



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno genéticos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas de un centro de tercer nivel de complejidad**

**Raul David Delgado Marrugo**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
2024

# **Prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno genéticos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas de un centro de tercer nivel de complejidad**

**Raul David Delgado Marrugo**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en Medicina Interna**

Director:

Dr. Federico Rondón Herrera  
Médico Internista, Reumatólogo

Codirectora:

Dra. Angela Patricia Rojas M.Sc., Dr. Sc.  
Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia.  
Universidad Nacional de Colombia

Grupo de Investigación:

Biología Celular y Autoinmunidad

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento Medicina Interna  
Bogotá, Colombia

2024

## **Declaración de obra original**

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Nombre: Raul David Delgado Marrugo



## Resumen

### **Prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno genéticos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas de un centro de tercer nivel de complejidad \***

**Introducción:** En pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) se han correlacionado autoanticuerpos y alelos HLA con fenotipos clínicos en diferentes regiones del mundo.

**Objetivo:** Evaluamos las características inmunogénicas en una población de la ciudad de Bogotá, Colombia.

**Métodos:** Estudio transversal de 68 pacientes con MII. Panel de 15 autoanticuerpos específicos y asociados a miositis. Se realizó determinación de alelos HLA-DQA1, DQB1, DR mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

**Resultados:** La población del estudio tenía una edad media de 52,2 años, y el 73% de los participantes eran mujeres. En el grupo, los tipos de MII más frecuentemente observados fueron Dermatomiositis (DM) (58%), Polimiositis (PM) (25%), Síndrome Antisintetasa (ASyS) (5,8%), Miositis Necrotizante Inmunomediada (MNIM) (5,8%) y Miositis por Cuerpos de Inclusión (MCI) (4%). Se realizó un panel de autoanticuerpos en 23 pacientes. Los resultados mostraron que Mi-2 (52%) era el anticuerpo más prevalente relacionado con DM (83%), características clínicas Gottron (75%) y Heliotropo (58%) con HLA-DQB1\*03 (50%); ASyS Jo-1 (7; 30%) relacionados con PM (85%), neumonía intersticial inespecífica (NINE) (14%) y HLA-DQB1\*03 (28%); anticuerpos asociados a Ku (13%) relacionados con DM (66%), Gottron y Heliotropo (66%), NINE (33%) y HLA-DQB1\*03 (33%)

**Conclusiones:** Este es el primer estudio realizado en Colombia que determina alelos HLA y autoanticuerpos de miositis en pacientes con MII, se encontraron diferentes co-

6 Prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno genéticos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas de un centro de tercer nivel de complejidad

---

prevalencias entre las manifestaciones clínicas y el perfil inmunogénico, lo que permite conocer las características de la población en nuestra comunidad e incentiva la investigación para estudios con una población mayor

**Palabras clave: Dermatomiositis, Polimiositis, Autoanticuerpos, HLA, Miositis**

## Abstract

### **Prevalence and co-prevalence of immunogenetic factors in patients with idiopathic inflammatory idiopathic myopathies in a third level of complexity**

**Introduction:** In patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIM) autoantibodies and HLA alleles have been correlated with clinical phenotypes in different regions worldwide.

**Aim:** We evaluated immunogenic characteristics in a population from the city of Bogota, Colombia.

**Methods:** A cross-sectional study of 68 patients with IIM. Panel of 15 specific and myositis-associated autoantibodies, determination of HLA-DQA1, DQB1, DR alleles was performed by real-time polymerase chain reaction technique.

**Results:** The study population had a mean age of 52.2 years, with 73% of the participants being female. Among the group, the most frequently observed types of IIM were Dermatomyositis (DM) (58%), Polymyositis (PM) (25%), Antisynthetase Syndrome (ASyS) (5.8%), Immune-Mediated Necrotizing Myositis (IMNM) (5.8%), and Inclusion Body Myositis (IBM) (4%). Table 1 shows other clinical features. An autoantibody panel was performed on 23 patients. Results showed that Mi-2 (52%) was the most prevalent antibody, relating to DM (83%), clinical features Gottron's (75%) and Heliotrope (58%) with HLA-DQB1\*03 (50%); ASyS Jo-1 (7; 30%) related to PM (85%), Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) (14%) and HLA-DQB1\*03 (28%); Ku-associated antibodies (13%) related to DM (66%), Gottron and Heliotrope (66%), NSIP (33%) and HLA-DQB1\*03 (33%).

**Conclusions:** This is the first study conducted in Colombia determining HLA alleles and

myositis autoantibodies in patients with MI, different co-prevalences were found between clinical manifestations and immunogenic profile, which allows us to know the characteristics of the population in our community and encourages research for studies with a larger population.

**Keywords** Dermatomyositis, polymyositis, Autoantibodies, HLA, Myositis



# Contenido

	Pág.
Contenido	
<b>Resumen</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>Marco teórico</b> .....	<b>18</b>
1.1 Miopatías inflamatorias idiopáticas .....	18
1.2 Presentación clínica .....	19
1.2.1 Dermatomiositis.....	19
1.2.2 Polimiositis .....	20
1.2.3 Miositis Necrotizante Autoinmune.....	20
1.2.4 Miositis por cuerpo de Inclusión.....	20
1.2.5 Síndrome antisintetasa .....	21
1.3 Patogénesis .....	21
1.3.1 Dermatomiositis.....	21
1.3.2 Polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión.....	22
1.3.3 Miositis necrotizante autoinmune.....	22
1.3.4 Síndrome antisintetasa .....	22
1.4 Diagnostico .....	23
1.4.1 Criterios Diagnósticos.....	23
1.4.2 Criterios diagnósticos de Peter y Bohan .....	23
1.5 Pruebas de laboratorio .....	24
1.6 Electrofisiología.....	26
1.7 Imágenes .....	26
1.8 Histopatología .....	27
1.8.1 Hallazgos.....	28
1.9 Tratamiento.....	28
<b>2.Pregunta de investigación y justificación</b> .....	<b>33</b>
2.1 Pregunta de investigación.....	33
2.2 Justificación .....	33
<b>3. Objetivos, metodología y consideraciones éticas</b> .....	<b>35</b>
3.1 Objetivos.....	35
3.1.1 Objetivo general .....	35
3.1.2 Objetivos Específicos .....	35
3.2 Metodología.....	36

10 Prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno genéticos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas de un centro de tercer nivel de complejidad

---

3.2.1	Diseño .....	36
3.2.2	Criterios de inclusión .....	36
3.2.3	Criterios de Exclusión .....	36
3.2.4	Población .....	36
3.2.5	Tamaño de muestra .....	36
3.2.6	Recolección de datos y descripción de procedimientos .....	37
3.2.6	Variables .....	38
3.2.7	Análisis Estadístico.....	43
3.3	Costo y Financiación.....	43
3.4	Consideraciones éticas .....	43
3.4.1	Seguridad .....	44
3.4.2	Consideraciones ambientales.....	44
3.4.3	Confidencialidad.....	44
<b>4.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>45</b>
4.1	Laboratorios.....	46
4.2	Tratamiento recibido .....	48
4.3	Tipo de miopatía inflamatoria .....	48
4.4	Patrón de Autoanticuerpos.....	49
4.5	Perfil de haplotipos HLA.....	51
4.6	Co-prevalencia Autoanticuerpos y haplotipos HLA.....	57
<b>5.</b>	<b>Discusión .....</b>	<b>59</b>
	<b>Anexo A: Algoritmo de Clasificación de MII .....</b>	<b>63</b>
	<b>ANEXO B. Características de Miopatías inflamatorias Idiopáticas .....</b>	<b>64</b>
	<b>Bibliografía .....</b>	<b>68</b>
	<b>Capítulo (...)</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
	<b>Conclusiones y recomendaciones .....</b>	¡Error! Marcador no definido.
1.	Conclusiones .....	¡Error! Marcador no definido.
2.	Recomendaciones .....	¡Error! Marcador no definido.

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Características descriptivas de la población .....	45
<b>Tabla 2.</b> Características según tipo de miopatía inflamatoria .....	48
<b>Tabla 3.</b> Perfil de Autoanticuerpo según Miopatía inflamatoria.....	50
<b>Tabla 4.</b> Haplotipo de HLA según Miopatía inflamatoria.....	54

## Lista de Gráficos

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Hallazgos en biopsia muscular en población general.....	47
<b>Figura 2.</b> Hallazgos en biopsia muscular según tipo de miopatía.....	47
<b>Figura 3.</b> Perfil de Autoanticuerpos.....	49
<b>Figura 4.</b> Manifestaciones clínicas según tipo de Autoanticuerpo .....	51
<b>Figura 5.</b> Distribución HLA-DQA1 .....	52
<b>Figura 6.</b> Distribución HLA-DQB1 .....	53
<b>Figura 7.</b> Distribución HLA-DR.....	54
<b>Figura 8.</b> Haplotipos HLA-DQB1 manifestaciones clínicas.....	56
<b>Figura 9.</b> Haplotipos HLA-DR manifestaciones clínicas .....	56
<b>Figura 10.</b> Haplotipos HLA-DQA1 manifestaciones clínicas.....	57
<b>Figura 11.</b> Co prevalencias Haplotipos HLA y Autoanticuerpos .....	58



## Lista de abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
<i>MII</i>	Miopatía inflamatoria Idiopática
<i>DM</i>	Dermatomiositis
<i>PM</i>	Polimiositis
<i>IBM</i>	Miositis por cuerpo de inclusión
<i>IMNM</i>	Miositis necrotizante inmunomediada
<i>SA</i>	Síndrome Antisintetasa
<i>CPK</i>	Creatina fosfo kinasa
<i>LDH</i>	Lactato Deshidrogenasa
<i>ALT</i>	Alanino amino transferasa
<i>AST</i>	Aspartato amino transferasa
<i>HLA</i>	Antígeno leucocitario Humano
<i>CMH</i>	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
<i>HMGCR</i>	Hidroxi-Metil-Glutaril-Coa-Reductasa
<i>ARN</i>	Acido ribunucleico
<i>EULAR</i>	Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología
<i>RM</i>	Resonancia Magnetica
<i>MRC</i>	Medical Research Council
<i>ADN</i>	Acido Desoxiribunucleico



# Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades mediadas inmunológicamente con mecanismos fisiopatológicos distintos, pero en su mayoría comparten como característica principal la destrucción muscular (1). Sin embargo, se han descrito otras manifestaciones extra musculares que comprometen principalmente órganos como: piel, pulmones, articulaciones y tejido cardíaco, con diferentes grados de afectación según patología predominante. Teniendo en cuenta sus características clínicas, serológicas e histopatológicas, actualmente se clasifican como: dermatomiositis, polimiositis, miositis de cuerpos de inclusión, miositis necrotizante autoinmune, síndrome antisintetasa y miositis “overlap” (2).

En nuestro país se estima prevalencia de 15 casos por 100.000 habitantes para DM y 7.3 casos por 100.000 habitantes para polimiositis (3). Hasta el día de hoy, la etiología de las miopatías inflamatorias no se encuentra totalmente esclarecida, sin embargo, se han relacionado a lo largo del tiempo mecanismos multifactoriales, entre estos se han descrito causas genéticas, inmunológicas y ambientales (4). Variaciones genéticas en alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) clase II específicamente HLA-DRB1\*03:01 y HLA-B\*08:01 son los asociados a las miopatías inflamatorias idiopáticas(5), los cuales están encargados de presentación de antígenos ante las células T con la posterior activación de la respuesta inmune adaptativa resultan en la producción de autoanticuerpos que se han asociado a manifestaciones clínicas, mejorado rendimiento diagnóstico y clasificatorio de los pacientes siendo divididos en específicos ( ej. Antisintetasa :Jo-1, PL-7,PL-12,EJ,OJ, No antisintetasa MDA5, SAE, MI-2,TIF-1, NPX-2,SRP y asociados MII (U1-RNP, PM/Scl y Ku) (1,6).HLA-DRB1\*03, HLA-B\*08:01 y anti Jo-1, HLA-DRB1\*07:01, HLA-DQA1\*02 y Mi-2 así como HLA-DRB1\*11 con Anti-HMGCR, sin embargo algunos no se asocian a otros anticuerpos hasta en un 39% casos(7).



En América Latina conocemos que en pacientes con DM los HLA-A\*01:01, HLA-B\*07:02, DRB1\*09:01 y DRB1\*01:02 tienen una mayor asociación en dicha población (8). En nuestro medio se documentó la frecuencia de anticuerpos y su asociación con las manifestaciones clínicas en pacientes con DM y PM siendo de los específicos Jo-1 y Mi-2 los más frecuentes relacionado con mayor presentación debilidad muscular y manifestaciones cutáneas(9). Sin embargo, en el país no hay datos en la literatura actual que reporten la frecuencia de los polimorfismos en la población con miopatías inflamatorias, así como su relación con autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas

Por tal motivo se diseñó un estudio de retrospectivo de corte transversal evaluando la prevalencia de los autoanticuerpos específicos y asociados a miopatías, así como alelos de HLA clase II prevalentes en población con MII, adicionalmente la co-prevalencia de la positividad de estos con manifestaciones clínicas.

## Marco teórico

### 1.1 Miopatías inflamatorias idiopáticas

Las miopatías inflamatorias son un grupo de enfermedades autoinmunes heterogéneas que incluyen dermatomiositis, polimiositis, miositis necrotizante autoinmune, síndrome antisintetasa y miositis por cuerpos de inclusión. Se presentan de forma esporádica con una incidencia de 1:100.000, siendo más comunes en mujeres que en hombres en una relación 2:1(10). Estas entidades comparten características clínicas similares como la debilidad muscular proximal de forma simétrica y progresiva en semanas a meses, asociado a elevación de enzimas musculares y evidencia histológica de inflamación(11). Pueden ocurrir de forma aislada o pueden asociarse con malignidad o enfermedades del tejido conectivo, como es el caso de los síndromes overlap(12).

Estos desórdenes tienen en común una patogénesis autoinmune, mediada ya sea por linfocitos T citotóxicos como en la PM y la IBM, por una microangiopatía por complemento como en la DM, o por macrófagos y autoanticuerpos en la IMNM. En la IBM, las características inflamatorias y autoinmunes coexisten con vacuolización y depósitos de moléculas relacionadas con amiloide dentro de las fibras musculares. El progreso que ha tenido la inmuno-patología en los últimos años ha sido de gran ayuda en la mejor definición de estas enfermedades y correcto diagnóstico mediante inmunohistoquímica(13). En la práctica clínica, distinguir cada subtipo de forma correcta es de gran importancia ya que cada uno responde diferente a la terapia médica y el pronóstico puede variar(14).

Hasta el día de hoy, la etiología de las miopatías inflamatorias no se encuentra totalmente esclarecida, sin embargo, se han relacionado a lo largo del tiempo mecanismos multifactoriales, entre estos se han descrito causas genéticas, inmunológicas y ambientales(4). Estudios recientes han demostrado una frecuencia de positividad de autoanticuerpos hasta del 80%, cuya descripción en series de pacientes de diferentes países ha llevado a una mejor caracterización clínica y diagnóstica de la enfermedad(5).

Ciertos polimorfismos genéticos se han asociado con manifestaciones clínicas y pronóstico de las diferentes formas de las miopatías inflamatorias, más notablemente aquellos relacionados con genes del complejo mayor de histocompatibilidad, los cuales juegan un papel importante en la inmunidad adaptativa(6). Los genes que codifican CMH clase I (HLA-A, -B, -Cw) y clase II (HLA-DR, -DQ-DP) son los más polimórficos en el genoma humano y constituyen los factores genéticos más consistentemente identificados con el desarrollo de enfermedades autoinmunes en los seres humanos, incluyendo las miopatías inflamatorias idiopáticas. La relación entre la variabilidad genética del CMH y la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes se relaciona con su rol crucial en el repertorio de receptores de células T, tolerancia periférica de auto antígenos y regulación de respuesta inmune a agentes ambientales. Estudios en población europea han documentado que ciertos polimorfismos se han relacionado como factores de riesgo o bien factores protectores para el desarrollo de anticuerpos específicos y asociados a miositis, lo que ha permitido conocer más acerca de las características poblacionales que incluyen la aparición de estas enfermedades. Algunos ejemplos son la asociación entre HLA-DRB1\*03 y anti-Jo-1, HLA-DRB1\*11:01, HLA-DBR3, HLA-DRA, BTNL2 y anticuerpos anti HMGR en IMNM y HLA-DRB1\*01:01 y IBM(6,7).

## **1.2 Presentación clínica**

### **1.2.1 Dermatomiositis**

De forma temprana se presentan manifestaciones cutáneas que pueden acompañar o preceder la debilidad muscular. Entre estas encontramos rash peri orbital, edema de los párpados y cara, zonas de eritema en áreas expuestas al sol tales como el cuello, tórax

anterior (signo V), en espalda y hombros (signo del chal), y en superficies extensoras de las articulaciones (rodillas, codos, maléolos). Destacan también las pápulas violáceas de Gottron localizadas en prominencias óseas y manos de mecánico en relación con síndrome antisintetasa, en sus formas graves puede resultar en algunos pacientes en debilidad bulbar y disfagia(15). En menor proporción pueden verse afectados otros sistemas en relación con enfermedad pulmonar intersticial 20-30%, compromiso articular o cardíaco(11). Adicionalmente, el riesgo de cáncer se incrementa durante los primeros 3 a 5 años del desarrollo de la enfermedad entre 9-32%, más asociados neoplasia ovárica, seno, colon, melanoma y linfoma no Hodgkin(16).

### **1.2.2 Polimiositis**

Constituye un diagnóstico de exclusión en pacientes con miopatía proximal subaguda sin compromiso cutáneo, historia de enfermedad neuromuscular, exposición a medicamentos miotóxicos, endocrinopatía o fenotipo clínico de miositis por cuerpos de inclusión(12).

Al no presentarse el rash patognomónico, su diagnóstico es comúnmente tardío en comparación con la dermatomiositis. Ocurre una debilidad de los músculos flexores del cuello y músculos proximales de las extremidades de forma subaguda, respetando musculatura distal(17).

### **1.2.3 Miositis Necrotizante Autoinmune**

Corresponde al 19% de todas las miopatías inflamatorias. Puede iniciar de forma aguda o subaguda, generando debilidad muscular 30% más grave que la encontrada en PM y niveles muy elevados de creatina quinasa(18). Algunos pacientes pueden cursar con mialgias e incluso disfagia. Se presenta de forma aislada o en relación con infecciones virales, neoplasias, enfermedades del tejido conectivo o secundaria a estatinas, en la cual la miopatía progresa a pesar de retiro de medicación dentro de 3-6 meses(19).

### **1.2.4 Miositis por cuerpo de Inclusión**

Inicia de forma insidiosa en periodo de años, con compromiso muscular asimétrico, y constituye una causa importante de discapacidad en individuos mayores de 50 años(14).

Se caracteriza por afectación de musculatura distal, de predominio extensores del pie y flexores de los dedos, atrofia de cuádriceps, antebrazos y debilidad facial. Hasta en un 50% de los pacientes pueden presentar disfagia. Su diagnóstico en ocasiones es desafiante, y se sospecha cuando pacientes con supuesto diagnóstico de PM no responden a terapia médica.

### **1.2.5 Síndrome antisintetasa**

La debilidad muscular es de patrón axial, simétrico en 80% de los casos. En relación con la severidad, los individuos con autoanticuerpos anti-PL-7 presentan menor CK y menor debilidad muscular pero la presencia de anticuerpos anti OJ denota mayor severidad. Podemos encontrar disfagia, debilidad cervical y atrofia muscular hasta en 30% de los pacientes(17). Las manos de mecánico son el hallazgo característico del síndrome antisintetasa, encontrado en el 31% de los casos. Otros hallazgos importantes son las pápulas de Gottron cercano a 27% y el rash heliotropo en alrededor del 15%. Cerca de la mitad de los pacientes puede tener sintomatología respiratoria, y los pacientes con anticuerpos anti-PL-12, anti-Ku y anti OJ tienen mayor predisposición a desarrollar enfermedad pulmonar intersticial. Se puede encontrar de igual manera fiebre y artropatía de forma ocasional(20). Para más información de la presentación clínica de estas enfermedades remitirse **Anexo B tabla B1**.

## **1.3 Patogénesis**

### **1.3.1 Dermatomiositis**

La diana antigénica principal en esta entidad es el endotelio de capilares endomisiales y en menor medida de vasos de mayor tamaño. Ocurre una formación de autoanticuerpos en contra de células endoteliales que activan el complemento y generan destrucción celular mediante el complejo de ataque a membrana C5b-9 (21). Es posible detectar fracciones del complemento de forma temprana en los pacientes en suero y capilares antes de que se vean cambios estructurales e inflamatorios en el músculo. Con el paso del tiempo se desarrolla inflamación endotelial, seguido de vacuolización y necrosis capilar, inflamación perivascular e isquemia muscular. Se puede observar reducción importante en el número de capilares por fibra muscular, y así mismo una dilatación compensatoria del lumen de

los capilares remanentes(22). El análisis inmunofenotípico de los infiltrados linfocíticos demuestra células B y células CD4 + en el perimio, regiones perivasculares y en células dendríticas en regiones peri fasciculares.

### **1.3.2 Polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión**

El componente inmune asociado es idéntico en las dos patologías, sin embargo, la IBM tiene una peor respuesta a la inmunoterapia. Se presenta invasión celular mediado por CD8 + y macrófagos que gracias a la liberación de perforinas y granzimas se genera necrosis de fibras musculares. Se piensa que la sobreexpresión de MHC-I se relaciona con aumento de citoquinas y quimioquinas a nivel muscular. Así mismo, moléculas de adhesión y moléculas de la matriz extracelular también se encuentran sobre expresadas en estos pacientes, probablemente por su rol en la adhesión de células T, trans migración y citotoxicidad(13).

### **1.3.3 Miositis necrotizante autoinmune**

En este tipo de miopatía encontramos abundantes fibras necróticas invadidas o rodeadas por macrófagos. Los infiltrados linfocíticos son escasos y no es común la sobreexpresión de CMH-I. Esta patología es mediada por anticuerpos específicos contra la proteína de transporte SRP o HMGCR (diana farmacológica de las estatinas), con presencia de depósitos de complemento en los capilares. Los anticuerpos anti- HMGCR pueden verse en el 22% de los pacientes con IMNM, independiente del uso de estatinas. Esta forma de miopatía se correlaciona con altos niveles de creatina quinasa y mayor severidad del compromiso muscular(19).

### **1.3.4 Síndrome antisintetasa**

Esta condición se caracteriza por presentar anticuerpos contra el aminoacil ARN sintetasa y anti-Jo-1 principalmente. Menos común encontramos otros como anti PL7, anti PL12, anti OJ, y anti EJ, que se realizan con menos frecuencia en el laboratorio. La patogénesis inmunológica no se ha determinado de manera precisa, sin embargo, se ha demostrado en diversos estudios que éstas sintetetasas pueden actuar como citoquinas, y asistir en la muerte celular y reclutamiento de células inflamatorias en las fibras musculares(23).

## 1.4 Diagnostico

Se basa en la combinación de la historia clínica y examen físico completo, con énfasis en el tiempo de progresión de la enfermedad, el patrón de compromiso muscular y factores desencadenantes asociados potencialmente identificables. Dentro de los estudios de extensión encontramos las imágenes musculares, electrofisiología, histopatología y estudios serológicos como anticuerpos y enzimas musculares, que interpretados de forma conjunta juegan un papel importante para realizar el diagnóstico apropiado(11). **Anexo B tabla B2**

### 1.4.1 Criterios Diagnósticos

Hace tiempo que se conocen las miopatías inflamatorias en la medicina, sin embargo, sólo desde hace pocos años se ha expandido el conocimiento en manifestaciones clínicas, histopatología y patogénesis de estas. Desde la publicación de los criterios de Bohan y Peter en 1975, ha habido muchos cambios en lo que conocíamos de estas enfermedades y en el desarrollo de métodos diagnósticos(24). Se conoce que estos criterios, aunque sensibles para el diagnóstico, son poco específicos sin hacer diferencia entre las miopatías inflamatorias con otros diagnósticos diferenciales. Así mismo, excluyen el diagnóstico de otras miopatías inflamatorias diferentes a PM y DM, no tienen en cuenta la serología ni tampoco los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad(25).

### 1.4.2 Criterios diagnósticos de Peter y Bohan

- 1) Debilidad Muscular Proximal y Simétrica
- 2) Elevación de Enzimas Musculares
- 3) Alteraciones Electromiográficas Compatibles
- 4) Biopsia Muscular Compatible

Polimiositis definitiva: 4 criterios. Polimiositis probable: 3 criterios. Polimiositis posible: 2 criterios.

Dermatomiositis: Todos los casos deben incluir además de los 3 de 4 criterios descritos, la erupción típica de DM que cumpla por lo menos uno de los siguientes:

1) Erupción eritematosa de color rojo violáceo moteada o difusa, localizada en párpados superiores (eritema heliotropo), mejillas, puente de la nariz, zona superior del tórax y proximal de los brazos.

2) Pápulas de Gottron

Actualmente, con el advenimiento de nuevos métodos diagnósticos que permiten establecer con mayor grado de confianza la aproximación a estas enfermedades, se crearon los criterios clasificatorios de la EULAR, los cuales están basados en criterios clínicos, serológicos e histopatológicos. A cada ítem referido se le asigna un puntaje. El puntaje total corresponde a la probabilidad de tener una miopatía inflamatoria idiopática (**Anexo B tabla B3**) Posteriormente es posible realizar una subclasificación mediante un algoritmo diagnóstico (**Anexo A Figura A1**). De esta manera, una probabilidad del 55% corresponde a un puntaje de 5.5 (6.7 con biopsia muscular) que es catalogado como “probable”. Se recomienda que para clasificar un paciente con el diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática cumpla mínimo el rango de “probable”. Una probabilidad de >90% corresponde a un puntaje >7.5 (>8.7 con biopsia muscular) y se cataloga como “definitiva”. Una probabilidad menor al 50% (puntaje)

## 1.5 Pruebas de laboratorio

Dentro de las enzimas musculares, la creatina quinasa es la más sensible para detectar enfermedad activa. Sus niveles se encuentran incrementados más de 50 veces en IMNM y los niveles más bajos se encuentran en la IBM(26). En la DM activa hasta 10% de los pacientes tienen CK normal. En la PM activa, la CK se encuentra siempre elevada entre 5-50 veces el límite superior de normalidad. El grado de anormalidad no se relaciona bien con la severidad de la enfermedad, sin embargo, sí puede servir como marcador de respuesta a tratamiento o de recaída. Otros marcadores que pueden estar elevados son la aldolasa, las transaminasas y la velocidad de sedimentación eritrocitaria, los cuales de igual manera tampoco se relacionan con la severidad de la enfermedad(15).

En relación con los anticuerpos detectados en pacientes con miopatías inflamatorias, clásicamente se han catalogado como anticuerpos específicos o asociados a miositis, dependiendo de su prevalencia en cada patología. Sin embargo, ciertos anticuerpos se



correlacionan con manifestaciones extra musculares en piel y a nivel pulmonar más que con la miositis por sí misma, y algunos se relacionan directamente con fenómenos para neoplásicos. El hecho de que es poco frecuente que exista más de un anticuerpo específico en una misma persona hace que sean de alta utilidad en la definición de las enfermedades y sus características clínicas asociadas(4).

Para nombrar algunos ejemplos, los anticuerpos anti TIF1γ se asocian con cáncer en más de 50% de los portadores adultos. La presencia de los anticuerpos Anti-NXP2 también se ha asociado con cáncer en DM juvenil. Los anticuerpos anti HMGCR se relacionan con IMNM inducida por estatinas y los anti-cN1A con IBM(27).

En cuanto a afecciones extra musculares, los anti-MDA5 predisponen a enfermedad pulmonar intersticial. Esta última se encuentra presente en los pacientes con síndrome antisintetasa, en los cuales podemos encontrar anticuerpos contra sintetetasas de ARN de transferencia aminoacil, principalmente anti-Jo-1. En la **tabla B4 del Anexo B** se encuentra descrita de forma más detallada la asociación de anticuerpos con fenotipos clínicos y su relación con el cáncer(6).

Recientemente en nuestro medio, Vega K 2014 documentó la frecuencia de anticuerpos y su asociación con las manifestaciones clínicas en pacientes con dermatomiositis y polimiositis, siendo la primera una prevalencia del 53.3% de anticuerpos específicos de miositis y 5 % en el grupo de polimiositis.

En un estudio de caracterización clínica y de perfil de anticuerpos realizado en población griega(28), los anticuerpos específicos y asociados a miositis se encontraron en un 44 y 23% respectivamente. El anticuerpo específico detectado con mayor frecuencia fue anti-Jo-1 (22%), mientras que el anticuerpo asociado más prevalente fue anti-Ro-52 (30%). Las distribuciones de anticuerpos específicos y asociados a miositis no difirieron entre los cinco subgrupos de miopatías inflamatorias, excepto para anti-Mi-2 que solo se detectó en pacientes con dermatomiositis. Los pacientes con al menos una positividad para ambos tipos de anticuerpos mostraron erupciones cutáneas características de miopatía inflamatoria con mayor frecuencia, mientras que los que presentaban únicamente positividad para anticuerpos asociados a miositis tenían con mayor frecuencia fenómeno de Raynaud. Así mismo, los pacientes anti-Jo1-positivos presentaron con mayor

frecuencia enfermedad pulmonar, mientras que la positividad anti-Ro52 se relaciona con las manos del mecánico.

En una revisión retrospectiva realizada en Japón(29), se analizaron desenlaces clínicos relacionados con perfil de inmunidad en pacientes con DM y PM. Se encontró una frecuencia de 30% de anti-MDA 5 en pacientes con DM, la cual se relacionaba con enfermedad intersticial difusa rápidamente progresiva y mayor probabilidad de muerte. También se demostró que la positividad dual para anti SSA/Ro52 y anti MDA5 fue mayor en los pacientes no supervivientes en el seguimiento, comparados con los supervivientes, por lo que parece relacionarse como factor de mal pronóstico en este grupo de pacientes. Otro estudio retrospectivo realizado en los Países Bajos(30), incluyó 187 pacientes con miopatías inflamatorias, encontrando una frecuencia de anticuerpos específicos y asociados a miositis comparable con otras cohortes mencionadas, evidenciando asociaciones conocidas entre anticuerpos y afectación cutánea (anti-MDA5, anti-TIF1- $\gamma$ ), afectación pulmonar (anti-Jo-1) y malignidad (anti-TIF1- $\gamma$ ).

## **1.6 Electrofisiología**

Los estudios de neuro conducción y electromiografía evidencian disminución de la amplitud y de la duración del potencial de acción muscular en casos asociados con debilidad muscular importante. Otros fenómenos observados son el aumento de la actividad espontánea muscular con fibrilaciones y descargas repetitivas complejas, los cuales en conjunto ayudan a evaluar actividad de la enfermedad y para descartar patologías neurológicas(31).

## **1.7 Imágenes**

La resonancia magnética tiene gran utilidad en la identificación de edema, inflamación muscular, infiltración grasa, fibrosis o atrofia, determinando la extensión del compromiso muscular y la localización del músculo involucrado. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos de miopatías inflamatorias y pueden encontrarse en otras entidades como miopatías tóxicas, rabdomiólisis o distrofias musculares. La RM también es de gran ayuda

en la selección de músculo con mayor grado de inflamación para realización de la biopsia(12).

## 1.8 Histopatología

La examinación histológica muscular es una herramienta de gran importancia para la evaluación y diagnóstico de los pacientes que cursan con síndrome de debilidad agudo o progresivo en quienes se sospecha que puedan tener un desorden neuromuscular. Por ejemplo, en el contexto de una debilidad muscular rápidamente progresiva, una biopsia muscular es el estudio de diagnóstico más rápido que permite distinguir entre una miopatía necrotizante, metabólica o inflamatoria y facilitar un manejo terapéutico rápido y apropiado(32). La razón por la que a menudo se requiere una biopsia muscular para el diagnóstico de la enfermedad neuromuscular es la superposición en las presentaciones clínicas de los trastornos, lo que hace que los diferentes tipos de trastornos neuromusculares no siempre se puedan distinguir con confianza entre sí únicamente sobre la base de las características clínicas(11).

Al elegir el sitio para la biopsia, el paso más importante es localizar un músculo afectado por la enfermedad. Si la sintomatología es crónica y progresiva, con compromiso difuso y simétrico, es posible usar la clasificación de la fuerza del Consejo de Investigación Médica. La elección de un músculo con fuerza MRC grado 4/5 es a menudo suficiente y proporciona tejido que revela la enfermedad y no sólo la morfología de la etapa final. Un músculo con fuerza MRC grado 3/5 puede verse afectado severamente, con cambios extensos no específicos en la etapa final que pueden impedir la identificación de la enfermedad muscular debido a la falta de fibras musculares. Sin embargo, en la debilidad de inicio agudo, cuando existe poca preocupación de que la enfermedad en etapa terminal esté presente, se debe elegir un músculo que esté severamente afectado(32).

Los músculos tradicionalmente elegidos para la biopsia incluyen el deltoides, bíceps y cuádriceps, debido a sus porcentajes de tipo de fibra y tamaño de fibra muscular para comparación(33).

El procedimiento es técnicamente sencillo con pocas complicaciones, por lo que existen pocas contraindicaciones verdaderas para la biopsia muscular, como lo son un alto riesgo

de sangrado intratable debido al procedimiento o una infección local en el lugar de la biopsia(11).

### **1.8.1 Hallazgos**

En la DM, se evidencia inflamación perivascular en septos interfasciculares y en la periferia fascicular. Hay necrosis muscular y fagocitosis con microinfartos y atrofia perifascicular característica.

En la PM y IBM, se encuentra inflamación perivascular principalmente en el endomisio, con abundantes linfocitos T CD8 + y fibras musculares no necróticas que expresan antígenos MHC clase I(17).

En la IBM adicionalmente podemos encontrar cambios miopáticos crónicos con aumento de tejido conectivo, fibras musculares de diferente tamaño, presencia de vacuolas autofágicas, fibras ribeteadas que dan cuenta de alteración mitocondrial y depósitos de amiloide rojo Congo(18).

En la MNA, se evidencian fibras necróticas con infiltración por macrófagos, con escasos complejos CD8 + - CMH. Es mediada por anticuerpos SRP o antiHMGCR, por lo que podemos encontrar depósitos de complemento en capilares(21). En el síndrome antisintetasa, la miositis frecuentemente está ausente o es subclínica, y la manifestación clínica primaria es el compromiso pulmonar intersticial, por lo que la biopsia muscular generalmente no se realiza. No hay evidencia sobre el papel de la biopsia muscular en el diagnóstico del síndrome de antisintetasa(34).

## **1.9 Tratamiento**

El abordaje terapéutico para los distintos subtipos de miopatía inflamatoria inicia con corticoides como primera línea, excepto por miopatía anti- HMGCR, en la cual los pacientes responden a la inmunoglobulina como agente de primera línea. Los corticoides son los medicamentos de primera línea para el tratamiento de las miopatías inflamatorias idiopáticas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el uso de otros medicamentos inmunosupresores como terapia adyuvante en las fases iniciales se encuentra en aumento,

por la eficacia combinada y su efecto ahorrador de esteroides. La elección farmacológica debe tener en cuenta las características clínicas del paciente y el compromiso de órganos específicos(35).

Normalmente se empieza con prednisona a altas dosis (0.7-1 mg/kg/d) y en pacientes con compromiso multisistémico o debilidad grave se indica ciclo corto de metilprednisolona 1g/día por 3-5 días antes del inicio de corticoide oral. El tratamiento es capaz de reducir la inflamación muscular y más del 60% de los pacientes muestra mejoría sintomática. Típicamente un paciente requiere permanecer con altas dosis de prednisona de 2 a 4 meses. La dosis inicial debe mantenerse hasta que se logre restauración de la fuerza o un estado de no progresión de la miopatía y que los niveles de CPK retornen al valor normal. Una vez esto suceda se debe disminuir dosis de forma gradual para evitar recaídas y re-escalación de la dosis. Se debe disminuir 10mg de prednisona cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 20mg al día, luego disminuir 5 mg cada 4 semanas hasta una dosis de 10 mg al día. Si es posible, de ahí en adelante se puede disminuir 1 – 2,5 mg cada 4 semanas(12). Los efectos secundarios son comunes en pacientes tratados con glucocorticoides e incluyen: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, osteoporosis, aumento de peso, apariencia cushingoide, adelgazamiento de la piel, intolerancia gástrica, cambios de humor, infecciones, hirsutismo, cataratas y glaucoma(35,36).

Si el paciente no responde al tratamiento, el primer paso es reconsiderar el diagnóstico y evaluar diagnósticos diferenciales como distrofias musculares o enfermedades neurológicas(12).

No es infrecuente que los pacientes presenten una respuesta parcial en hasta 50% de los casos), por lo que van a requerir agentes inmunomoduladores de segunda línea. Entre estos encontramos el metotrexato, azatioprina y micofenolato Mofetil como terapia de preferencia.

El metotrexato se puede administrar por vía oral, subcutánea o intramuscular hasta (20 a 25) mg / semana. La administración debe ir seguida de ácido fólico para reducir los efectos secundarios, tales como infecciones, hepatotoxicidad y las alteraciones en el recuento de células sanguíneas. Debe utilizarse con precaución en insuficiencia renal. La toxicidad pulmonar representa un efecto secundario grave e impredecible, por lo que se

recomiendan otros medicamentos inmunosupresores como tratamiento de primera línea, en combinación con glucocorticoides en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial(35). En un estudio de cohorte retrospectiva de 1 centro con 160 pacientes con miopatía inflamatoria, los pacientes tratados con metotrexato tuvieron una supervivencia significativamente mejor a los 10 años en comparación con los pacientes tratados con azatioprina.

La azatioprina es un análogo de purina y actúa como antimetabolito, bloqueando la purina y el metabolismo y la síntesis de ARN y ADN. El efecto de ahorro de glucocorticoides se investigó en un ensayo aleatorizado controlado con placebo en pacientes con PM. Aunque la terapia de combinación no fue superior al glucocorticoide después de 12 semanas, después de 3 años de extensión, la combinación de glucocorticoide con azatioprina permitió la reducción de la dosis diaria de prednisona y se asoció con un mejor resultado funcional. Se suele administrar por vía oral a partir de 50 mg / día y con incremento de 25 a 50 mg cada 1-2 semanas hasta 2 mg / kg / día. Los efectos adversos más comunes incluyen vómito, toxicidad hepática y supresión de médula ósea(35).

El micofenolato Mofetil, por su parte, inhibe la proliferación de células T y B reduciendo la síntesis de nucleótidos de guanosina. Parece ser eficaz en el tratamiento de manifestaciones cutáneas en la DM. De igual manera se ha reportado buena respuesta en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. Se administra por vía oral a partir de 500 mg dos veces al día hasta 2 a 3 g en dos administraciones diarias. Entre los efectos adversos encontramos principalmente síntomas gastrointestinales y anomalías en el recuento de células sanguíneas(12,35).

La ciclosporina A y el tacrolimus son inhibidores de la calcineurina, actúan inhibiendo la activación de las células T, reduciendo la actividad de los genes que codifican la IL-2. Además de mejorar el compromiso muscular, se han asociado con mejores resultados respiratorios en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, sin embargo, deben usarse con precaución por su toxicidad. La ciclosporina se administra por vía oral de 2 a 4 mg / kg / día dividido en dos dosis diarias. El tacrolimus inicia con dosis de 1 mg dos veces al día titulada con 1–2 mg / día hasta que se alcancen los niveles en sangre de 5–20 ng / ml. Los niveles séricos de ambos fármacos deben controlarse cuidadosamente para

mantener el rango terapéutico y evitar eventos adversos graves como nefrotoxicidad, hepatotoxicidad e hipertensión(31,35).

En pacientes refractarios a pesar de terapias previas se indica triple terapia con corticoide, agente de segunda línea y un tercer agente como inmunoglobulina Rituximab y ciclofosfamida(21).

La Inmunoglobulina G Intravenosa tiene efectos principalmente a nivel muscular y cutáneo, así como en la mejoría de la disfagia. El número de ciclos utilizados varía en cada paciente dependiendo de la respuesta clínica y grado de severidad de la enfermedad. Se ha probado su uso en pacientes refractarios con IBM con buenos resultados. Con relación a eventos adversos, se presentan en alrededor de 5 a 15% de las infusiones y en la mayoría de los casos son leves y transitorios (cefalea, fiebre, escalofríos y mialgias) El uso de dosis altas de Inmunoglobulina G intravenosa se ha asociado con insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de hiperviscosidad, anemia hemolítica y lesión pulmonar aguda por lo que debe manejarse con precaución(36).

El Rituximab es el biológico más usado para el tratamiento de miopatías inflamatorias, demostrando una respuesta de hasta 78% en pacientes con miopatía inflamatoria refractaria, en relación con disminución de actividad clínica y efecto ahorrador de esteroides. Las indicaciones principales para su uso son en compromiso refractario de tipo muscular, cutáneo, pulmonar o articular. Los pacientes con anticuerpos específicos de miositis tienen una mejor respuesta al manejo específicamente aquellos con anti-ARS, anti SRP y anti Mi2. La dosis es infusión de 2g endovenosos repetido en dos semanas. Puede darse nueva dosis en 6 meses. Las reacciones graves son poco comunes y los efectos adversos (escalofríos, mialgias) son similares a la Inmunoglobulina G intravenosa. Se recomienda la vacunación contra influenza y neumococo antes del tratamiento ya que pueden ser susceptibles a infecciones durante este periodo(35).

Así mismo, se recomienda un enfoque multidisciplinario con terapia física, fonoaudiología, dermatología y reumatología para limitar discapacidad en los pacientes, con vigilancia activa de manifestaciones extra musculares y neoplásicas(12).

32 Prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno genéticos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas de un centro de tercer nivel de complejidad

---



## **2.Pregunta de investigación y justificación**

### **2.1 Pregunta de investigación**

¿Cuál es la prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno-genéticos en los pacientes con Miopatía inflamatoria idiopática en un centro de alta complejidad de la ciudad de Bogotá?

### **2.2 Justificación**

Mediante los avances de la investigación molecular en el área de reumatología en los últimos tiempos se han encontrado múltiples genes asociados a enfermedades autoinmunes. Diversos análisis de inmuno-genética y estudios de genotipificación han documentado múltiples locus de susceptibilidad para diversas enfermedades como la esclerosis sistémica, vitíligo, diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y miopatías inflamatorias idiopáticas(37). Así mismo, se ha demostrado que diferentes patologías que comparten mecanismos autoinmunes tienen en común la presencia de ciertos genes. En un estudio llevado a cabo en EE. UU y Europa se encontraron asociaciones entre miopatía inflamatoria idiopática y otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR). El gen más descrito fue PLCL1, involucrado en la cascada intracelular a base de fosfolípidos. Así mismo, otros genes como aquellos asociados a la proteína adaptadora BLK de la familia SRC, se asocian con entidades como miopatías inflamatorias y LES(7). Estudios internacionales han caracterizado las manifestaciones clínicas y serológicas de pacientes con miopatías inflamatorias para su población y a su vez han demostrado la existencia de asociaciones entre distintas patologías autoinmunes con polimorfismos genéticos específicos. En nuestro medio se han descrito ampliamente los anticuerpos y las manifestaciones clínicas

de dermatomiositis y polimiositis en las ciudades de Bogotá y Medellín(8), sin embargo, no hay datos propios en la literatura actual disponible en el país que busquen determinar frecuencia de polimorfismos del CMH y su relación con miopatías específicas. Con la realización de este estudio se espera aportar bases fundamentales para continuar la generación de conocimiento acerca de las miopatías inflamatorias, teniendo en cuenta el alto costo social y económico que conllevan este grupo de enfermedades. Así mismo, al contar con una apreciación más amplia de la patogénesis autoinmune y la identificación de factores de riesgo genéticos, se espera que, en futuros estudios, el descubrimiento de perfiles moleculares sirva de base para nuevos avances diagnósticos y terapéuticos y posiblemente en el desarrollo de modelos de predicción de respuesta terapéutica, recaídas, complicaciones y pronóstico de estos pacientes.

## **3. Objetivos, metodología y consideraciones éticas**

### **3.1 Objetivos**

#### **3.1.1 Objetivo general**

Evaluar la prevalencia y co-prevalencia de los anticuerpos específicos y asociados a miositis, así como la variabilidad genética a nivel del Complejo mayor de Histocompatibilidad específicamente HLA-DR, HLA-DQA1 y HLA-DQB1 en pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática en el ámbito de hospitalización/consulta externa en el Hospital Universitario Nacional de Colombia en la ciudad de Bogotá en el periodo de enero de 2016 a julio 2022.

#### **3.1.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar las manifestaciones clínicas a nivel muscular, dermatológico, articular, pulmonar y cardíaco en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas
- Describir la frecuencia de autoanticuerpos asociados y específicos de miositis en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas
- Describir la frecuencia de polimorfismos genéticos a nivel del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DR, HLA-DQA1 y HLA-DQB1

## **3.2 Metodología**

### **3.2.1 Diseño**

Estudio observacional corte transversal descriptivo

### **3.2.2 Criterios de inclusión**

- Pacientes >18 años con diagnóstico de miopatía inflamatoria probable o definitiva dado por los criterios EULAR/ACR 2017 en pacientes hospitalizados o que asistieron a consulta externa de reumatología en el Hospital Universitario Nacional, durante el periodo entre enero de 2016 a julio de 2022
- Pacientes con miopatías inflamatorias probables o definitivas secundarias a procesos neoplásicos.

### **3.2.3 Criterios de Exclusión**

- Historia de familiar en primer grado con distrofia muscular
- Enfermedad autoinmune concomitante
- Miopatías metabólicas, hereditarias, infecciosas y de causa neurológica
- No autorización en consentimiento informado para participación en estudio
- Embarazo

### **3.2.4 Población**

El reclutamiento de los pacientes se realizará a través de la consulta externa de reumatología y los servicios de hospitalización de medicina interna del HUN y de reumatología que estén catalogados bajo el diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática. Posteriormente se evaluarán si cumplen los criterios de inclusión y exclusión citados. Las miopatías que se pretenden evaluar son: dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, miositis necrotizante autoinmune y síndrome antisintetasa.

### **3.2.5 Tamaño de muestra**

Muestreo no probabilístico secuencial

### 3.2.6 Recolección de datos y descripción de procedimientos

Previo consentimiento del comité de ética institucional, una revisión de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria en el Hospital Universitario Nacional en el periodo de enero de 2016 hasta julio 2022. Se incluirán pacientes bajo criterios de inclusión y exclusión descritos

A todos los participantes se les explico acerca de la naturaleza y objetivos del estudio, y se aplicó un consentimiento informado para la toma de una muestra de sangre venosa periférica para la realización de tipificación molecular del CMH específicamente HLA-DR, HLA-DQA1 y HLA-DQB1 y perfil de autoanticuerpos específicos y asociados de miositis. En caso de no ser posible tomar la muestra durante la hospitalización, se realizó la toma de muestra de forma ambulatoria en instalaciones del Hospital Universitario Nacional

La recolección de datos clínicos y paraclínicos fueron tomados de la base de datos de historia clínica electrónica del Hospital Universitario Nacional, esta recolección fue realizada exclusivamente por el investigador principal a partir de dicha información, con confirmación de las variables de interés a partir de los resultados consignados en el sistema de información de laboratorio institucional, resolviendo dudas en caso de presentarse con respecto a variables de interés o de cumplimiento de criterios de inclusión o exclusión con el médico reumatólogo. Se construyó una base de datos por parte del investigador principal y validada por el médico experto para el ingreso de la información recolectada y posterior análisis de resultados. Se seleccionaron aproximadamente el 15% de historias clínicas al azar para nueva revisión de los datos obtenidos en la extracción por parte del investigador principal, pero no se contó con un observador independiente que revisara los datos.

Las muestras se conservaron con los respectivos estándares de cadena de refrigeración en laboratorio clínico del Hospital Universitario Nacional, posteriormente se realizó recolección de las muestras por cada una de las empresas encargadas del procesamiento de Alelos del HLA, así como de Autoanticuerpos específicos y asociados a miositis.

Autoanticuerpos realizados

Se realizo recolección en tubos tapa amarilla sin indicación especial para la toma de los mismo, con tiempos de refrigeración máximo 1 semana

### 38 Prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno genéticos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas de un centro de tercer nivel de complejidad

---

La medición de autoanticuerpos Mi-2, TIF-1 $\gamma$ , MDA5, NPX2, SAE1, Ku, PM scl100, PM scl 75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12,EJ,OJ, Ro-52 se realizó a partir del panel EUROLINE autoinmune inflammatory myopathies de Euroimmun Lübeck, Germany. Los resultados fueron definidos como negativo (0/+++), débil (+/+++), moderado (++/+++), o fuerte (+++/+++), solo se tomaron en cuenta títulos moderado a fuerte

#### Detección de alelos HLA

Se realizó recolección en tubos tapa lila sin indicación especial para la toma de los mismo, con tiempos de refrigeración máximo 1 semana

Se realizó la determinación de alelos HLA-DRB1, HLA-DQA1 y HLA-DQB1 a partir de la técnica de PCR tiempo real de los Kits DNA-TECNOLOGY

### 3.2.6 Variables

Variable	Definición	Tipo	Escala operacional	Nivel de medición
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa	Años cumplidos	Intervalo
Sexo	Biológica	Cualitativa	1. Hombre 2. Mujer	Nominal
Fuerza muscular	Capacidad de un músculo o un grupo de músculos de ejercer tensión contra una carga durante la contracción muscular	Cualitativa	Escala Medical Research Council para puntuación de fuerza muscular  Grado 0: Ausencia de contracción voluntaria Grado 1: Se objetiva contracción	Ordinal

			muscular, pero sin desplazamiento Grado 2: Hay desplazamiento , pero no vence gravedad Grado 3: Se vence gravedad, pero no resistencia Grado 4: Se vence gravedad y resistencia Grado 5: Fuerza normal	
	Flexores del Cuello	Cualitativa	Grado 0-5 MRC	Ordinal
	Extensores del cuello	Cualitativa	Grado 0-5 MRC	Ordinal
	Musculatura de miembros superiores (Proximal)	Cualitativa	Grado 0-5 MRC	Ordinal
	Musculatura de miembros inferiores (Proximal)	Cualitativa	Grado 0-5 MRC	Ordinal
	Musculatura miembros inferiores (Distal)	Cualitativa	Grado 0-5 MRC	Ordinal
Manifestaciones clínicas extra musculares	Compromiso articular	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Disfagia	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Disfonía	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Miocarditis	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Derrame pericárdico	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Fenómeno de Raynaud	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Fotosensibilidad	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Eritema heliotropo	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Pápulas de Gottron	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Signo de Gottron	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
Úlceras digitales	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica	

40 Prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno genéticos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas de un centro de tercer nivel de complejidad

	Calcinosis	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Telangiectasias	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
Compromiso pulmonar	TAC de tórax de alta resolución con infiltrado intersticial	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
Tipo de neumonía intersticial idiopática	Neumonía intersticial usual	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Neumonía intersticial no específica	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Neumonía intersticial aguda	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
Enzimas musculares	CPK total	Cuantitativa	Valor del laboratorio	Continua
	Aldolasa	Cuantitativa	Valor del laboratorio	Continua
	ALT	Cuantitativa	Valor del laboratorio	Continua
	AST	Cuantitativa	Valor del laboratorio	Continua
	LDH	Cuantitativa	Valor del laboratorio	Continua
Marcadores inflamatorios	PCR	Cuantitativa	Valor del laboratorio en mg/L	Continua
	VSG	Cuantitativa	Valor del laboratorio en mm/h	Continua
Hemograma	Hemoglobina	Cuantitativa	Valores del laboratorio en g/L	Continua
	Conteo de leucocitos	Cuantitativa	Valores del laboratorio en cel/mm <sup>3</sup>	Continua
	Conteo de Neutrófilos	Cuantitativa	Valores del laboratorio en cel/mm <sup>3</sup>	Continua
	Conteo de linfocitos	Cuantitativa	Valores del laboratorio en cel/mm <sup>3</sup>	Continua
	Conteo de plaquetas	Cuantitativa	Valores del laboratorio en cel/mm <sup>3</sup>	Continua
Electromiografía	Aumento de la actividad de inserción con presencia de actividad en	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica



	reposo, manifestada por fibrilaciones y ondas agudas positivas			
	Potenciales de unidad motora de características miopáticas con disminución de la amplitud y duración y aumento de la polifasia.	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Descargas repetitivas de alta frecuencia (pseudomiotónica)	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
Biopsia muscular	Según hallazgos histopatológicos compatibles con cada subtipo de miopatía inflamatoria	Cualitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
Discriminación de hallazgos en biopsia muscular	Infiltrado endomysial mononuclear	Cualitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Infiltrado mononuclear perimisial y/o perivascular	Cualitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Atrofia perifascicular	Cualitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Vacuolas ribeteadas	Cualitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
Anticuerpos específicos y asociados de miositis	Anti-MDA5	Cuantitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Anti-TIF-1γ	Cuantitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Anti-NPX2	Cuantitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Anti-SAE	Cuantitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Anti-EJ	Cuantitativa	3. Positivo 4. Negativo	Dicotómica
	Anti-OJ	Cuantitativa	5. Positivo 6. Negativo	Dicotómica
	Anti-RO-52	Cuantitativa	7. Positivo 8. Negativo	Dicotómica
	Anti-Jo1	Cuantitativa	9. Positivo	Dicotómica

42 Prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno genéticos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas de un centro de tercer nivel de complejidad

			10. Negativo	
	Anti-PL-7	Cuantitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Anti- PL- 12	Cuantitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Anti-SRP-54	Cuantitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Anti-Mi2	Cuantitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Anti-Ku	Cuantitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Anti-PM-SCL 75	Cuantitativa	1. Positivo 2. Negativo	Dicotómica
	Anti-PM-SCL 100	Cuantitativa	3. Positivo 4. Negativo	Dicotómica
Patrón de ANAS	Homogéneo	Cualitativa	Según reporte por IFI	Dicotómica
	Centrómero	Cualitativa	Según reporte por IFI	Dicotómica
	Nucleolar	Cualitativa	Según reporte por IFI	Dicotómica
	Moteado	Cualitativa	Según reporte por IFI	Dicotómica
Tipificación molecular de CMH	HLA-DQB1, HLA-DQA1y HLA-DR	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
Tratamiento instaurado	Corticoide endovenoso	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Azatioprina	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Metotrexato	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Micofenolato Mofetil	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Ciclosporina	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Tacrolimus	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica
	Rituximab	Cualitativa	1. Si	Dicotómica

			2. No	
	Inmunoglobulina IV	Cualitativa	1. Si 2. No	Dicotómica

### 3.2.7 Análisis Estadístico

La descripción de variables numéricas mediante medianas o promedios dependiendo de la distribución normal o no. Las medidas de dispersión serán desviación estándar o rangos según corresponda. Las variables (anticuerpos y manifestaciones clínicas) se presentarán mediante frecuencias

Estimamos la prevalencia de condiciones individuales y la co-prevalencia de presentación de ambas condiciones, y estos valores se presentan como la proporción de pacientes que exhiben una condición o ambas

### 3.3 Costo y Financiación

El presente trabajo de investigación participó y fue favorecido para su financiación por medio de la Convocatoria para el Estímulo a la Investigación a través de Proyectos y Trabajos de Investigación en los Posgrados de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

### 3.4 Consideraciones éticas

La participación de los individuos del estudio será completamente voluntaria, se solicitará la firma del consentimiento informado donde se encuentra consignado los objetivos y los riesgos de la participación, se resolverán dudas adicionales en caso de que surjan durante la elaboración y desarrollo del protocolo de investigación.

El estudio que se pretende llevar a cabo cumple con los requisitos para la investigación en humanos y se realizará dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. De acuerdo con la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social de

Colombia, con base en el artículo 11 de la misma, el estudio corresponde a un riesgo mínimo, debido a necesidad de extracción de sangre por punción venosa de 20 cc de sangre periférica. La información recolectada de las historias clínicas evaluadas se mantendrá bajo estricta confidencialidad del paciente, previa autorización del comité de investigación y ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

### **3.4.1 Seguridad**

El manejo de los registros de la historia clínica y demás documentos consultados, se realizó bajo las más estrictas normas de confidencialidad y con una codificación específica para el estudio, previa autorización del comité institucional de investigación y ética. Toda la información recolectada para fines del presente estudio únicamente fue utilizada para dar cumplimiento con los objetivos del proyecto

### **3.4.2 Consideraciones ambientales**

Todos los desechos biosanitarios que se generaron a partir de la revisión clínica y demás actividades se desecharon y se manejaron de acuerdo con los protocolos institucionales para la eliminación de residuos.

### **3.4.3 Confidencialidad**

Toda la información recolectada, la base de datos, los resultados del análisis de datos y los resultados del estudio han estado bajo custodia del investigador principal del estudio. Así mismo, el manejo que se le dará a la información será única y exclusivamente con fines de publicación en una revista de interés científico y en congresos médicos.

### **3.4.4 Control de calidad de la información**

Las actividades del protocolo estuvieron sujetas a los sistemas de monitoria institucionales, siguiendo el cumplimiento de las fases de desarrollo del trabajo. De igual manera, se realizó una verificación de la información del formato de recolección frente a la historia clínica por parte del investigador principal.

## 4. Resultados

Un total de 68 pacientes fueron diagnosticados con Miopatía inflamatoria idiopática probable o definitivo entre el periodo enero de 2016 a Julio de 2022, con edad promedio 52 (DE:18), con un tiempo promedio de diagnóstico a los 12 meses (DE:2) de diagnóstico desde inicio de manifestaciones clínicas. La mayoría de los individuos fueron mujeres 73% (Tabla 1) y se realizó el diagnóstico de forma intrahospitalaria en 90% de los individuos el restantes fueron pacientes atendidos en consulta externa

Dentro de características adicionales, encontramos paciente con patologías oncológicas 4% siendo Ca de mama prevalente en un 100%, se presentó tanto en pacientes con DM 33%, PM 33% y SA 33%, con manifestaciones pulmonares presentando NINE 50% y NIU 50%, sin manifestaciones cutáneas ni extra musculares adiciones, así como la no elevación de enzimas musculares

**Tabla 1.** Características descriptivas de la población

Variable	Categoría	N= 68
Edad-(Media)		52
Género-n%	Masculino	18 (26)
	Femenino	50 (73)
Miopatía inflamatoria -n%	Dermatomiositis	40 (58.8)
	Polimiositis	17 (25)
	Síndrome Antisintetasa	4 (5.8)
	Miopatía inmunomediada	4 (5.8)
	Miopatía cuerpos inclusión	3 (4.41)
Debilidad muscular (mMRC media)	Proximal	3
	Distal	4
Neoplasia -n%	No neoplasia	65 (95)
	Mama	3 (4.41)
Compromiso pulmonar -n%	No compromiso	54 (79.41)

	NINE	8 (11.7)
	NIU	3 (4.41)
	NIA	3 (4.41)
Enzimas UI/L (media)	CPK	5914
	Aldolasa	44
	AST	171
	ALT	188
	LDH	1220
Manifestaciones clínicas-n%	Gottron	33 (48)
	Heliotropo	32 (47)
	Ulceración	2 (2.94)
	Calcinosis	2 (2.94)
	Raynaud	5 (7.35)
	Articular	16 (23.53)
	Disfagia	36 (52)
	Miocardio	2 (2.94)
	Ulceras Orales	1 (1.47)

Abreviaciones: NINE, Neumonía intersticial no específica; NIU, neumonía Intersticial usual; NIA, Neumonía intersticial aguda; CPK creatina fosfoquinasa; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, Alanina aminotransferasa; LDH, lactato deshidrogenado

## 4.1 Laboratorios

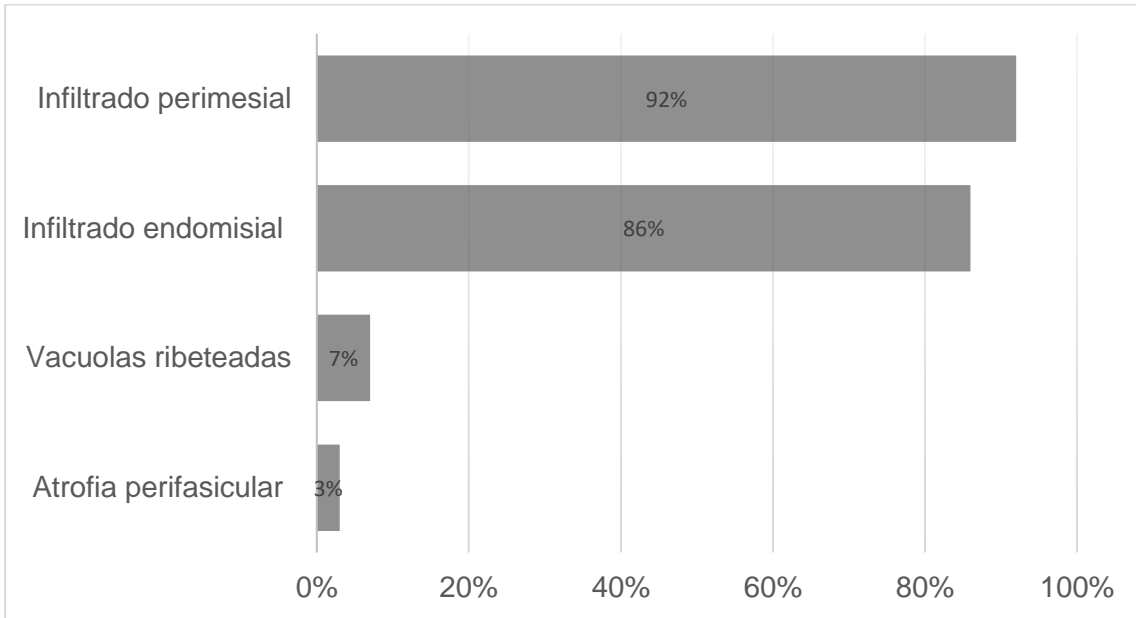
Se evidencia elevación de niveles de CPK, así como de enzimas musculares como AST y ALT sin distinción entre valores de estos últimos, un valor anotar es la elevación de los niveles de Aldolasa con 44 UI/L

Se realizó electromiografía en 42 pacientes (64%) de los cuales el 79% presentaban un patrón anormal compatible con miopatía inflamatoria por presencia de aumento de actividad en la inserción, así como descargar repetidas de alta frecuencia

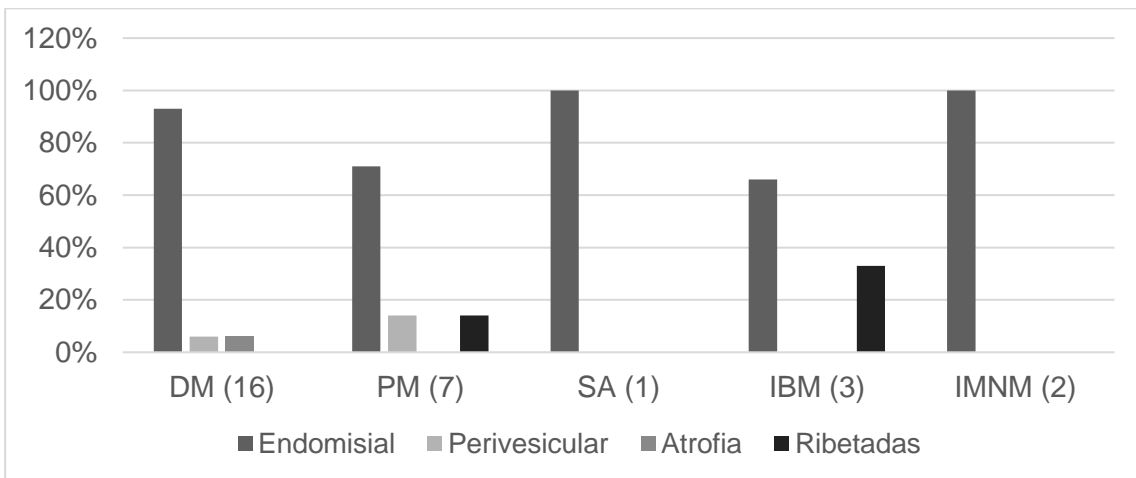
Se realizó biopsia muscular en 57% de los individuos, el restante de los pacientes se considero no toma de biopsia dado que contaban con criterios clínicos suficientes según criterios de Peter y Bohan, así como EULAR 2017 (Figura 1). La infiltración endomesial se presentó como hallazgo microscópico en las miopatías evaluadas, se presentó en 14% de

los pacientes con diagnóstico PM la presencia de vacuolas ribeteadas y en 33% de pacientes con IBM (Figura 2)

**Figura 1.** Hallazgos en biopsia muscular en población general



**Figura 2.** Hallazgos en biopsia muscular según tipo de miopatía



Se encontraron ANAS positivo en 38 (66%) de los pacientes, predominantemente patrón moteado 65%, sin distribución importante según tipo de miopatía inflamatoria

## 4.2 Tratamiento recibido

Dentro de los medicamentos usados para manejo se encontró el manejo con corticoides endovenosos (metilprednisolona) 39%, Inmunoglobulina 19%, inmunomoduladores como Azatioprina 37%, Metotrexato 23%, Micofenolato de Mofetil 2% Ciclosporina 5%, Rituximab 8% como terapias de mantenimiento y en recaídas

## 4.3 Tipo de miopatía inflamatoria

Del total de 68 pacientes, la mayoría de los pacientes presentaron con Dermatomiositis 58%, seguido por Polimiositis 25%, Síndrome Antisintetasa 5.88%, Miositis necrotizante autoinmune 5.88% y por último Miositis por cuerpo de inclusión 4.41%. La distribución por sexos sigue siendo más común en mujeres, sin embargo, de los pacientes con IMNM el 75% eran hombres con edad promedio de 49 años; se presento edad media 79 años para pacientes con Miositis por cuerpos de inclusión, con las siguientes características clínicas (Tabla 2)

**Tabla 2.** Características según tipo de miopatía inflamatoria

Diagnóstico características	DM 40 (58.8)	PM 17 (25)	ASyS 4(5.8)	IMNM 4 (5.8)	IBM 3 (4.41)
Género					
Mujeres	32 (80)	11 (64)	4 (100)	1 (25)	2 (66)
Hombres	8 (20)	6 (35)	0	3 (75)	1 (33)
Edad (Media)	41	56	59	49	73
Debilidad muscular (mMRC media)					
-Proximal	3	3	4	4	3
-Distal	4	4	5	4	4
Neoplasia					
-Mama	1 (2.5)	1 (5.8)	1 (25)	0	0
No neoplasia	39 (97.5)	16 (94)	3 (75)	4 (100)	3 (100)
Compromiso pulmonar					
-No compromiso	33 (82.5)	13 (76)	1 (25)	4 (100)	3 (100)
-NINE	2 (5)	3 (17.6)	1 (25)	0	0
-NIU	1 (2.5)	0	2 (50)	0	0
-NIA	2 (5)	1 (5.8)	0	0	0
Enzimas (media) UI/L					
-CPK	6500	3816	2656	12197	5944
-Aldolasa	55	19	27	108	110

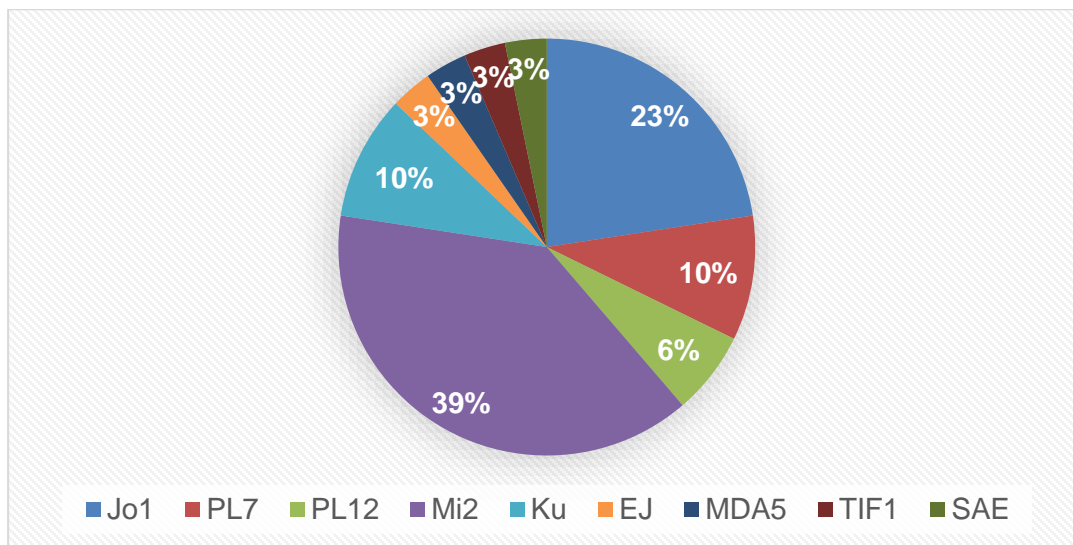


Manifestaciones clínicas					
Gottron	29 (72)	1 (5.8)	2 (50)	0	1 (33)
Heliotropo	28 (70)	1 (5.8)	2 (50)	0	1 (33)
Ulceración	2 (5)	0	2 (50)	0	0
Calcinosis	2 (5)	0	0	0	0
Raynaud	4 (10)	0	1 (25)	0	0
Articular	12 (30)	3 (17.6)	1 (25)	0	0
Disfagia	23 (57)	7 (41)	2 (50)	2 (50)	2(66)
Miocárdico	0	0	0	1 (25)	1(33)
Úlceras orales	1 (2.5)	0	0	0	0

### 4.4 Patrón de Autoanticuerpos

Se realizó la valoración de los anticuerpos en 39 (57%) de los pacientes, con positividad de algún anticuerpo en 77%, siendo más común dentro de los específicos a miositis: Mi-2 38%, seguido de Jo-1 en 22% y de los asociados Ku en 11%, siendo negativos en 9 pacientes, se presentaron relaciones de pacientes con 2 autoanticuerpos Jo-1 y Ku, así como PL-7 y PL-12 positivos (Figura 3)

**Figura 3.** Perfil de Autoanticuerpos



Según el tipo de miopatía inflamatoria se conserva la distribución de Mi 2 como el anticuerpo más frecuente, adicionalmente los pacientes con PM se presentó Jo-1 en 42% sin manifestaciones consistentes con síndrome antisintetasa, Mi-2 en paciente con síndrome antisintetasa posiblemente asociado a una mala clasificación de dicho paciente,

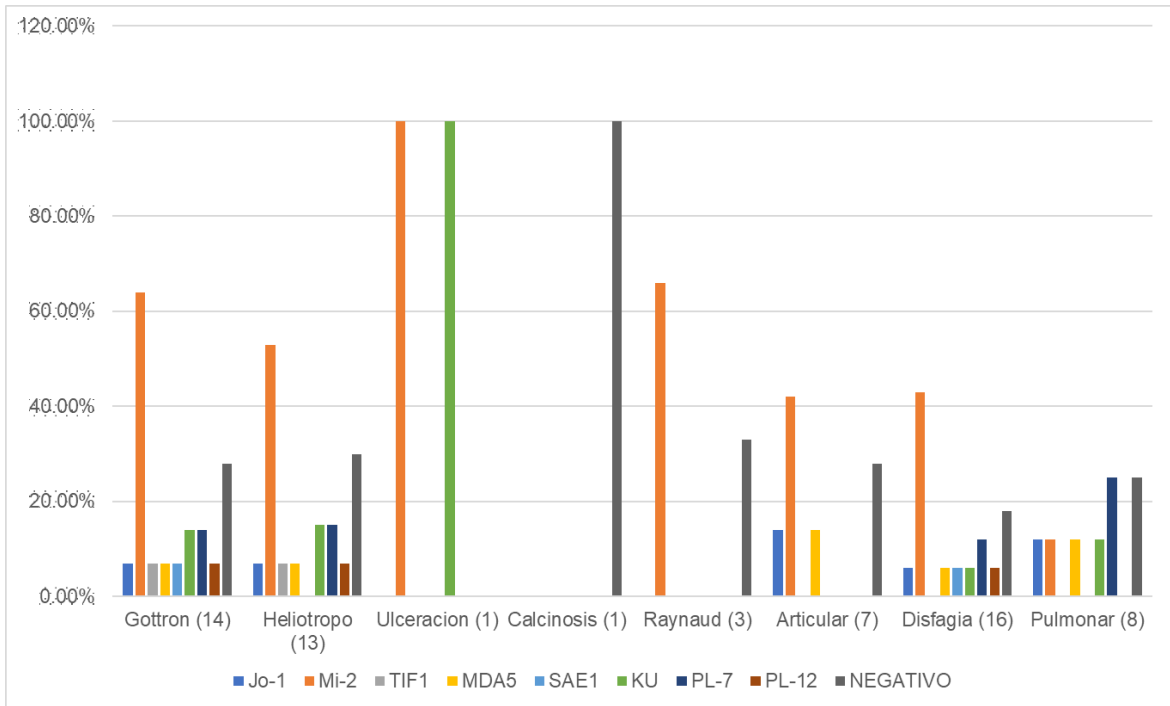
se presentó negatividad en un porcentaje no despreciable según tipo de miopatía llegando a ser hasta 28% (Tabla 3)

**Tabla 3.** Perfil de Autoanticuerpo según Miopatía inflamatoria

Miopatía inflamatoria Autoanticuerpo	DM 20 (51)	PM 14 (35.8)	ASyS 3(7.69)	IMNM 2 (5.1)	IBM 0
-Jo1	1 (5)	6 (42)	0	0	0 (0)
-Mi-2	10 (55)	1 (7.14)	1 (33)	0	-
-TIF1	1 (5)	0	0	0	-
-MDA5	1 (5)	0	0	0	-
-NXP2	0 (0)	0	0	0	-
-SAE1	1 (5)	0	0	0	-
-Ku	2 (10)	1 (7.14)	0	0	-
-PM- Scl 100	0	0	0	0	-
-PM- Scl 75	0	0	0	0	-
-SRP	0	0	0	0	-
-PL-7	0	1 (7.14)	2 (66)	0	-
-PL-12	1 (5)	1 (7.14)	0	0	-
-EJ	0	0	0	1 (25)	-
-OJ	0	0	0	0	-
-Ro-52	0	0	0	0 (0)	-
Negativos	3 (15)	4 (28.5)	0	1 (25)	-

Las manifestaciones clínicas según el tipo de anticuerpo positivo se pueden ver en la Figura 4. Donde podemos observar que los pacientes con manifestaciones pulmonares hasta 25% podrían tener un perfil negativo de autoanticuerpos, seguido de PL-7 y algunos que no se han asociado como Mi-2 y Ku en 12% respectivamente, no se encontró síndrome de sobreposición con enfermedades autoinmunes como Esclerodermia. Mi-2 con predominio de manifestaciones dermatológicas y disfagia hasta 43%.

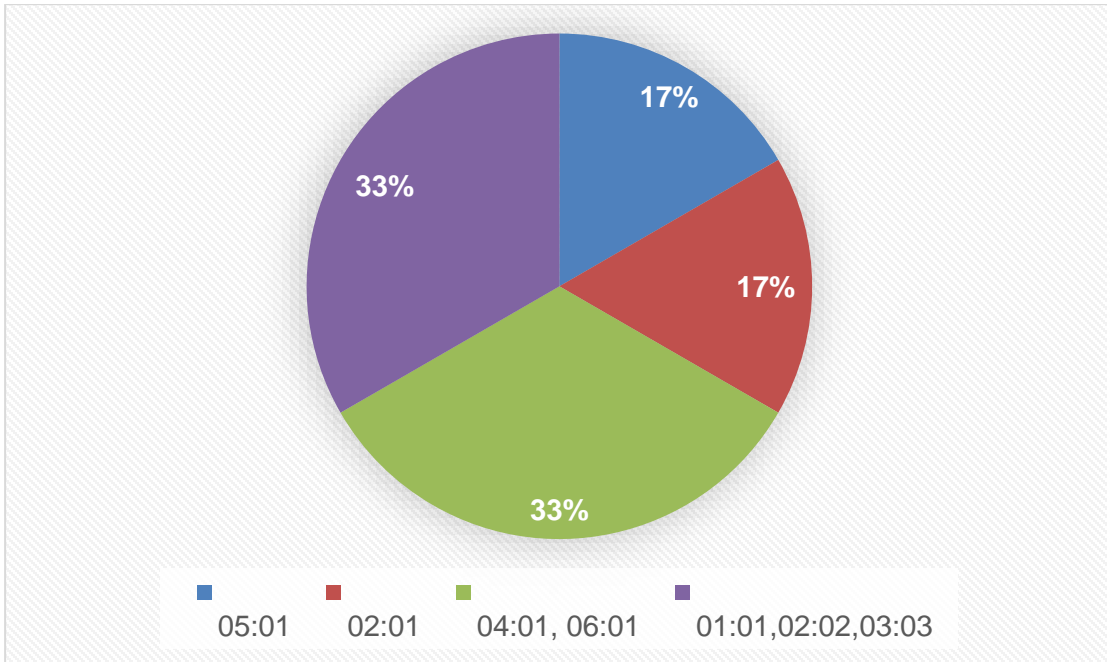
**Figura 4.** Manifestaciones clínicas según tipo de Autoanticuerpo



### 4.5 Perfil de haplotipos HLA

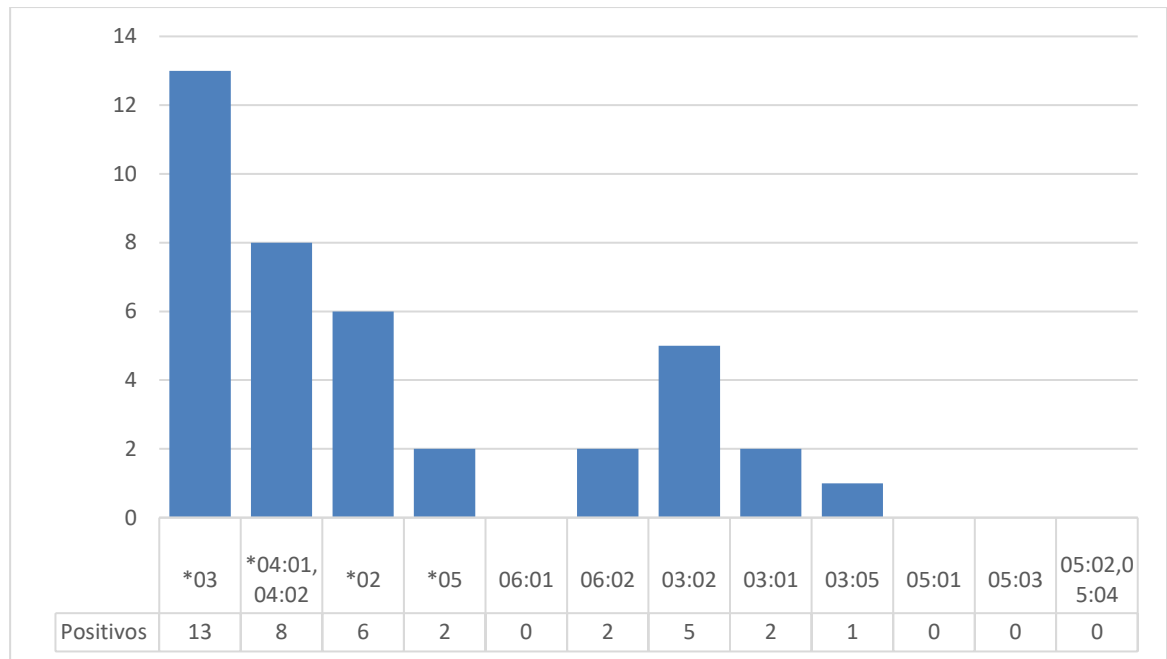
Se realizó la medición de haplotipos de HLA en 20 (29%) con la medición de HLA-DQA1, HLA-DRB1 y HLA-DR, dentro de los pacientes con HLA-DQA1 no se encontraron pacientes con haplotipo 03:01, con mayor frecuencia haplotipos 04:01,06:01 y 01:01,02:02,03:03 en 33% (Figura 5)

**Figura 5.** Distribución HLA-DQA1



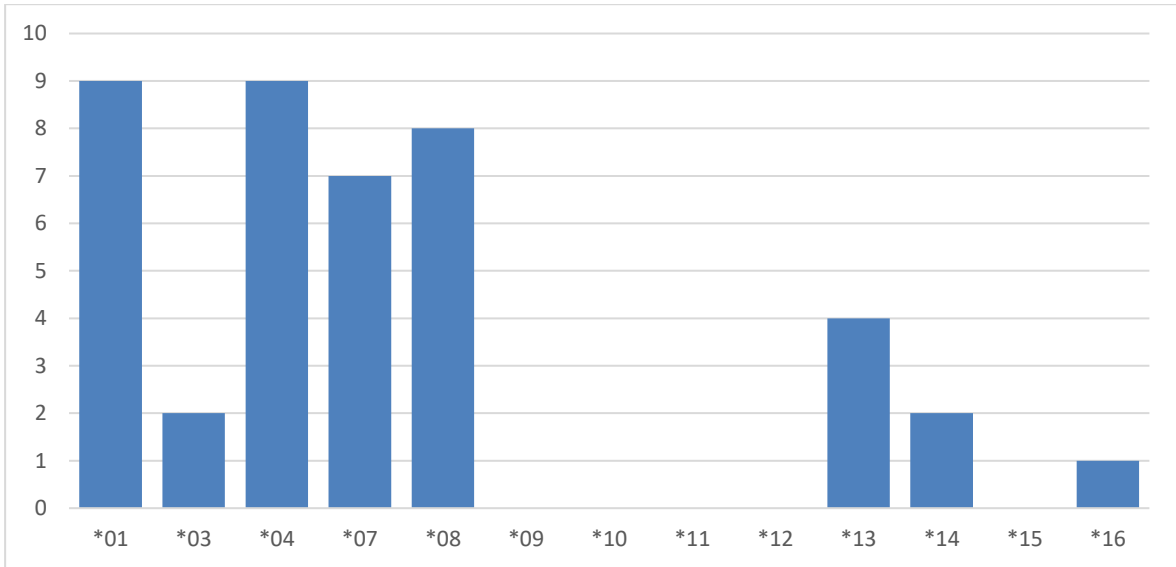
Dentro de los pacientes con HLA-DQB1 más frecuente fue \*03 en 13 individuos, seguido de \*04:01, \*04:02, adicionalmente 4 de los haplotipos evaluados no presentaron positividad (Figura 6)

**Figura 6.** Distribución HLA-DQB1



De los pacientes evaluados con HLA-DR se presentó mayor positividad de \*01 y \*04, con respecto a los demás haplotipos, se encuentra negatividad en 5 haplotipos evaluados (Figura 7)

**Figura 7.** Distribución HLA-DR



Según el tipo de miopatía inflamatoria se observó una distribución diferente con respecto a los autoanticuerpos, con presencia de positividad de mas de un haplotipo en cada miopatía, siendo más común HLA-DQB1 \*03 en paciente con DM, no se logró la valoración en paciente con IBM (Tabla 4)

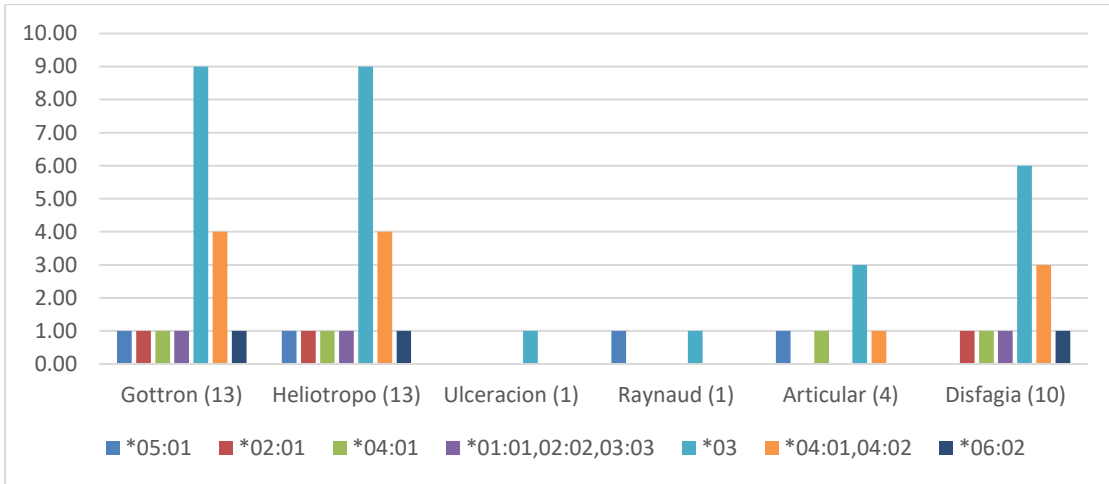
**Tabla 4.** Haplotipo de HLA según Miopatía inflamatoria

Miopatía inflamatoria	DM 11 (55)	PM 5 (25)	ASyS 3 (15)	IMNM 1 (5)	IBM 0 (0)
HLADQA1					
-03:01	0	0	0	0	-
-05:01	0	0	1 (33)	0	-
-02:01	1 (9)	0	0	0	-
-04:01	1 (9)	0	0	0	-
01:01,02:02,03:03	0	1 (20)	1 (33)	0	-

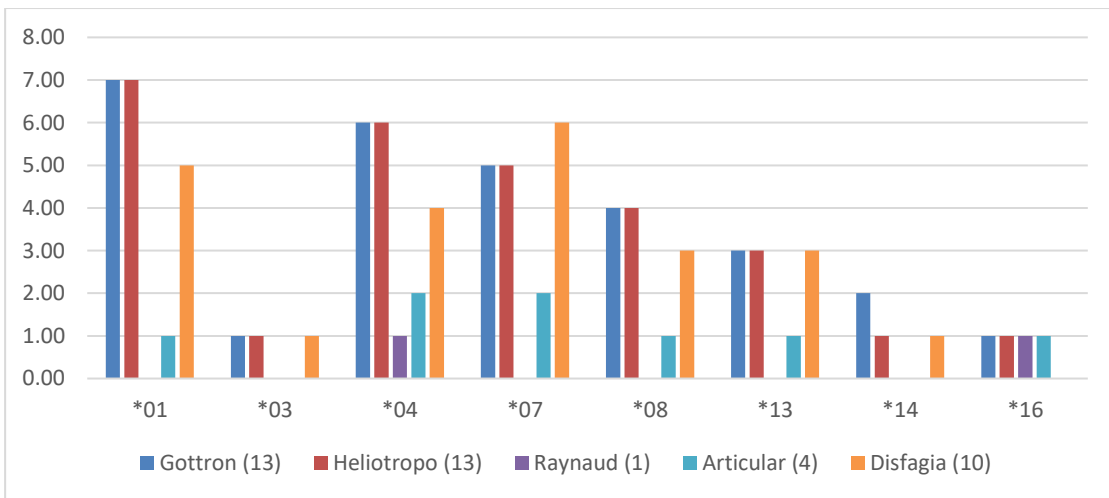
HLADQB1					
-03	8 (72)	2 (40)	3 (100)	0	-
-0401/0402	3 (27)	4 (80)	0	1 (100)	-
-02	5 (45)	0	0	1 (100)	-
-05	1 (9)	0	1 (33)	0	-
-0601	0	0	0	0	-
-0602-8	0	1 (20)	1 (33)	0	-
-0302 or 0303	2 (18)	1 (20)	2 (66)	0	-
-0301 or 0304	1 (9)	0	1 (33)	0	-
-0305 or0401/0402	0	1 (20)	0	0	-
-0501	0	0	0	0	-
-0503	0	0	0	0	-
-0502/0504	0	0	0	0	-
HLADR					
-01	7 (63)	1 (20)	0	1 (100)	-
-03	1 (9)	0	0	1 (100)	-
-04	5 (45)	2 (40)	2 (66)	0	-
-08	3 (27)	4 (80)	0	0	-
-07	6 (54)	1 (20)	0	1 (100)	-
-09	0	0	0	0	-
-10	0	0	0	0	-
-11	0	0	0	0	-
-12	0	0	0	0	-
-13	2 (18)	1 (20)	1 (33)	0	-
-14	1 (9)	1 (20)	0	0	-
-15	0	0	0	0	-
-16	0	0	1 (33)	0	-

Dentro de las manifestaciones clínicas según la caracterización por haplotipos de HLA, las manifestaciones dermatológicas como Gottron y Heliotropo se encontró en 9 individuos con co-prevalencia 69% con DQB1 \*03, así como en 4 pacientes con DQB1 \* \*04:01,04:02 cercanas al 30%, las demás manifestaciones para este haplotipo se pueden ver en la figura 8. 53%, con respecto a DR, se encuentra \*01 relacionado con manifestaciones dermatológicas y \*07 con disfagia (Figura 9). Fenómeno de Raynaud se encontró en 1 individuo con DQA1 05:01 sin encontrar otro haplotipo de DQA1 co prevalente con demás manifestaciones (Figura 10).

**Figura 8.** Haplotipos HLA-DQB1 manifestaciones clínicas

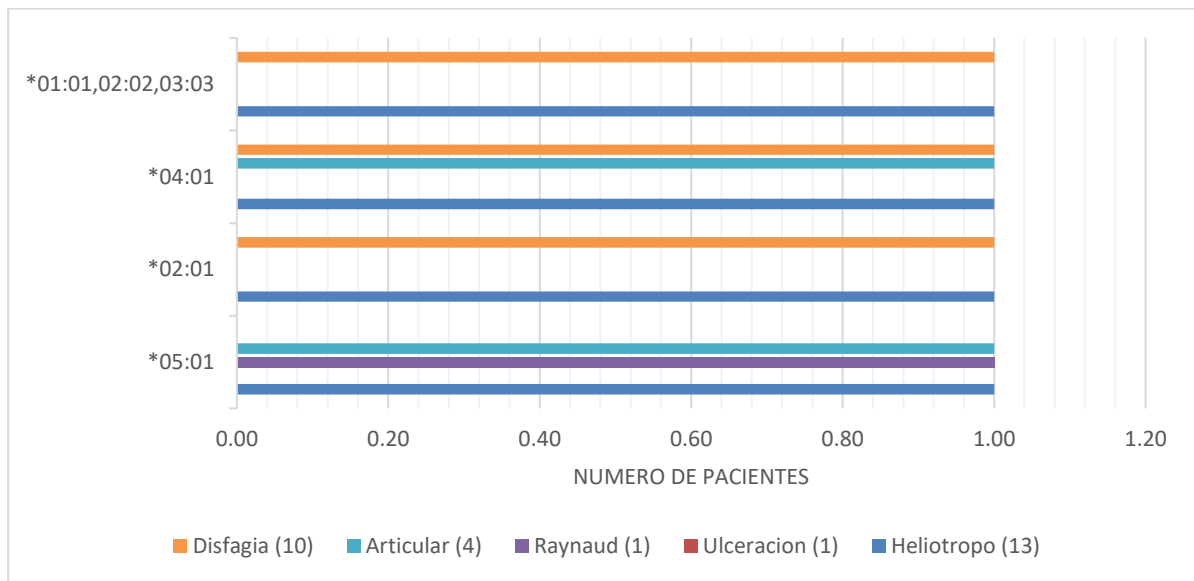


**Figura 9.** Haplotipos HLA-DR manifestaciones clínicas





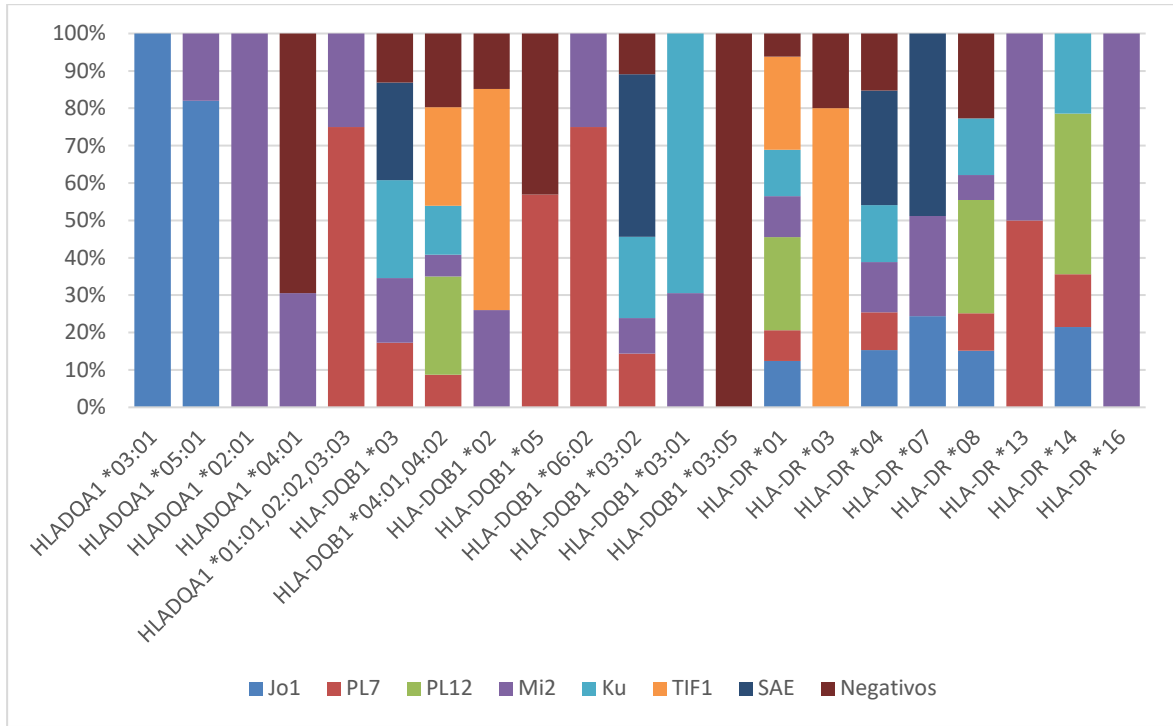
**Figura 10.** Haplotipos HLA-DQA1 manifestaciones clínicas



## 4.6 Co-prevalencia Autoanticuerpos y haplotipos HLA

Las co-prevalencias más frecuentes entre autoanticuerpos y haplotipos para HLA fueron la combinación de Mi-2 con haplotipo HLA DQA1 y DR 16 en 100% y su presencia en positividad en más de 16 haplotipos de diferentes HLA, seguido de Jo-1 con DQA1\*03:01 en 100% y HLADQA1 \*05:01 en 80%, dentro de los antisintetasa PL-7 con DQB1\*05 y 06:02 en 75%, se evidencio que pacientes con anticuerpos negativos co-prevalencias con DQA1 y DQB1 del 70% y 100% respectivamente (Figura 11)

**Figura 11.** Co prevalencias Haplotipos HLA y Autoanticuerpos



## 5. Discusión

En este estudio se describen las características de los pacientes con miopatías inflamatorias, encontrando que edad, sexo y prevalencia según el tipo de miopatía inflamatoria son similares a los registros realizados en ciudades como Medellín con edad promedio 50 años y 72% sexo femenino (39) así como registro ciudad de Cali con edad promedio 54 años, sin embargo, se encontró mayor frecuencia de dermatomiositis 58% vs 48%(40), en dichos registro no se documentaron la frecuencia de síndrome de antisintetasa, IMNM ni IBM. Con el respecto al registro con mayor población realizado en Colombia encontramos edad promedio menor 52 vs 65-69, mayor porcentaje de mujeres 73% vs 64%(41).a

Con respecto a las series a nivel latinoamericano en la región suramericana encontramos porcentaje igual en sexo 73% sin embargo con promedio de edad más joven 43, con mayor porcentaje de pacientes con PM 29% con respecto a 9.9%(42), posiblemente relacionado con dificultades en la clasificación según las manifestaciones clínicas, con respecto a registro en población mundial las características de sexo, edad son similares a series Norteamérica(3).

Según el tipo de miopatía encontramos distribución diferente en cuanto sexo siendo promedio 41 años en DM y 73 años en IBM similares a un estudio realizado en Brasil en 2013 con edad 41 años en DM(5) así como en México media 40 años(43), la asociación con neoplasias fue más baja 2,5% con respecto a las series colombianas 4.8%(39). El compromiso pulmonar más frecuente fue NINE en 11% similar a la serie chilena en 12%(42). Compromiso dermatológico y extra musculares fueron iguales que con respecto a las series colombianas(39,40).

Se determino los auto anticuerpos específicos y asociados a miositis, siendo más frecuente Mi-2 en 39% siendo mayor que la única serie colombiana que cuenta frecuencia 2.8%, llama la atención que en dicha serie 50% de los pacientes eran negativos para autoanticuerpos esto posiblemente asociado a que en ese estudio el panel solo contaba con 7 autoanticuerpos medibles con respecto a los 15 medidos en el panel extendido actual(40), pero si encontramos igual frecuencia que en una serie corta de pacientes con DM y PM en la ciudad de Bogotá frecuencia 40%(8), aun así es más alta que en Brasil 8%(5) y 3.3% (40), siendo más parecida a la población mestiza de México 30%(44).

Con respecto a la población europea anticuerpos Jo-1/Ro 52 frecuencias 52-77%(45), es diferente a nuestro hallazgos con frecuencia hasta 23% para Jo1 y sin evidencia de Ro52, posiblemente asociado a las características de las poblaciones evaluadas ya que los pacientes con síndrome overlap fue 0% en nuestra población con respecto al 32% (45).

Según el tipo de miopatía, se encontró en pacientes con dermatomiositis menor positividad para MI-2 55% con respecto 94% en países con población caucásica(46), teniendo en cuenta que dentro de las manifestaciones asociadas al perfil anticuerpos como Mi-2 son manifestaciones cutáneas y la baja frecuencia de compromiso pulmonar(5); TIF 1 no se encontró presente en pacientes con malignidades en nuestro estudio con respecto a algunas series con positividad hasta del 75%(47). Se encontró doble positividad de anticuerpos predominantemente PL-7 y PL-12 así como Mi-2 con Ku con porcentaje bajo del 2% con respecto a la serie colombiana del 19%(48).

En cuanto frecuencia de HLA clase I evaluados, HLADQB1\*3 se presenta en 65% de individuos, observándose combinación con manifestaciones dermatológicas hasta en 69% siendo mayor que en población Europa hasta 49% relacionándose Anti U1RNP con OR 1.8 (46), a nivel de población en Norteamérica y América latina desconocemos la frecuencia de este haplotipo. Se encontró 17% positividad para haplotipo DQA1 01:01 con igual frecuencia que en población europea caucásica y americana 15%(6,49), así como en población mestiza mexicana(43) como factor de riesgo para la aparición de IIM. HLA-DQA1\* 05:01 menor porcentaje 33%, que en las poblaciones evaluadas en Europa y América hasta 85%(6,50), por ultimo HLADR con frecuencias hasta 45% sin embargo no

se ha estudiado su relación dentro de las series de pacientes pero sí como marcador inflamatorio en reporte de biopsias musculares(51).

Entre la co-prevalencia de anticuerpos y haplotipos del HLA, se encontraron frecuencias similares con respecto a Mi-2 hasta 100% con DQA1\*02:01 y OR 7, con iguales manifestaciones clínicas(46). Con respecto a Jo-1 haplotipo DQA1\*02:01 igual frecuencia 80% con OR 2 (46) Los hallazgos con respecto a la frecuencia de DQB1\*5 y \*06:02 con PL-7 que fueron hasta 75% no se han evaluado en otras poblaciones a nivel mundial.

Nuestro estudio siendo el primero en Colombia donde se determina el perfil de haplotipos de HLA con mayor asociación a las IIM, así como su co-presentación con autoanticuerpos, permite conocer diferencias y similitudes con las poblaciones en países de región de Europa, Norteamérica e incluso Latinoamérica. Mi-2 con manifestaciones cutáneas y baja presentación de compromiso pulmonar se presenta con HLA DQA1\*02:01 así como en pacientes con Dermatomiositis. Haplotipo de HLA DQB1\*3 más frecuente en las distintas miopatías inflamatorias presentándose con manifestación tanto cutáneas como articulares e intersticial pulmonar sin algún autoanticuerpo relacionado. Se documento alta frecuencia de haplotipos de HLA DR con predominio de compromiso articular y disfagia, sin embargo, no se ha documentado su asociación en estudios con mayor población.

Dentro de las limitaciones encontramos población limitada dado por la frecuencia de la enfermedad en un único centro de atención, por lo que no es posible realizar asociaciones, así como riesgo de sesgos de resultados como no contar con población representativa de IBM e IMNM. La limitación en la determinación de haplotipos de los HLA medidos dado características de los primers usados para reacción en cadena de polimerasa tiempo real no permitió discriminar algunos haplotipos como los 0302-0303 entre otros.

En conclusión, se sugiere que las características clínicas tienen una alta frecuencia de aparición según el tipo de autoanticuerpo, en nuestra población MI-2 es el más frecuente, co prevalente con HLA DQB1\*3 con diferentes grupos de miopatías inflamatorias, relacionándose con manifestaciones cutáneas y compromiso pulmonar. Encontramos similitudes con población caucásica europea y norteamericana en haplotipos de HLA pero diferente en cuanto a perfil de autoanticuerpos. Esto soporta la necesidad de continuar con

62 Prevalencia y co-prevalencia de los factores inmuno genéticos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas de un centro de tercer nivel de complejidad

---

la clasificación de los pacientes según grupo de autoanticuerpo, así como estudios con mayor población para evaluar factores riesgo genético.

# Anexo A: Algoritmo de Clasificación de MII

Figura A 1 Algoritmo de clasificación de MII según EULAR/ACR 2017

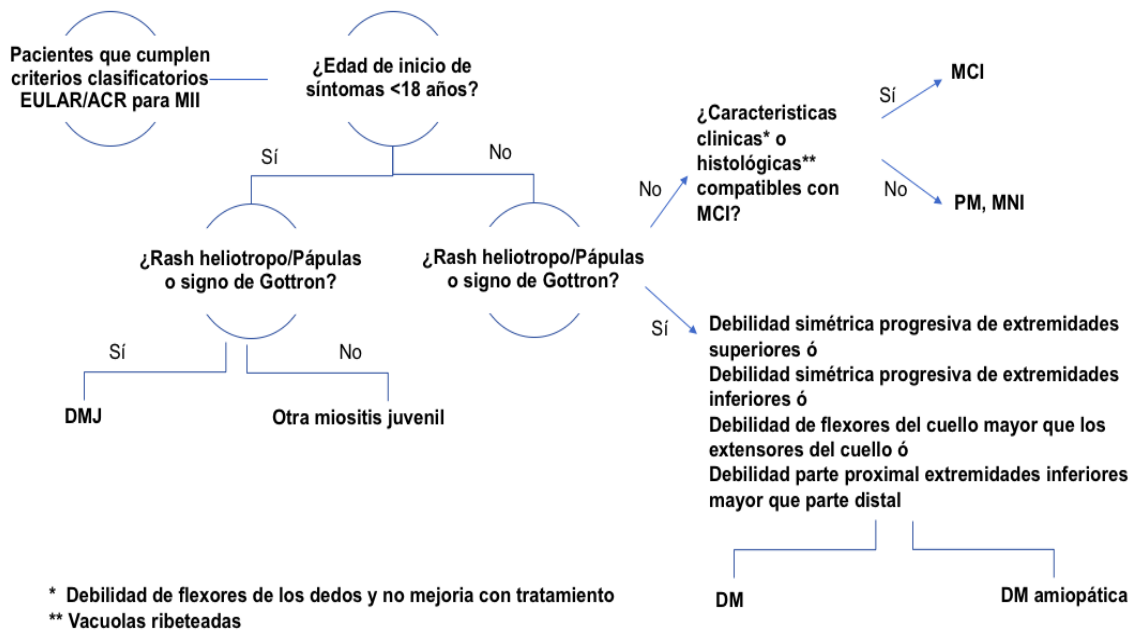


Figura A 2

## ANEXO B. Características de Miopatías inflamatorias Idiopáticas

Tabla B1: Características clínicas de las miopatías inflamatorias idiopáticas

Miopatía inflamatoria	Características clínicas principales
<b>Dermatomiositis</b>	Debilidad subaguda, simétrica, proximal > mayor que distal
	Pápulas de Gottron, signo de V, signo de Chal, Eritema heliotropo
<b>Polimiositis</b>	Debilidad de los músculos flexores del cuello y músculos proximales de las extremidades de forma subaguda, respetando musculatura distal
<b>Miositis por cuerpos de inclusión</b>	Debilidad de musculatura distal, de predominio extensores del pie y flexores de los dedos, atrofia de cuádriceps y antebrazos y debilidad facial leve
	Disfagia moderada
<b>Miositis necrotizante inmune</b>	-Debilidad muscular proximal aguda a subaguda con importante discapacidad y severidad del cuadro, CPK muy elevados
	-Asociada a estatina, debilidad persiste después de discontinuación de medicamento
<b>Síndrome antisintetasa</b>	-Debilidad musculatura axial, simétrico
	-Disfagia, debilidad cervical y atrofia muscular
	-Manos de mecánico
	-Pápulas de Gottron
	-Eritema heliotropo



**Tabla B2: Características clínicas, de laboratorio e histológicas de las miopatías inflamatorias idiopáticas**

MII	Edad	Sexo	Patrón de debilidad	CK (Creatin a quinasa)	Anticuerp os asociados	Biopsia muscular	Infiltrado celular
<b>DM</b>	Infancia y adulto joven	Femenino	Proximal >distal	Normal o hasta 50x LSN	Anti-Mi2, anti MDA5, Anti TIFI-1, Anti NXP-2	Inflamación perimisial y perivascular, atrofia perifascicular	LT CD4+, LB, macrófagos
<b>PM</b>	Adultez	Femenino	Proximal >distal	Elevado hasta 50x LSN		Inflamación endomisial y perivascular, expresión MHC fibras musculares	CD8+, macrófago, células plasmáticas, CD4+, células B
<b>MNA</b>	Infancia y adultez	Hombres y mujeres igualmente afectados	Proximal >distal	Elevados hasta 50x LSN	Anti-SRP, anti HMGR	Fibras musculares necróticas infiltrado inflamatorio mínimo, depósitos de complemento en capilares	Fagocitosis, macrófagos en fibras necróticas
<b>MCI</b>	Adulto >45 años	Masculino	Afección proximal y distal, compromiso preferencial de flexores de muñeca, extensores de rodilla y dorsiflexores del tobillo	Normal o levemente elevada <10x LSN	Anti cN-1A	depósitos amiloides, vacuolas autofágicas, depósito amiloide, "ragged red fibers"	CD8+, macrófagos y fibras necróticas con fagocitosis

**Tabla B3: Puntuación para los criterios de clasificación de EULAR/ACR para miopatías inflamatorias idiopáticas adultas y juveniles**

<b>Variable</b>	<b>Puntaje sin biopsia</b>	<b>Puntaje con biopsia</b>
<b>Edad de inicio de los síntomas</b>		
<b>18-40</b>	1.3	1.5
<b>&gt;40</b>	2.1	2.2
<b>Debilidad muscular</b>		
<b>Simétrica progresiva, proximal, de extremidades superiores</b>	0.7	0.7
<b>Simétrica progresiva, proximal, de extremidades inferiores</b>	0.8	0.5
<b>Debilidad de flexores del cuello mayor que la de los extensores del cuello</b>	1.9	1.6
<b>En las extremidades inferiores, los músculos proximales son más débiles que los distales</b>	0.9	1.2
<b>Manifestaciones en piel</b>		
<b>Rash heliotropo</b>	3.1	3.2
<b>Pápulas de Gottron</b>	2.1	2.7
<b>Signo de Gottron</b>	3.3	3.7
<b>Otras manifestaciones clínicas</b>		
<b>Disfagia o dismotilidad esofágica</b>	0.7	0.6
<b>Laboratorio</b>		
<b>Anti Jo-1</b>	3.9	3.8
<b>CK, LDH, AST, ALT elevadas</b>	1.3	1.4
<b>Biopsia muscular</b>		
<b>Infiltración endomisial de células mononucleares alrededor de miofibrillas</b>		1.7
<b>Infiltración perimisial o perovasculare de células mononucleares</b>		1.2
<b>Atrofia perifascicular</b>		1.9
<b>Vacuolas ribeteadas</b>		3.1

**Tabla B4: Relación entre anticuerpo, MHC asociado y tipo de población estudiada**

<b>Anticuerpo específico</b>	<b>MHC II asociado</b>	<b>Población</b>
<b>Anti Jo-1</b>	HLA-DRB1*03	Europea, caucásica (UK), afroamericana
<b>Anti Mi-2</b>	HLA-DRB1*07:01, HLA-DRB1*03:02	Caucásica (UK), europea, afroamericana
<b>Anti MDA5</b>	HLA-DRB1*01:01/*04:05	Japonesa
<b>Anti TIF 1</b>	HLA-DQA1*03:01	Caucásica
<b>Anti SAE</b>	HLA-DRB1*04DQA1*03DQB1*03	Caucásica UK
<b>Anti HMGCR</b>	HLA-DRB1*11:01, HLA-DRB1*07:01	Europea y afroamericana
<b>Anti SRP</b>	HLA.DQA1*01:04, HLA-DQA1*01:02	Europea y afroamericana

## Bibliografía

1. Damoiseaux J, Vulsteke JB, Tseng CW, Platteel ACM, Piette Y, Shovman O, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmun Rev.* 2019 Mar 1;18(3):293–305.
2. Oldroyd A, Lilleker J, Chinoy H. Idiopathic inflammatory myopathies-a guide to subtypes, diagnostic approach and treatment. *Clinical Medicine.* 2017;17(4):322–30.
3. Smoyer-Tomic KE, Amato AA, Fernandes AW. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: An administrative claims analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13.
4. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 May 1;14(5):290–302.
5. Pina Cruellas MG, Trindade Viana V dos S, Levy-Neto M, Carlos de Souza FH, Shinjo SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics.* 2013 Jul;68(7):909–14.
6. O’Hanlon TP, Carrick DM, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M, Gao X, et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: Distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 allelic profiles and motifs define clinicopathologic groups in Caucasians. *Medicine.* 2005 Nov;84(6):338–49.
7. Miller FW, Chen W, O’Hanlon TP, Cooper RG, Vencovsky J, Rider LG, et al. Genome-wide association study identifies HLA 8.1 ancestral haplotype alleles as major genetic risk factors for myositis phenotypes. *Genes Immun.* 2015 Oct 1;16(7):470–80.

8. Patricia K, Castro V. Descripción de los anticuerpos, y manifestaciones clínicas de pacientes con polimiositis y dermatomiositis. 2014.
9. Rothwell S, Cooper RG, Lundberg IE, Miller FW, Gregersen PK, Bowes J, et al. Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug 1;75(8):1558–66.
10. Tieu J, Lundberg IE, Limaye V. Idiopathic inflammatory myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;30(1):149–68. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694216300225>
11. Mammen AL. Autoimmune Myopathies. *Continuum (N Y)* [Internet]. 2016;22(6):1852–70. Available from: [www.ContinuumJournal.com](http://www.ContinuumJournal.com)
12. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2018 Oct 14;15(4):976–94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00676-2>
13. Dalakas MC. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse Med* [Internet]. 2011;40(4, Part 2):e237–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498211000534>
14. Hilton-Jones D. Inflammatory muscle diseases. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2001;14(5). Available from: [https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2001/10000/inflammatory\\_muscle\\_diseases.7.aspx](https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2001/10000/inflammatory_muscle_diseases.7.aspx)
15. Dimachkie MM, Barohn RJ, Amato AA. Idiopathic inflammatory myopathies. Vol. 32, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2014. p. 595–628.
16. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *The Lancet* [Internet]. 2001 Jan 13;357(9250):96–100. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03540-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03540-6)
17. Clark KEN, Isenberg DA. A review of inflammatory idiopathic myopathy focusing on polymyositis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1;25(1):13–23. Available from: <https://doi.org/10.1111/ene.13357>
18. Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: Immune-mediated necrotizing myopathies – a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2012 Dec 1;38(7):632–46. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01302.x>

19. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* [Internet]. 2010 Feb 1;41(2):185–90. Available from: <https://doi.org/10.1002/mus.21486>
20. Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, Hamanaka K, Ohnuki Y, Tsugawa J, et al. Skeletal Muscle Involvement in Antisynthetase Syndrome. *JAMA Neurol* [Internet]. 2017 Aug 1;74(8):992–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0934>
21. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2010;10(3):346–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489210000275>
22. Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert Opin Med Diagn* [Internet]. 2010 May 1;4(3):241–50. Available from: <https://doi.org/10.1517/17530051003713499>
23. Frikha F, Saidi N, Snoussi M, Ben Salah R, Ben Ayed M, Daoud E, et al. Le syndrome des antisynthétases : à propos de quatre observations et revue de la littérature. *Rev Pneumol Clin* [Internet]. 2012;68(6):351–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761841712000971>
24. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2016;29(5). Available from: [https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2016/10000/advances\\_in\\_serological\\_diagnostics\\_of.18.aspx](https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2016/10000/advances_in_serological_diagnostics_of.18.aspx)
25. Bevilacqua JA, Earle N. Inflammatory myopathies. Vol. 29, *Revista Medica Clinica Las Condes*. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 611–21.
26. Lundberg IE, Tjärnlund 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 Dec 1;76(12):1955–64.
27. Nakashima R. Clinical significance of myositis-specific autoantibodies. *Immunol Med* [Internet]. 2018 Jul 3;41(3):103–12. Available from: <https://doi.org/10.1080/25785826.2018.1531188>
28. Zampeli E, Venetsanopoulou A, Argyropoulou OD, Mavragani CP, Tektonidou MG, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Myositis autoantibody profiles and their clinical associations in Greek patients with inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol*

- [Internet]. 2019;38(1):125–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4267-z>
29. Temmoku J, Sato S, Fujita Y, Asano T, Suzuki E, Kanno T, et al. Clinical significance of myositis-specific autoantibody profiles in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Medicine (United States)*. 2019 May 1;98(20).
  30. Platteel ACM, Wevers BA, Lim J, Bakker JA, Bontkes HJ, Curvers J, et al. Frequencies and clinical associations of myositis-related antibodies in The Netherlands: A one-year survey of all Dutch patients. *J Transl Autoimmun* [Internet]. 2019;2:100013. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589909019300139>
  31. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Sep 1;17(9):816–28. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30254-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30254-0)
  32. Joyce NC, Oskarsson B, Jin LW. Muscle Biopsy Evaluation in Neuromuscular Disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2012;23(3):609–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047965112000459>
  33. Staron RS, Hagerman FC, Hikida RS, Murray TF, Hostler DP, Crill MT, et al. Fiber Type Composition of the Vastus Lateralis Muscle of Young Men and Women. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* [Internet]. 2000 May 1;48(5):623–9. Available from: <https://doi.org/10.1177/002215540004800506>
  34. Witt LJ, Curran JJ, Streck ME. The diagnosis and treatment of antisynthetase syndrome. *Clin Pulm Med*. 2016;23(5):218–26.
  35. Barsotti S, Lundberg IE. Current Treatment for Myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2018 Dec;4(4):299–315.
  36. Sasaki H, Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2018 Nov 2;28(6):913–21. Available from: <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1467257>
  37. Rothwell S, Cooper RG, Lamb JA, Chinoy H. Europe PMC Funders Group Strategies for Evaluating Idiopathic Inflammatory Myopathy Disease Susceptibility Genes. 2015;16(10).
  38. Miller FW, Chen W, Hanlon TPO, Cooper RG, Vencovsky J, Rider LG, et al. Genome-wide association study identifies HLA 8 . 1 ancestral haplotype alleles as major genetic risk factors for myositis phenotypes. *Genes and Immunity*. 2015;(August):470–80.

39. Salazar-Villa G, Rodríguez-Prada C, Bonfante-Tamara M, Restrepo-Correa R, Rodríguez-Padilla LM, Mesa-Navas MA, et al. Clinical characterisation of patients with inflammatory myopathy in 2 tertiary care hospitals in Colombia: A descriptive survey. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2022 Jan 1;29(1):9–18.
40. Santos VA, Aragón CC, Posso-Osorio I, Obando MA, Barrera T, Zamorano L, et al. Caracterización epidemiológica de pacientes con miopatía inflamatoria en un hospital de cuarto nivel en Cali, Colombia. *Revista Colombiana de Reumatología* [Internet]. 2022;29(1):83–8. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-caracterizacion-epidemiologica-pacientes-con-miopatia-S0121812320301638>
41. Bernal-Macías S, Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez JM, Rosselli D. Prevalence of inflammatory myopathies in Colombia: Demographic analysis from the National Health Registry 2012–2018. *Revista Colombiana de Reumatología* [Internet]. 2023;30(2):81–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812321001262>
42. Valenzuela A, Torres M, Devés JD. Performance of the 2017 EULAR/ACR criteria for idiopathic inflammatory myopathies in a cohort of patients from Latin America. *Medicine (United States)*. 2022 Oct 28;101(43):E31015.
43. Zamudio GL, Barbosa Cobos RE, Solorzano Ruiz A, Morales EL, DelgadoOchoa D. HLA class I and II alleles may influence susceptibility to adult dermatomyositis in a Mexican mestizo population. *Int J Clin Rheumtol*. 2018;13(2).
44. Arechiga T, Villareal M, Villafranca J, Perez I, Lozoya A, Delgado D. Seventeen myositis autoantibodies: serological profile of hispanic patients with idiopathic inflammatory myopathies. In *BMJ*; 2018. p. 1536.3-1537.
45. Nuño L, Nuño N, Joven B, Carreira P, Maldonado V, Larena C, et al. Multicenter Registry on Inflammatory Myositis From the Rheumatology Society in Madrid, Spain: Descriptive Analysis. Vol. 13, *Reumatol Clin*. 2017.
46. Leclair V, Galindo-Feria AS, Rothwell S, Kryštůfková O, Zargar SS, Mann H, et al. Distinct HLA associations with autoantibody-defined subgroups in idiopathic inflammatory myopathies. *EBioMedicine*. 2023 Oct 1;96.
47. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. Vol. 52, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2017.



48. Hormaza-Jaramillo A, Bedoya-Joaqui V, Puerta-Sarmiento G, Bautista M, Rios-Serna LJ, Delgado-Mora T, et al. Profile of specific and associated autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Colombian population. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 15;9.
49. O'Hanlon TP, Rider LG, Mamyrova G, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, et al. HLA polymorphisms in African Americans with idiopathic inflammatory myopathy: Allelic profiles distinguish patients with different clinical phenotypes and myositis autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3670–81.
50. O'Hanlon TP, Carrick DM, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M, et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: Distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine*. 2006 Mar;85(2):111–27.
51. Aouizerate J, Antonio M De, Bassez G, Gherardi RK, Berenbaum F, Guillevin L, et al. Myofiber HLA-DR expression is a distinctive biomarker for antisynthetase-associated myopathy. 2014;4–11.



