
• Grupo III: DM (o PM) asociada a neoplasia	
• Grupo IV: DM (o PM) de la infancia asociada con vasculitis	
• Grupo V: DM o PM asociada a enfermedad del tejido conectivo	
<b>Diagnóstico de PM</b>	<b>Diagnóstico de DM</b>
1. Definitivo: todos los puntos del 1 al 4	1. Definitivo: punto 5 + 3 puntos del 1 al 4
2. Probable: 3 puntos del 1 al 4	2. Probable: punto 5 + 2 puntos del 1 al 4
3. Posible: 2 puntos del 1 al 4	3. Posible: punto 5 + 1 puntos del 1 al 4

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de miositis idiopática según EULAR**

Variable	CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN EULAR/ACR	
	Sin biopsia muscular	Con biopsia muscular
Edad de inicio del primer síntoma presuntamente relacionado con la enfermedad en $\geq 18$ años y $< 40$ años	1,3	1,5
Edad de inicio del primer síntoma presuntamente relacionado con la enfermedad en $\geq 40$ años	2,1	2,2
<b>Debilidad muscular</b>		
Debilidad simétrica objetiva, normalmente progresiva, de la zona proximal de las extremidades superiores	0,7	0,7
Debilidad simétrica objetiva, normalmente progresiva, de la zona proximal de las extremidades inferiores	0,8	0,5
Los flexores del cuello son relativamente más débiles que los extensores del cuello	1,9	1,6
En las piernas los músculos proximales son relativamente más débiles que los músculos distales	0,9	1,2
<b>Manifestaciones cutáneas</b>		
Exantema «en heliotropo»	3,1	3,2
Pápulas de Gottron	2,1	2,7
Signo de Gottron	3,3	3,7
<b>Otras manifestaciones clínicas</b>		
Disfagia o dismotilidad esofágica	0,7	0,6
<b>Determinaciones de laboratorio</b>		
Presencia de autoanticuerpos anti-Jo-1 (anti-histidil-ARNt sintetasa)	3,9	3,8
Elevación de las concentraciones séricas de una de las siguientes enzimas, CK <sup>a</sup> o LDH <sup>b</sup> o aspartato aminotransferasa (ASAT/AST/SGOT) <sup>b</sup> o alanina aminotransferasa (ALAT/ALT/SGPT) <sup>b</sup>	1,3	1,4
<b>Características de la biopsia muscular: presencia de</b>		
Infiltrado endomisial de células mononucleares circundantes, pero sin miofibras invasoras		1,7
Infiltrado perimisial y/o perivascular de células mononucleares		1,2
Atrofia perifascicular		1,9
Vacuolas ribeteadas		3,1
<b>Biopsia muscular disponible</b>		
MII probable: puntuación agregada (probabilidad $\geq 55$ y $< 90\%$ ): $\geq 6,7$ y $< 8,7$		
MII definida: puntuación agregada (probabilidad $\geq 90\%$ ): $\geq 8,7$		
<b>Biopsia muscular no disponible</b>		
MII probable: puntuación agregada (probabilidad $\geq 55$ y $< 90\%$ ): $\geq 5,5$ y $< 7,5$		
MII definida: puntuación agregada (probabilidad $\geq 90\%$ ): $\geq 7,5$		

## PAPEL DE LOS AUTOANTICUERPOS

Como se ha explicado anteriormente, las MII pueden estar asociadas a otras enfermedades o presentar una evolución y pronóstico diferente en cada una de ellas. Se han descrito autoanticuerpos específicos y otros asociados a las MII (3,13).

Los autoanticuerpos específicos (AEM o MSA) son característicos de las MII y confieren determinadas características clínicas que han permitido delimitar algunos síndromes. Son los autoanticuerpos anti-sintetasa, anti-MDA-5, anti-TIF1- $\gamma$ , anti-NXP2, anti-Mi2, anti-HMGCoA (hidroxi-metil-glutaril coenzima A), anti-SRP (11).

Sin embargo, los autoanticuerpos asociados (AAM o MAA) pueden estar presentes en otras enfermedades del tejido conectivo, aunque también marcan algunas características clínicas e incluso pronósticas. Son los autoanticuerpos anti-Ro, anti-Pm-Scl, anti-Ku y anti-U1-RNP (11).

La identificación de autoanticuerpos se lleva a cabo mediante diferentes técnicas como inmunoprecipitación, ELISA y CLIA (11).

Por otra parte, en los pacientes con distrofias y con otras miopatías no autoinmunes los anticuerpos son negativos, por lo que nos permitirá establecer un diagnóstico

diferencial. En un mismo paciente con MII se pueden presentar distintos autoanticuerpos al mismo tiempo (13).

De forma global (tanto AAM como AEM), los anticuerpos anti-Jo1 son los más prevalentes (11).

Los anticuerpos antisintetasa son los más frecuentes dentro de los anticuerpos específicos de miositis. Los AEM son positivos casi exclusivamente en pacientes con MII y pueden ser utilizados para clasificar a los pacientes con MII en subtipos de fenotipos clínico-inmunológicos y se les atribuye valor pronóstico (6).

Dentro de los autoanticuerpos asociados a miositis, los más frecuentes son los anticuerpos anti-Ro52. Los anticuerpos PM/Scl se asocian a compromiso esofágico y síndrome antisintetasa. Los anticuerpos anti-Ku se asocian a miositis, artritis y fenómeno de Raynaud. Los AAM pueden estar también presentes en otras enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren o esclerosis sistémica, entre otras) (6).

En las siguientes tablas 3 y 4 se recoge de forma más detalladas las características de los MAA y MSA (3,6,10–12,14,15).

**Tabla 3. Anticuerpos asociados a miositis inflamatoria idiopática. Características**

MAA	FRECUENCIA / MII+	CLÍNICA ASOCIADA	PRONÓSTICO
<b>Anti-Ku</b>	20-30% DM/PM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome overlap con esclerodermia o LES sobre todo</li> <li>- Predomina en japoneses</li> <li>- Mayor riesgo de EPI</li> </ul>	Si EPI con Anti-Ku+ mala respuesta a glucocorticoides, a pesar de buena respuesta de MII
<b>Anti-Ro52</b>	25% EII	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome overlap</li> <li>- Frecuente asociación con otros autoanticuerpos (anti-ARS, anti-MDA5)</li> <li>- Mayor riesgo de EPI progresiva</li> </ul>	Peor pronóstico si anti-MDA5+
<b>Anti-PM/Scl</b>	8-10% DM/PM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome overlap PM con esclerodermia (más descrito)</li> <li>- EPI en un 37%, normalmente después de clínica cutánea</li> <li>- Predomina en caucásicos</li> </ul>	Curso más favorable EPI de inicio más tardío y con menor deterioro de la función pulmonar
<b>Anti-U1-RNP</b>	10% DM/PM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome overlap PM o DM con enfermedad mixta del tejido conectivo</li> <li>- Baja prevalencia de EPI</li> </ul>	
<b>Anti-IBM-43</b>	50% MCI (IBM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Características de MCI</li> </ul>	

Tabla 4. Anticuerpos específicos de la miositis inflamatoria. Características

MSA	FRECUENCIA / MII+	CLÍNICA ASOCIADA	PRONÓSTICO
<b>Anti-ARS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Jo1</li> <li>• Anti-PL7</li> <li>• Anti-PL12</li> <li>• Anti-EJ</li> <li>• Anti-OJ</li> </ul>	25-40% 15-20% 5-10% 5% <5% OM, PM, DM	<b>Síndrome antisintetasa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Miositis</li> <li>- Fiebre</li> <li>- Artritis</li> <li>- Fenómeno de Raynaud</li> <li>- Manos de mecánico</li> <li>- EPI</li> <li>- Afectación esofágica</li> <li>- No se asocia a cáncer</li> </ul>	Peor pronóstico por afectación más importante
<b>Anti-MDA5</b>	20-30% DM en asiáticos En caucásicos menor porcentaje 50% CADM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>EPI rápidamente progresiva</b>, más frecuente en asiáticos</li> <li>- Lesiones cutáneas típicas DM</li> <li>- Ulceración, paniculitis</li> <li>- Artritis</li> <li>- Manos de mecánico</li> <li>- No se asocia a cáncer</li> </ul>	Peor pronóstico por rápida progresión de EPI
<b>Anti-TIFI- γ</b>	20-30% DM 30% DM juveniles 40-75% DM asociadas a cáncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manifestaciones DM típica</li> <li>- Alta asociación a <b>cáncer</b> (a partir de los 40 años)</li> <li>- En DM juvenil lipoatrofia, ulceración cutánea, sin asociación a cáncer</li> <li>- No se asocia a afectación pulmonar</li> </ul>	Mal pronóstico por cáncer
<b>Anti-Mi2</b>	10% DM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM clásica: eritrodermia, signo del chal.</li> <li>- Sin afectación pulmonar ni asociación a cáncer</li> </ul>	Buen pronóstico Buena respuesta a corticoides
<b>Anti-SRP</b>	4-6% miositis 60% MNIM	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Afectación muscular severa y rápidamente progresiva</li> <li>- Disfagia</li> <li>-<b>Afectación cardíaca (miocardiopatía)</b></li> <li>-No se asocia a cáncer</li> </ul>	Mal pronóstico Resistencia al tratamiento
<b>Anti-NXP-2</b>	<5% DM, DM juvenil y PM 25% DM juvenil	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Clínica predominante en DM</li> <li>-<b>Calcinosis cutánea</b></li> <li>-Síndrome antisintetasa</li> <li>-Riesgo &gt;50% <b>cáncer</b> en adultos</li> </ul>	Pronóstico intermedio Mayor riesgo de cáncer
<b>Anti-HMGCR</b>	<10% MII 60% MNIM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;50% exposición previa a <b>estatinas</b></li> <li>- CK elevada</li> <li>- No se asocia a cáncer</li> </ul>	Mal pronóstico Buena respuesta a inmunosupresores, pero recidivas sin tratamiento Asociado a cronicidad
<b>Anti-SAE</b>	5% CADM, OM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manifestaciones cutáneas típicas</li> <li>- En OM miositis ausente al inicio, comienzo tardío</li> <li>- Escasa o nula asociación EPI</li> <li>- Asociación a cáncer variable</li> </ul>	Buen pronóstico
<b>Anti-cN1A</b>	30% MCI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MCI típica</li> <li>- Curso más severo</li> <li>- Disfagia</li> <li>- Positivo en 20-30% de pacientes con síndrome de Sjögren y LES</li> <li>- No se asocia a cáncer</li> </ul>	Pronóstico intermedio 70% sensibilidad MCI

## DERMATOMIOSITIS SIN MIOSITIS

### HISTORIA

La dermatomiositis amiopática (DMA), también conocida como dermatomiositis amiopática clínica (CADM), es un trastorno que cursa con manifestaciones cutáneas

típicas de DM (*exantema heliotropo* o *pápulas de Göttron*), pero mínima o ninguna evidencia de miositis clínica (13).

Se informó que los pacientes con DMA en Asia con frecuencia desarrollan una forma de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) amenazante para la vida, rápidamente progresiva (11).

En 2005, Sato et al (16) reportaron un nuevo autoanticuerpo llamado anti-CADM-140, específico para DMA. Posteriormente, se identificó el autoantígeno del anticuerpo anti-CADM-140 como MDA5, también conocido como “inducido por interferón con proteína 1 del dominio helicasa C” (IFIH1), siendo detectable en el 20-50% de los pacientes adultos asiáticos con DM (incluida la DMA). El autoantígeno reconocido por anti-MDA5 reconoce el RNA viral y desencadena la respuesta antiviral mediante interferón tipo 1 (17).

La presencia de anti-CADM-140 o MDA5 se asocia con niveles más bajos de creatina quinasa (CK), una frecuencia alta de EPI (90-95%), en especial la forma rápidamente progresiva (RP-EPI) (50–80%) y mal pronóstico por insuficiencia respiratoria (18).

El número de pacientes con anti-MDA5-positivo no parece ser el mismo en las cohortes americanas ni en las europeas. La frecuencia de autoanticuerpo MDA5 en América y Europa (5-10% en DM adulta) es menor que en cohortes asiáticas. Además, en América y Europa, los anticuerpos anti-MDA5 están asociados con EPI (60-70%) pero no con RP-EPI, a diferencia de Asia (19).

Tales discrepancias clínicas pueden ser explicadas por diferencias étnicas o factores ambientales. Sin embargo, artículos recientes evidencian la asociación entre anticuerpos anti-MDA5 y RP-ILD, incluso en cohortes europeas y estadounidenses (20,21).

Una de las limitaciones de estos estudios de cohortes de anti-MDA5 es el sesgo de selección, ya que los pacientes se recogieron de un solo centro. Es por ello, que las investigaciones internacionales y multicéntricas siguen siendo necesarias.

---

## CARACTERÍSTICAS

La dermatomiositis sin miositis (DMA o CADM) es un subtipo de miopatía inflamatoria idiopática de etiología autoinmune. Se presenta con las manifestaciones cutáneas indistinguibles de la DM sin miopatía o hipomiopatía con niveles de CK normales, lo que permite diferenciarla de la DM clásica. A pesar de la ausencia o mínima expresión de afectación muscular, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una complicación con importante impacto pronóstico, tal y como ocurre en la DM (4,12).

La DMA, al igual que la DM, también asocia autoanticuerpo MDA5 (también conocido como CADM-140), estando involucrado en el desarrollo de EPI rápidamente progresiva (EPI-RP), con una mortalidad de casi un 40% de los casos. La EPI-RP en la DMA suele ser refractaria al tratamiento intensivo con asociación de glucocorticoides a altas dosis e inmunosupresores potentes (12).

Actualmente, existe controversia respecto al tratamiento más adecuado para su manejo. También se desconoce si supone el mismo riesgo que la DM clásica de desarrollar complicaciones graves, tales como neoplasias (12).

Respecto a su diagnóstico, los criterios que definieron por primera vez esta entidad fueron los “criterios de Sontheimer” (22), que contienen: lesiones cutáneas características, biopsia de piel diagnóstica, ausencia de debilidad muscular. Es importante recordar que no existen diferencias en cuanto a la clínica y hallazgos microscópicos entre DMA y DM; y que en un 50% de los pacientes con DM clásica los síntomas cutáneos preceden entre 3 y 6 meses los síntomas musculares. Es por ello, que la manifestación muscular dos años posteriores a la aparición del exantema debe considerarse como progresión habitual de la DM clásica. Pasado este tiempo, si persiste la clínica únicamente cutánea en ausencia de miopatía, puede clasificarse como DMA (12).

Por otro lado, se ha observado que un porcentaje de pacientes con lesiones cutáneas de DM sin clínica de debilidad muscular y valores de CK normales pueden tener alteraciones en el EMG, RMN y biopsia muscular, considerándose así la existencia de miositis clínicamente asintomática. No obstante, estos hallazgos no sirven como predictores de inicio posterior de enfermedad muscular, por lo que no necesariamente implica una actitud terapéutica más intensiva, siendo innecesarias por tanto otras exploraciones musculares en ausencia de clínica muscular con el fin de tomar decisiones terapéuticas. Durante los dos primeros años se recomiendan determinaciones periódicas de CK en pacientes con aparente DMA (12,23).

## ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LA MIOSITIS

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) han ido adquiriendo importancia en el estudio de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) (14).

El mayor conocimiento del estudio de anticuerpos asociados y específicos ha permitido una mejora en el diagnóstico y caracterización de EPI asociada a MII (11,13). Los autoanticuerpos que se relacionan principalmente con EPI, en orden de mayor a menor asociación, son los anti-ARS (Jo-1, PL-7, PL-12), anti-MDA5 y anti-SRP (24).

Cabe destacar que la EPI no se incluye en los criterios de clasificación de MII, pero se trata de una enfermedad importante de la que se ha de estar concienciado (11).

La prevalencia de EPI en DM/PM ha ido cambiando con el paso de los años. Se estima que en 1974 la prevalencia era del 5%. Estudios de metaanálisis posteriores llevados a cabo desde el año 2000 hasta el año 2020 estiman que alrededor de un 40% de pacientes con DM/PM presentan EPI, con una mayor predilección en pacientes asiáticos. Este aumento puede ser debido al control de rutina mediante TC pulmonar en estos pacientes (11).

La manifestación de EPI puede preceder o aparecer de forma sincrónica con la clínica característica de MII. El patrón de EPI más frecuente es de neumonía intersticial inespecífica (NII), aunque existen otros patrones como neumonía usual (NIU) o

neumonía organizada (NO), con daño alveolar difuso. Los factores de riesgo asociados a mal pronóstico incluyen: presentación aguda/subaguda, mayor edad y deterioro de la función pulmonar (11).

Existen una serie de marcadores de laboratorio que permiten establecer un pronóstico. Los niveles de ferritina incrementados y de CK disminuidos se relacionan con eventos de mal pronóstico (11,14).

Por otro lado, la presencia de títulos positivos de anti-MDA5 se asocia a un peor pronóstico y/o respuesta pobre a tratamiento (24).

A continuación, se hablará de la asociación de este autoanticuerpo con la enfermedad pulmonar intersticial.

## ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LA MIOSITIS ASOCIADA A ANTI-MDA5

De los AEM, el anti-MDA5 es el segundo autoanticuerpo que más se asocia con enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que típicamente se presenta en forma rápidamente progresiva de pronóstico pobre (14).

Varios estudios concluyen que los pacientes anti-MDA5 positivos tuvieron tasas más altas de EPI-RP en comparación con EPI no progresiva. Además, muestran que los pacientes con anti-MDA5 positivo tenían más probabilidad de tener EPI-RP que los pacientes con anti-ARS positivos y anti-MDA5 negativos (14).

De forma similar, diversos estudios refieren que los anti-MDA5 eran los anticuerpos más prevalentes en la EPI-RP, cuya positividad oscila entre un 39-82% (14). Por ello, la estadificación de DM/PM de acuerdo con los AEM es de gran utilidad dado que estos autoanticuerpos están estrechamente relacionados con el fenotipo clínico (24).

Un 50% de los pacientes con DMA y un 20-30% de los pacientes con DM en asiáticos (en caucásicos menor porcentaje) presentan anti-MDA5, asociándose por tanto en muchos casos DMA o DM con anti-MDA5 positivo a EPI-RP. Se contempla que una proporción significativa de pacientes con títulos positivos de anti-MDA5 y enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva (EPI-RP) es de origen asiático, con una pobre respuesta a terapia intensiva con altas dosis de glucocorticoides e inmunosupresores, terminando en muchos casos en fallo respiratorio (24,25).

## HIPÓTESIS

El manejo de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva (EPI-RP) requiere un abordaje precoz y un tratamiento intensivo con el objetivo de disminuir la mortalidad. Este hecho hace necesaria la incorporación de los inhibidores de la enzima JAK-2 y de la plasmaféresis.

## OBJETIVO

Llevar a cabo una revisión sistemática de los tratamientos combinados e intensivos de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la dermatomiositis con o sin miositis con positividad de anti-MDA5.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las siguientes bases de datos: *PubMed / Medline*, desde 2005 hasta julio de 2023.

Se utilizaron tres términos principales de encabezado de término médico (*MeSH*, *Medical Subject Headings*). El término A fue "*dermatomyositis*" o "*amyopathic dermatomyositis*" o "*clinically amyopathic dermatomyositis*". El término B fue "*MDA-5*" o "*melanoma associated to the differentiation of gen-5*" o "*CADM-140*". El término C fue "*lung interstitial disease*" o "*rapidly progressive lung interstitial disease*". El término D fue "*management*" o "*treatment*" o "*therapy*" o "*therapeutic*".

Se utilizó la estrategia PICO para seleccionar en *PubMed* los artículos a partir de los términos expuestos arriba y ajustados al *MeSH* de *PubMed*. En la tabla 5 se exponen los términos utilizados y algunos de los algoritmos de búsqueda de *PubMed*.

Solo se consideraron los artículos escritos en inglés y se aplicó la restricción con respecto a la fecha de publicación establecida.

El título y el resumen de todos los artículos recuperados en estas búsquedas se examinaron utilizando los criterios de selección proporcionados en la tabla 6. También se realizaron búsquedas meticulosas en las listas de referencias de los artículos elegibles y las revisiones relevantes para identificar estudios adicionales que entraran dentro de los criterios de la revisión.

### TIPO DE PARTICIPANTES

Los estudios clínicos sobre el manejo de pacientes con DMA o DM asociadas con anticuerpos MDA-5 y EPI o RP-EPI fueron elegibles para la inclusión.

El diagnóstico de DM se basó en los criterios de Bohan y Peter o en los criterios de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo/Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR) para la miopatía inflamatoria idiopática y el diagnóstico de la DMA se basó en los criterios de Sontheimer (22).

La EPI se diagnosticó en función de las anomalías en la tomografía computarizada de alta resolución y la EPI-RP se diagnosticó en función de los hallazgos de disnea progresiva o TC debido a la EPI dentro de los 3 meses posteriores al inicio de los síntomas respiratorios.

### TIPO DE EXPOSICIÓN

Tratamiento de la EPI o RP-EPI asociada a la DMA o a la DM con anticuerpos anti-MDA-5 positivos.

Tabla 5. Esquema de los términos y estrategias de búsqueda en PubMed

	MESH	Sinónimos	Algoritmos de búsqueda
<b>Population</b>	Amyopathic dermatomyositis Interstitial lung diseases Dermatomyositis Anti-MDA-5 Anti-CADM-140	Diffuse Parenchymal Lung Disease Interstitial Lung Diseases Diffuse Parenchymal Lung Diseases Interstitial Lung Disease Lung Disease, Interstitial Pneumonia, Interstitial Interstitial Pneumonia Interstitial Pneumonias Pneumonias, Interstitial Pneumonitis, Interstitial Interstitial Pneumonitides Interstitial Pneumonitis Pneumonitides, Interstitial	((("amyopathic dermatomyositis"[Supplementary Concept] OR "amyopathic dermatomyositis"[All Fields] OR "amyopathic dermatomyositis"[All Fields] AND "amyopathic dermatomyositis"[All Fields] OR ("dermatomyositis"[MeSH Terms] OR "dermatomyositis"[All Fields])) AND ("lung diseases, interstitial"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields] AND "interstitial"[All Fields]) OR "interstitial lung diseases"[All Fields] OR ("interstitial"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields])) AND "anti-CADM-140"[All Fields]) OR "anti-
<b>Intervention</b>	Tofacitinib		"tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[All Fields] OR "tofacitinib s"[All Fields]
	Plasma exchange/Plasmapheresis		"plasmapheresis"[MeSH Terms] OR "plasmapheresis"[All Fields] OR ("plasma"[All Fields] AND "exchange"[All Fields]) OR "plasma exchange"[All Fields] OR "plasma
	Polymyxine hemadsorption		("polymyxine"[All Fields] OR "polymyxins"[MeSH Terms] OR "polymyxins"[All Fields] OR "polymyxin"[All Fields]) AND ("hemadsorption"[MeSH Terms] OR "hemadsorption"[All Fields])
	Cyclophosphamide		"cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields] OR "cyclophosphamid"[All Fields] OR "cyclophosphamide s"[All Fields] OR "cyclophosphamides"[All Fields]
	Mycophenolate Mycophenolic acid		"mycophenolic acid"[MeSH Terms] OR ("mycophenolic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "mycophenolic acid"[All Fields] OR ("mycophenolate"[All Fields] AND "mofetil"[All Fields]) OR
	Rituximab		"rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields] OR "rituximab s"[All Fields]
	Treatment		"therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]
<b>Comparison</b>			
<b>Outcome</b>	Outcome	Outcome, Treatment Patient-Relevant Outcome Outcome, Patient-Relevant Outcomes, Patient-Relevant Patient Relevant Outcome Patient-Relevant Outcomes Clinical Effectiveness Effectiveness, Clinical Treatment Effectiveness Effectiveness, Treatment Rehabilitation Outcome Outcome, Rehabilitation Treatment Efficacy Efficacy, Treatment Clinical Efficacy Efficacy, Clinical	"treatment outcome"[MeSH Terms] OR ("treatment"[All Fields] AND "outcome"[All Fields]) OR "treatment outcome"[All Fields] OR ("outcome"[All Fields] AND "treatment"[All Fields]) OR "outcome treatment"[All Fields]

**Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión de selección del estudio****Criterios de inclusión:**

1. Artículos originales que discutan el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la dermatomiositis amiopática o dermatomiositis con anticuerpos anti-MDA5.
2. Artículos publicados desde 2005 a julio de 2023.
3. Estudios caso-control, ensayos controlados randomizados, estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos y series de casos.

**Criterios de exclusión:**

1. Estudios de dermatomiositis o dermatomiositis amiopática sin una asociación establecida a los anticuerpos anti-MDA5.
2. Estudios de menos de 5 pacientes.
3. Estudios que no evalúan el tratamiento y el pronóstico.
4. Artículos publicados en otra lengua que no sea el inglés.
5. Revisiones narrativas o sistemáticas y metaanálisis.

**TIPO DE RESULTADO**

Las medidas de resultado utilizadas para evaluar los diversos tratamientos en pacientes con EPI o EPI-RP asociadas con DMA o DM con anticuerpos anti-MDA-5 fueron la identificación de opciones de tratamientos farmacológicos efectivas, la mejoría del estado respiratorio, las tasas de mortalidad (a intervalos de 3 meses, 6 meses, 1 año o más), remisiones, recaídas y efectos adversos de la medicación.

**DISEÑO DEL ESTUDIO**

Los estudios incluidos fueron los ensayos controlados aleatorios (ECA), los estudios observacionales, los estudios de casos y controles, las series de casos, los estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos.

Se excluyeron los metaanálisis y estudios con menos de 5 casos, junto con los artículos sin traducción al inglés.

**PROCESO DE RECOGIDA DE DATOS**

Tras la identificación de los documentos elegibles, todos los datos relevantes se extrajeron de cada estudio en un esquema estructurado utilizando *Microsoft Excel* (*Microsoft Corp, Redmond, WA, USA*).

La información recopilada fue: criterios de elegibilidad, diseño del estudio, edad y sexo de los pacientes, características clínicas del paciente, tratamientos proporcionados, mejoría del estado respiratorio, mortalidad a los 3, 6 y 12 meses (y mayores intervalos en algunos estudios), remisión, tasa de recaída, cambio en niveles de ferritina y otros datos de laboratorio, estudio funcional respiratorio y efectos adversos de los tratamientos.

## EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

El riesgo de sesgo fue evaluado de forma independiente por dos autores (CB y ML), utilizando el sistema de puntuación de calidad de Oxford para la evaluación de estudios clínicos aleatorizados (ECA), la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para la evaluación de estudios de cohortes (ver apéndice).

Se utilizaron preguntas con respuesta afirmativa o negativa. En caso de que una puntuación de un estudio específico difiriera entre los dos revisores, se logró un consenso tras el debate entre los revisores.

Se determinó que los ECA tenían bajo riesgo de sesgo si tenían 4 o más de los 5 criterios. Se consideraron los estudios de cohortes de bajo riesgo de sesgo cuando se cumplieran 8 o más de los 9 criterios y riesgo moderado de sesgo cuando se cumplieran 7 criterios. Para estudios no controlados, se definió que tenían bajo riesgo de sesgo cuando cumplieran los 6 criterios, riesgo moderado de sesgo cuando cumplieran 5 o 4 criterios y alto riesgo de sesgo cuando se cumplieron 3 o menos criterios.

## SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE DATO

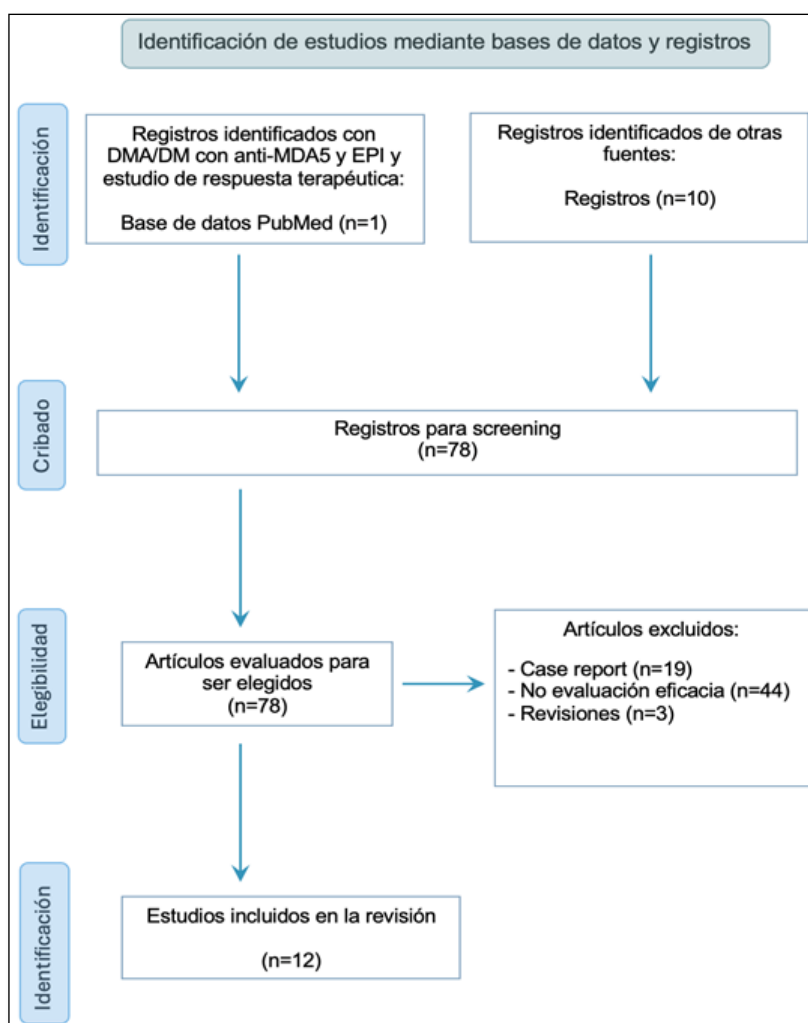


Figura 1. Esquema de la selección de los artículos revisados

Esta revisión sistemática utilizó datos agregados cuando fue posible y se llevó a cabo de acuerdo con los elementos de notificación preferidos internacionales para las guías de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA). En la figura 1 se muestra el esquema seguido para la selección de los artículos de la revisión.

## RESULTADOS

Tabla 7. Características de las series revisadas

Referencia	Año	Multicéntrico	n serie	Edad media (años)	Sexo V:M	DM y/o DMA	Tipo EPI	Estudio	Tiempo seguimiento (semanas)
<b>Tacrolimus VS ciclosporina</b>									
Fujisawa T et al	2021	Si	18	No consta	No consta	DM y DMA	EPI	Prospectivo	52
<b>Tratamiento secuencial VS combinado</b>									
Motegi SI et al	2019	No	16	54,75	5:11	DM y DMA	EPI-RP	Retrospectivo	No consta
Matsuda KM et al	2020	No	6	52,17	1:5	DM y DMA	EPI	Retrospectivo	Enero 2011 – octubre 2018
Tsuji H et al	2020	Si	61	No consta	No consta	DM	EPI-RP	Prospectivo	52
Gono T et al	2011	No	27	48	7:20	DM	EPI	Retrospectivo	No consta
<b>Tratamiento con tofacitinib</b>									
Kurasawa K et al	2018	No	20	60.6	No consta	DM y DMA	EPI-RP	Retrospectivo	52
Chen Z et al	2019	No	50	No consta	14:36	DM y DMA	EPI-RP	Retrospectivo	27
<b>Plasmaféresis</b>									
Shirakashi M et al	2020	No	13	No consta	5:8	DM y DMA	EPI-RP	Retrospectivo	136
Abe Y, et al	2020	No	13	No consta	No consta	DM	EPI-RP	Retrospectivo	52
<b>Tratamiento con rituximab</b>									
Ge Y et al	2020	No	11	39	5:6	DM	EPI y EPI-RP	Retrospectivo	48
Mao MM et al	2020	No	40	51.3	17:23	DM	EPI	Retrospectivo	52
<b>Hemadsorción polimixina</b>									
Okabayashi H et al	2017	No	14	No consta	3:11	DM	EPI-RP	Retrospectivo	No consta

Se exponen los estudios agrupados según las diferentes pautas de tratamiento de la EPI asociada a la miositis asociada a anti-MDA-5. En la tabla 7 se resumen los datos más importantes de cada estudio.

### CORTICOIDES + TACROLIMUS VERSUS CORTICOIDES + CICLOSPORINA

**Fujisawa T et al.** (26) es un estudio comparativo, prospectivo, randomizado, abierto y multicéntrico. Compara el tratamiento de prednisolona más tacrolimus (0,075 mg/Kg/d para conseguir niveles plasmáticos entre 5-10 ng/ml) en 8 pacientes versus prednisolona más ciclosporina A (3 mg/kg/d para niveles plasmáticos entre 100-150 ng/ml) en 10 pacientes con DM, PM o DMA con positividad de anti-MDA-5 y diagnóstico de EPI. El estudio también abarca casos con anticuerpos antisintetasa, que no se han incluido en nuestro análisis (40 pacientes más). La supervivencia a las 52 semanas fue mayor en el grupo con tacrolimus (88% vs 80%,  $p=0,63$ ) y la supervivencia libre de progresión fue 63% y 40% ( $p=0,32$ ) (figura 2), aunque sin diferencias significativas. No hubo tampoco diferencias significativas en la capacidad vital forzada (CVF) ni en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) entre los dos grupos. No hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los grupos de estudio en la serie total, incluidos los pacientes con anticuerpos antisintetasa.

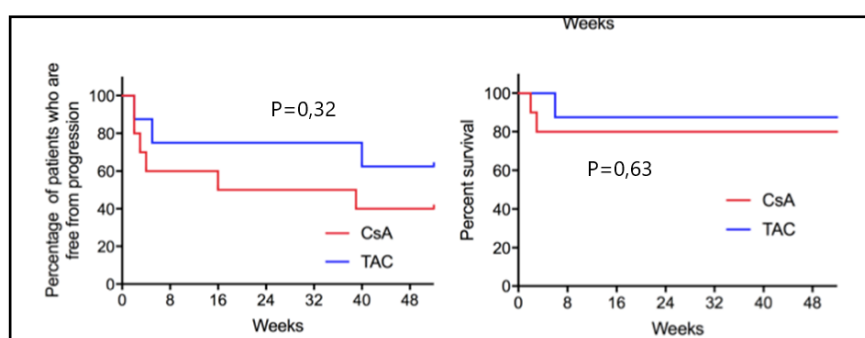


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier del análisis de los pacientes con DM, DMA o PM y EPI con anti-MDA-5 positivos. Fujisawa et al.

### TRIPLE TERAPIA INICIAL VERSUS TERAPIA SECUENCIAL (CORTICOIDES, INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA, CICLOFOSFAMIDA)

**Motegi SI et al.** (27) presentan un estudio unicéntrico, comparativo y retrospectivo de 75 pacientes con DM o DMA con o sin anti-MDA-5. De ellos, 16 pacientes tenían anticuerpos anti-MDA-5 y EPI-RP, y comparan la pauta de corticoides y/o inhibidores de la calcineurina versus los que además reciben ciclofosfamida intravenosa. Evidencian una mortalidad del 43,75% (7/16). Los tratados inicialmente con doble terapia (corticoides y/o tacrolimus/ciclosporina A) la mortalidad es del 83%; frente al 20% en los tratados inicialmente con corticoides, tacrolimus/ciclosporina y ciclofosfamida en bolus ( $p=0,04$ ). Este estudio no apunta el tiempo de referencia para la valoración de la mortalidad.

**Matsuda et al.** (28) es un estudio observacional, abierto y retrospectivo, que analiza la mortalidad y recuperación en pacientes con DM y EPI entre pacientes con anti-MDA-5 (11), antisintetasa (7) y anti-TIF-1- $\gamma$  (15). Los tres grupos recibieron tratamiento

múltiple (corticoides, tacrolimus y ciclofosfamida intravenosa) en diferentes proporciones (72%, 0% y 6,7%, respectivamente). Basalmente, los tres grupos tenían características similares, pero los pacientes con DM asociada a anti-TIF- $\gamma$  tenían menos extensión fibrótica y mejor función respiratoria. Presentaban EPI 6 pacientes de los pacientes con anti-MDA-5, 6 pacientes con antisintetasa y 1 paciente con anti-TIF-1- $\gamma$ . Desde el punto de vista del tratamiento, los pacientes con DM asociada a anti-MDA-5 recibieron más frecuentemente tratamiento combinado y más cantidad de fármacos inmunosupresores. No hubo diferencias en la mortalidad entre los tres grupos. En cuanto a los 6 pacientes con EPI asociada a la DM con anti-MDA-5, seguidos entre 3 y 50 meses, 5 de ellos recibieron tratamiento combinado. Hubo un exitus a los 3 meses debido a una tuberculosis miliar. La CVF a los 4 meses de seguimiento mejoró significativamente en estos pacientes. Hubo una incidencia de infección por CMV significativamente mayor en los pacientes con anti-MDA-5 y se asoció a la utilización de ciclofosfamida.

En otro estudio, en este caso prospectivo multicéntrico, **Tsuji H et al.** (29) comparan la mortalidad a los 6 y 12 meses de una serie de 29 pacientes con DM/DMA y positividad de los anticuerpos anti-MDA5 asociada a EPI-RP tratados desde el inicio con corticoides, tacrolimus y ciclofosfamida intravenosa con respecto a otra serie histórica de 15 pacientes que recibieron el mismo tratamiento de forma secuencial y con otra serie de 17 pacientes con tratamiento combinado sin plasmaféresis. Los pacientes con tratamiento combinado desde el inicio recibieron más frecuentemente plasmaféresis que los históricos. La mortalidad fue significativamente más baja en el grupo con tratamiento combinado desde el inicio respecto al tratamiento secuencial a los 6 meses (11% versus 67% respectivamente;  $p < 0,001$ ), y a los 12 meses (15% versus 67% respectivamente;  $p < 0,001$ ) (figura 3). La mortalidad tendió a ser más baja en los pacientes de tratamiento combinado que recibieron plasmaféresis con respecto a los que no la recibieron, tanto a los 6 como a los 12 meses (11% vs 29%,  $p < 0,09$ ; y 15% vs 29%,  $p < 0,17$ ; respectivamente) (figura 4). Por otra parte, el grupo tratado con la combinación inicialmente presentó más frecuentemente infección por CMV.

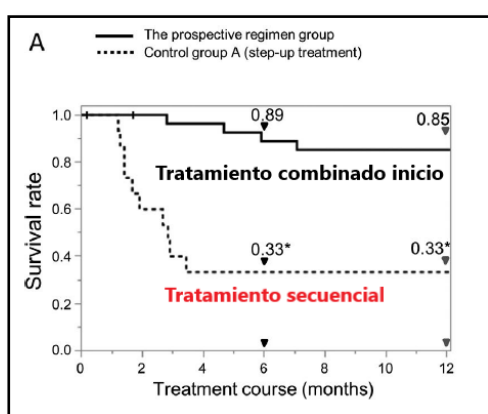


Figura 3. Supervivencia entre tratamiento combinado y secuencial según Tsuji et al

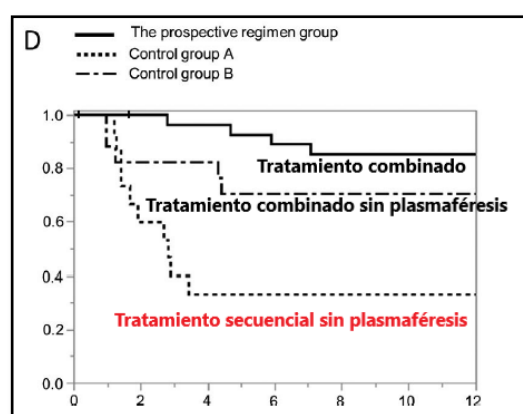


Figura 4. Supervivencia entre tratamiento combinado y secuencial sin plasmaféresis según Tsuji et al

**Gono T et al.** (30) estudia retrospectivamente 185 pacientes con DM/DMA y EPI con o sin anticuerpos antisintetasa o anti-MDA-5 que recibieron triple tratamiento (corticoides a dosis altas, inhibidores de la calcineurina y ciclofosfamida intravenosa), frente a 283 pacientes que recibieron corticoides con o sin un simple inmunosupresor. La triple

combinación terapéutica no mostró mejoría de la supervivencia. En los 134 pacientes con DM o DMA y anticuerpos anti-MDA5 (81 mujeres y 53 varones) la mortalidad fue del 44%.

## PAPEL DEL TOFACITINIB

**Kurasawa et al.** (31) en un estudio abierto, unicéntrico y comparativo de 5 pacientes con DM, EPI-RP y anti-MDA-5 positivos que fracasaron al tratamiento triple (corticoides en pulsos, ciclosporina A y ciclofosfamida intravenosa cada 2 semanas 500-1000 mg) y se añadió tofacitinib 10 mg/d. Se comparan con 15 pacientes históricos (7 sobrevivieron y 8 murieron) con EPI y anti-MDA-5 que no recibieron tofacitinib. Entre estos 15 pacientes, 6 tuvieron los factores de mal pronóstico: ferritina >1000 ng/ml, opacidades en “ground-glass” y empeoramiento de éstas durante el tratamiento fallecieron todos de insuficiencia respiratoria (la muerte se valoró al año). Los 5 pacientes a los que se añadió tofacitinib también presentaron los tres factores de mal pronóstico y sobrevivieron 3 de ellos. Al comparar la supervivencia en los pacientes con tres o más factores de mal pronóstico, tofacitinib mejoró significativamente la supervivencia con respecto a la serie histórica (figura 5). La adición de tofacitinib al tratamiento triple conllevó la aparición de infecciones bacterianas y víricas. Todos los pacientes tuvieron infección por CMV y un paciente presentó un linfoma en relación con el virus de Epstein Bar. En este estudio la definición de EPI-RP es diferente. Tofacitinib también redujo los niveles séricos de ferritina y las áreas de “ground glass” en la TC torácica.

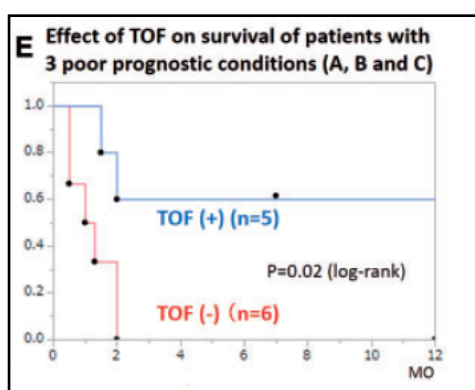


Figura 5. Comparación en DM-RP con mal pronóstico añadir o no tofacitinib. Kurasawa et al.

**Chen Z et al.** (32) estudiaron prospectivamente, en un único centro y de forma abierta a 18 pacientes con DMA y EPI-RP con anti-MDA-5 tratados con corticoides y tofacitinib 5 mg/12 horas, frente a 32 controles históricos tratados previamente con ciclosporina A, micofenolato, ciclofosfamida o azatioprina. La mortalidad en el grupo de tofacitinib fue del 0% (0/18) y en el grupo histórico fue del 22% (7/32) a los 6 meses, es decir, diferencia significativa (figura 6). Tofacitinib redujo los niveles séricos de ferritina (figura 7), mejoró la CVF y DLCO (figuras 8 y 9), y disminuyó la extensión de las alteraciones “ground glass” en el TC torácico. Como complicaciones, solo presentaron 2 infecciones, una infección de orina y una probable micosis invasiva.

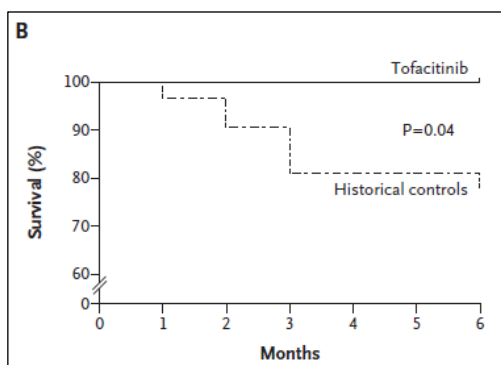


Figura 6. Efecto de tofacitinib sobre la supervivencia. Chen et al.

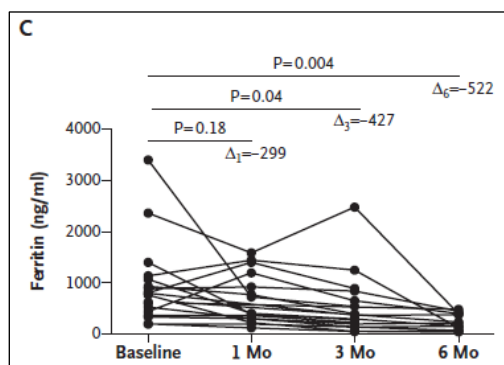


Figura 7. Evolución de la ferritina sérica en los pacientes tratados con tofacitinib. Chen et al.

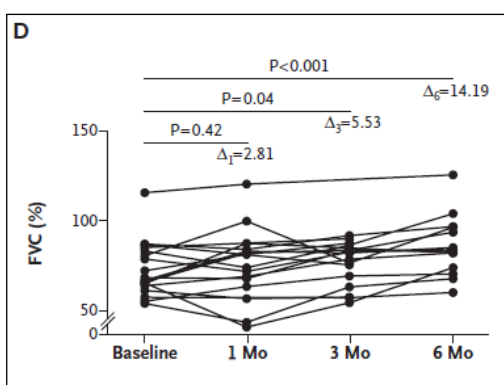


Figura 8. Evolución de la CVF en los pacientes tratados con tofacitinib. Chen et al.

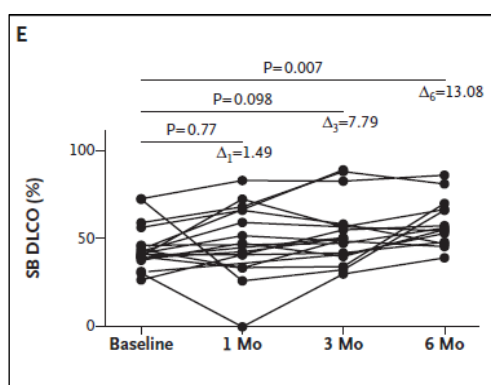


Figura 9. Evolución de la DLCO en los pacientes tratados con tofacitinib. Chen et al.

## PAPEL DE LA PLASMAFÉRESIS EN LA EPI REFRACTARIA AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

**Shirakashi M et al.** (33) llevan a cabo un estudio abierto, retrospectivo y unicéntrico, en el que se estudian 38 pacientes con DM y anti-MDA-5 positivos con EPI-RP tratados con tratamiento combinado con corticoides, ciclosporina o tacrolimus (ajustado a niveles) y ciclofosfamida intravenosa (cada 2 semanas durante 6 administraciones; después cada 4-8 semanas hasta 10-15 administraciones). De ellos, 25 alcanzaron la remisión sin exacerbación y 13 progresaron a insuficiencia respiratoria durante el tratamiento. En 8 pacientes de estos 13 últimos se realizó plasmaféresis (1-3 veces por semana durante 3-15 semanas); sobrevivieron 5/8 con plasmaféresis, mientras que de los 5 que no recibieron plasmaféresis fallecieron todos a los 3 años de seguimiento, siendo la supervivencia significativamente mayor en aquellos tratados con plasmaféresis (figura 10). De estos 5 pacientes que no recibieron plasmaféresis, recibieron 2 pacientes hemoperfusión con polimixina B, 1 paciente ciclofosfamida semanal intravenosa, 1 paciente sivelestat sódico hidrato y 1 paciente pirfenidona. Por otra parte, el factor predictor de resistencia a inmunosupresión múltiple fue la presencia de lesiones extensas en la TC. Los factores de progresión de enfermedad fueron: niveles altos de linfocitos con neutrofilia, niveles altos de ferritina en suero, hipoxemia e incremento en los niveles de KL-6 en las primeras 4 semanas de tratamiento.

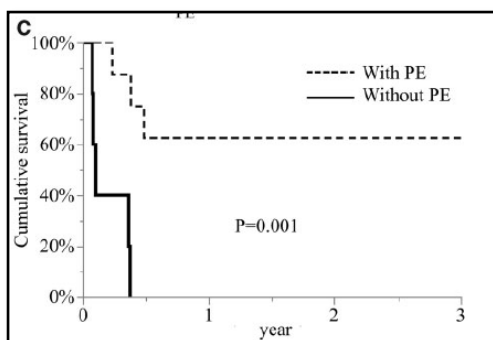


Figura 10. Supervivencia acumulada en 3 años entre DM asociada a EPI-RP con o sin recambio plasmático utilizando el método de Kaplan–Meier. PE: Plasmaféresis.

**Abe Y et al.** (34) estudian a 10 pacientes con DM o DMA con anti-MDA-5 y EPI-RP refractarias. Aplicaron plasmaféresis con cambio de plasma a 6 pacientes, además del tratamiento combinado (ciclosporina o tacrolimus, inmunoglobulinas, ciclofosfamida intravenosa y corticoides en bolus). Los otros 4 pacientes no recibieron plasmaféresis. Al año sobrevivieron el 100% de los tratados con plasmaféresis y el 25% de los que no la recibieron (figura 11). De los 6 pacientes con plasmaféresis 2 tuvieron shock anafiláctico, 1 alergia y 1 infección de catéter, que no fueron causa de muerte.

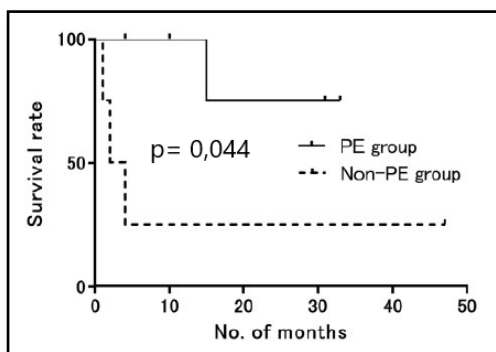


Figura 11. Supervivencia con o sin recambio plasmático en EPI-RP refractaria y DMA. Método de Kaplan Meier. PE: Plasmaféresis.

## RITUXIMAB DE RESCATE

**Ge Y et al.** (35) estudian 11 pacientes retrospectivamente con DM y anti-MDA-5, 8 de ellos con EPI-RP y 3 con EPI leve o asintomática. Presentaron anti-Ro positivo el 55% de los pacientes. Nueve pacientes eran refractarios. Fueron tratados con rituximab (RTX) (375 mg/m<sup>2</sup> en 0 y 14 días) (7 pacientes) o con RTX a bajas dosis (100 mg/semana durante 4 semanas) (4 pacientes). De los 11 pacientes, 2 pacientes consiguieron remisión completa, 6 mejoría de los hallazgos de la TC torácica y/o pruebas de función respiratoria (55%) y 3 murieron (todos con EPI-RP). De los pacientes tratados con pauta estándar de RTX respondieron el 71% y con dosis bajas de RTX el 75%. Las infecciones fueron más frecuentes con la dosis estándar de RTX (5/7) que con la dosis baja (1/3).

**Mao M, et al.** (36) presentan un estudio retrospectivo de mortalidad en PM/DM con anti-MDA-5 y EPI tratados con RTX a dosis bajas (100 mg). Los anticuerpos anti-Ro fueron positivos en el 75%. No hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con ciclofosfamida intravenosa (19 pacientes), el tratado con RTX con o sin ciclofosfamida (11 pacientes) y el tratado solo con RTX a los 180 días (10 pacientes).

Los grupos que habían recibido ciclofosfamida presentaron casos de infección por CMV y fallecimientos.

#### HEMADSORCIÓN CON POLIMIXINA

**Okabayashi H et al.** (37) estudian retrospectivamente 14 pacientes con DMA y EPI-RP tratados con corticoides, inmunosupresión (ciclofosfamida intravenosa, tacrolimus, ciclosporina) y hemadsorción con polimixina. Los anticuerpos anti-MDA-5 fueron positivo en todos los pacientes que fallecieron (9) y solo en uno de los 5 que sobrevivieron. La supervivencia a los 90 días fue del 35,7% y del 10% de los que tenían anti-MDA-5 positivo.

#### DISCUSIÓN

El tratamiento de la EPI asociada a DMA o DM/DMA con anti-MDA-5 positivos es controvertido. Inicialmente, el tratamiento indicado se basaba en corticoides y/o inmunosupresores, como inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina A) o ciclofosfamida; y, en menor medida, micofenolato de mofetilo o azatioprina. Posteriormente, la agresividad de la EPI asociada a la DM/DMA con anticuerpos anti-MDA-5 implica la aplicación de tratamientos inmunosupresores combinados, bien de forma secuencial o desde el inicio.

Pese a todo, la eficacia mostrada por los estudios es baja y los datos son a corto plazo. Por ello, han aparecido otros tratamientos que parece que aumentan la eficacia como los inhibidores de la enzima JAK-2 quinasa, la plasmaféresis, el rituximab o la hemadsorción con polimixina.

La mayoría de los estudios son observacionales, algunos comparativos, abiertos y no randomizados. Todo esto dificulta establecer unas guías de tratamiento. La revisión sistemática que se presenta puede establecer algunos aspectos de las pautas de tratamiento a seguir (38).

Fujisawa et al. (26), en su estudio no randomizado, ni ciego y de poco tamaño muestral, evidencian que no hay diferencias en la supervivencia global, ni en la supervivencia libre de progresión pulmonar, ni en la mejoría funcional respiratoria entre la utilización de uno u otro inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina A) asociados a prednisolona en el seguimiento de un año de la EPI asociada a la DM/DMA con anti-MDA-5. Por lo tanto, ambos fármacos inhibidores de la calcineurina se podrían utilizar indistintamente, aunque la mayoría de los grupos asiáticos pautan preferentemente tacrolimus.

La introducción de un tercer fármaco desde el inicio, en concreto la ciclofosfamida intravenosa, parece que mejora significativamente la supervivencia al año, tal y como como se avala en los estudios comparativos de Motegi et al. (27) y Tsuji et al. (29), consiguiendo que la mortalidad ronde el 20-30%. Matsuda et al. (28) en su estudio observacional y no comparativo consigue una mortalidad similar. Incluso se han intentado definir mejor los pacientes de mayor riesgo que se pudieran beneficiar de un tratamiento combinado desde el principio. Estos son cualquier paciente con DM y, en especial, con DMA sin éxito (30). Como se ha observado, la aplicación de estas pautas

triples conlleva la aparición de efectos adversos, sobre todo infecciones, aparte de trastornos inherentes a cada fármaco. De todos ellos, la infección por citomegalovirus (CMV) es la que se ha mostrado significativamente más prevalente en los pacientes con el tratamiento combinado, seguido de la infección por virus varicela zóster (VVZ).

**Tofacitinib** es un fármaco inhibidor de la JAK-2 quinasa con capacidad antiinflamatoria y antifibrosante que se utiliza en enfermedades como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal (39). Hay dos estudios que evalúan su eficacia en la EPI asociada a la MDA. Los dos estudios son abiertos y de pocos pacientes. En uno de ellos, Kurasawa et al (31) valoran el efecto de añadir tofacitinib en pacientes con EPI refractaria a tratamiento múltiple previo, comparándolos con pacientes históricos que no recibieron dicho fármaco. Cuando comparan los pacientes de alto riesgo, se evidencia que tofacitinib aumenta la supervivencia. Es relevante que los 5 pacientes presentan infección por CMV y 3 de ellos infección por VVZ.

En el otro estudio (32), el diseño es diferente. Se compara el tratamiento de corticoides y tofacitinib frente al tratamiento de corticoides y uno o dos inmunosupresores. En este caso también tofacitinib es superior y no presenta infecciones por CMV, probablemente debido que no se asocia a más inmunosupresores.

De todo ello, se puede extraer que tofacitinib puede ser útil como único inmunosupresor en algunos casos y de forma asociada a otros inmunosupresores en casos refractarios y graves. Además, es conveniente vigilar la aparición de infecciones, especialmente por CMV y VVZ.

La **plasmaféresis** o recambio plasmático se utiliza en enfermedades autoinmunes, como la púrpura trombocitopénica trombótica, la enfermedad de Goodpasture, la miastenia gravis, la enfermedad de Guillain-Barré y en las vasculitis asociadas a ANCA. En algunas de estas enfermedades su indicación es inicial, pero en otras se aplica en casos refractarios o graves. En el caso de la EPI asociada a DMA con anticuerpos anti-MDA5 positivos los pocos estudios (abiertos) publicados aplican el recambio plasmático a casos refractarios a los tratamientos inmunosupresores. El recambio plasmático en estos trabajos evidencia mejorar la supervivencia(33)(34).

**Rituximab** es un anticuerpo monoclonal anti-CD19 utilizado en patología autoinmune como el lupus eritematoso sistémico, vasculitis asociada a ANCA, síndrome de Sjögren y síndrome antifosfolípido catastrófico, la mayoría de las veces como tratamiento de rescate. En el caso de la EPI asociada a DMA con anti-MDA5 positivos en los dos estudios (abiertos y de pocos pacientes) que hemos recogido no añade eficacia en los casos refractarios ni es superior a la ciclofosfamida. No se pueden extraer conclusiones sobre su eficacia en el resto de los casos.

La **hemadsorción con polimixina** es una técnica utilizada con eficacia limitada en los pacientes con sepsis (38). Su mecanismo de acción se fundamenta en la capacidad de la polimixina en captar de la sangre el lipopolisacárido de la envoltura de las bacterias Gram negativas y de citocinas circulantes. Se ha utilizado en casos de EPI asociada a anti-MDA5 con la misma finalidad, en este caso adsorber las citocinas plasmáticas aumentadas. Solo hemos recogido un estudio en el que se utilizó como último recurso y en el que los datos de eficacia son insuficientes (37). Por lo tanto, hacen falta

estudios con mayor número de pacientes y demostrar la reducción de los títulos en sangre de los anticuerpos anti-MDA5.

La **limitación** de esta revisión es la falta de estudios prospectivos, comparativos, randomizados y de doble ciego que permitan establecer indicaciones más robustas. La dermatomiositis es una entidad poco frecuente y es difícil enmascarar los tratamientos para conseguir este tipo de estudios. Se tienen que evaluar con mucha prudencia los resultados de las series observacionales.

## CONCLUSIONES

El **tratamiento inicial** de la EPI asociada a la DMA con anticuerpos anti-MDA a base de corticoides, un inhibidor de la calcineurina y ciclofosfamida aumenta la supervivencia frente al tratamiento secuencial.

En cuanto a los **inhibidores de la calcineurina**, la utilización de ciclosporina o tacrolimus es indistinta en cuanto a la eficacia.

**Tofacitinib** asociado a corticoides en casos de EPI leve y asociado a corticoides y otros inmunosupresores en casos graves aumenta la supervivencia.

El **recambio plasmático** mejora la supervivencia en pacientes refractarios al tratamiento inmunosupresor.

**Rituximab** no ha demostrado ser superior a ciclofosfamida ni eficaz en los casos refractarios.

La **hemadsorción con polimixina** puede ser una herramienta terapéutica, pero actualmente los datos de su eficacia son escasos.

Los tratamientos combinados de inmunosupresores, sobre todo si se incluye ciclofosfamida, pueden aumentar la probabilidad de **infecciones** por CMV y VVZ.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lundberg IE. Etiology and pathogenesis of inflammatory muscle disease (myositis) [Internet]. *Rheumatology*. LTD; 2017. 1306–1315 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6865-2.00157-3>
2. Aggarwal R, Ascherman DP, Oddis C V. of inflammatory muscle disease [Internet]. *Rheumatology*, 2-Volume Set. LTD; 2023. 1357–1370 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-8133-0.00156-5>
3. Bevilacqua JA, Earle N. Inflammatory myopathies. Vol. 29, *Revista Medica Clinica Las Condes*. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 611–21.
4. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. Vol. 5, *Journal of Neuromuscular Diseases*. IOS Press; 2018. p. 109–29.
5. Silva AMS, Campos ED, Zanoteli E. Inflammatory myopathies: an update for neurologists. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022 May 1;80:238–48.
6. ACOstA igNACiO, mANUEL mAtAmALA Jo, Jara P, PiNO Franc, gALLARDO A, VERDUgO Rena, et al. Miopatías inflamatorias idiopáticas: una mirada actualizada al diagnóstico y el manejo. Vol. 147, *Rev Med Chile*. 2019.
7. Bohan A PJ. Bohan1975 (1). *New England J ournal of Medicine*. 1975;292(8):403–7.
8. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2004;14(5):337–45.
9. Lundberg IE, Tjárnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955–64.
10. Carstens PO, Schmidt J. Diagnosis, pathogenesis and treatment of myositis: Recent advances. *Clin Exp Immunol*. 2014 Mar;175(3):349–58.
11. Basuita M, Fidler LM. Myositis Antibodies and Interstitial Lung Disease. Vol. 7, *Journal of Applied Laboratory Medicine*. Oxford University Press; 2022. p. 240–58.
12. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. Vol. 5, *Reumatologia Clinica*. 2009. p. 216–22.

13. García-De La Torre I, García-Valladares I. Alteraciones de laboratorio y autoanticuerpos. *Reumatol Clin.* 2009 Nov;5(SUPPL. 3):16–9.
14. Teel A, Lu J, Park J, Singh N, Basharat P. The role of myositis-specific autoantibodies and The Management of Interstitial Lung Disease in idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review. Vol. 57, *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* W.B. Saunders; 2022.
15. Milisenda JC, Prieto-González S, Grau JM. Miositis con cuerpos de inclusión (forma esporádica). Vol. 13, *Seminarios de la Fundacion Espanola de Reumatologia.* 2012. p. 23–30.
16. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1571–6.
17. Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature.* 2006;441(1):101–5.
18. Alenzi FM. Myositis Specific Autoantibodies : A Clinical Perspective. 2020;10–5.
19. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: Expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(8):1307–15.
20. Cavagna L, Meloni F, Meyer A, Sambataro G, Belliato M, Langhe E De. Clinical spectrum time course in non-Asian patients positive for anti-MDA5 antibodies. 2022;274–83.
21. Moghadam-Kia S, Oddis C V., Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Is Associated with Rapidly Progressive Lung Disease and Poor Survival in US Patients with Amyopathic and Myopathic Dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(5):689–94.
22. Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):626–36.
23. Saito T, Mizobuchi M, Miwa Y, Sugiyama M, Mima Y, Iida A, et al. Anti-MDA-5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease treated with therapeutic plasma exchange: A case series. *J Clin Apher.* 2021 Feb 1;36(1):196–205.

24. Mecoli CA, Christopher-Stine L. Management of Interstitial Lung Disease in Patients With Myositis Specific Autoantibodies. Vol. 20, Current Rheumatology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
25. Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: A review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1316–24.
26. Fujisawa T, Hozumi H, Kamiya Y, Kaida Y, Akamatsu T, Kusagaya H, et al. Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis-associated ILD: A randomized, open-label trial. *Respirology*. 2021;26(4):370–7.
27. Motegi S ichiro, Sekiguchi A, Toki S, Kishi C, Endo Y, Yasuda M, et al. Clinical features and poor prognostic factors of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease. *European Journal of Dermatology*. 2019;29(5):511–7.
28. Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, et al. Combined immunosuppressive therapy provides favorable prognosis and increased risk of cytomegalovirus reactivation in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis. *Journal of Dermatology*. 2020;47(5):483–9.
29. Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, Imura Y, Yagita M, Yoshifuji H, et al. Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy With High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Pos. *Arthritis and Rheumatology*. 2020;72(3):488–98.
30. Gono T, Masui K, Sato S, Kuwana M. Mortality Risk Stratification Using Cluster Analysis in Patients With Myositis-Associated Interstitial Lung Disease Receiving Initial Triple-Combination Therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9(May):1–13.
31. Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, Tanaka A, Takamura Y, Owada T, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018;57(12):2114–9.
32. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(3):291–3.
33. Shirakashi M, Nakashima R, Tsuji H, Tanizawa K, Handa T, Hosono Y, et al. Efficacy of plasma exchange in anti-MDA5-positive dermatomyositis with

- interstitial lung disease under combined immunosuppressive treatment. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020;59(11):3284–92.
34. Abe Y, Kusaoi M, Tada K, Yamaji K, Tamura N. Successful treatment of anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease with plasma exchange therapy. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020;59(4):767–71.
  35. Ge Y. Antibody-Positive Dermatomyositis Responds To Rituximab Therapy. 2021;5:2311–7.
  36. Mao M meng, Xia S, Guo B peng, Qian W ping, Zheng Z xuan, Peng X min, et al. Ultra-low dose rituximab as add-on therapy in anti-MDA5-positive patients with polymyositis /dermatomyositis associated ILD. *Respir Med [Internet]*. 2020;172(April):105983. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105983>
  37. Okabayashi H, Ichiyasu H, Hirooka S, Akaike K, Kojima K, Jodai T, et al. Clinical effects of direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column in clinically amyopathic dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial pneumonias. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):134.
  38. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: A mechanistic perspective. *Crit Care*. 2014;18(3).
  39. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521–46.

**APÉNDICE**

Evaluación de la calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos mediante el uso del sistema de puntuación de calidad de Oxford[18] para ensayos aleatorizados.					
Estudio - 1er autor, año de publicación	Diseño del estudio	Aleatorización (máximo 2 puntos)	Cegamiento (máximo 2 puntos)	Todos los pacientes contabilizados (máximo 1 punto)	Total
Fujisawa, 2021 [28]	RCT	2	0	1	3
RCT, Randomized control trial; N/A, no aplicable.					

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante el uso de la escala de Newcastle-Ottawa[19] para ensayos no aleatorizados.					
Estudio - 1er autor, año de publicación	Diseño del estudio	Selección (máximo 4 estrellas)	Comparabilidad (máximo 2 estrellas) <sup>1</sup>	Resultado (estudios de cohortes, máximo 3 estrellas)	Total
Mao, 2020[34]	Cohorte retrospectiva	4	2	2	8
Matsuda, 2020[32]	Cohorte retrospectiva	4	2	2	8
Tsuji, 2020[25]	Prospectiva con control histórico	4	2	3	9
Chen, 2019[10]	Prospectiva con control histórico	4	1	2	7
Li, 2016[35]	Prospectiva con control histórico	4	0	2	6
Shirakashi, 2020[36]	Cohorte retrospectiva	3	2	3	8
Abe, 2020[37]	Cohorte retrospectiva	4	2	3	9
Motegi, 2019[31]	Cohorte retrospectiva	4	2	2	8
Matsushita, 2017[30]	Cohorte retrospectiva	4	2	3	9
Okabayashi, 2017 [38]	Cohorte retrospectiva	4	2	2	8
Nakashima, 2016 [24]	Cohorte retrospectiva	1	1	3	5
Yang, 2021[26]	Cohorte retrospectiva	4	2	2	8
Gono, 2012 [11]	Cohorte retrospectiva	4	1	2	7
<sup>1</sup> comparabilidad: Se otorgó 1 punto a los estudios que controlaban las tasas de mortalidad (el factor más importante) y 1 punto a los estudios que controlaban los cambios en la función respiratoria, los cambios en las tomografías computarizadas de alta resolución o los datos de laboratorio, como los niveles séricos de ferritina (factores adicionales).					



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

**ENSENYAMENT:** Medicina

**NOM DE L'ALUMNE:** Celia Bernad Lana

**TÍTOL DEL TREBALL:** Tratamiento de la afectación pulmonar en la miositis asociada a anti-MDA-5.  
Revisión sistemática.

<b>SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)</b>	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	9
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	9
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	9
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	9
El treball presentat supera les expectatives del tutor	9
<u>Comentaris del tutor si s'escau</u>	
<b>MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)</b>	<b>9,4</b>

**AVALUACIÓ:** FAVORABLE  NO FAVORABLE

**AUTORITZA** a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV\*?

SI  NO

\* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

LOPEZ DUPLA JESUS  
MIGUEL - 18011935Z

Firmado digitalmente por LOPEZ DUPLA  
JESUS MIGUEL - 18011935Z  
Fecha: 2024.05.20 18:53:18 +02'00'

**NOM I SIGNATURA DEL TUTOR\*\*:** Miguel López Dupla

Tarragona , a 20 de maig de 2024

\*\*Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.