



Universidad de Oviedo  
*Universidá d'Uviéu*  
*University of Oviedo*

**Trabajo de fin de grado**  
**Grado en Medicina**

# **Miopatías inflamatorias autoinmunes relacionadas con la terapia de estatinas**

*Autoimmune inflammatory myopathies related to statin therapy*

Jon Valencia Martínez  
*Tutora: Dra. M<sup>a</sup> Esther Salgueiro Vázquez*



*A mis padres, por haber hecho posible que llegue hasta aquí*

*A las Dras. Miriam Revuelta de Guzmán y Laura Vázquez, por su ayuda y generosidad*



## ES RESUMEN

La toxicidad muscular de las estatinas es bien conocida y, a pesar de ello, hay muy poca evidencia acerca de las miopatías inflamatorias autoinmunes inducidas por estos fármacos. El objetivo general del estudio fue analizar las principales características de los casos de dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM) asociados al tratamiento con estatinas publicados en la literatura médica. Para ello, se hizo un análisis descriptivo de las principales características de los pacientes (n=56), de su medicación, de la miositis que desarrollaron y del tratamiento recibido y su desenlace. También se compararon estas características entre los casos de DM (n=29) y PM (n=27). Fue más frecuente en mujeres que en hombres, salvo para menores de 50 años en el caso de la DM. Todas las estatinas, salvo la pitavastatina, han estado relacionadas con alguno de estos casos, lo que sugiere que puede deberse a un efecto de clase. Como era de esperar, casi todos los casos presentaron debilidad muscular y, entre los casos de DM, más de la mitad desarrollaron alguna de las manifestaciones patognomónicas de Gottron. Casi todos los pacientes alcanzaron niveles de creatina quinasa muy superiores a la normalidad. Tanto la retirada de la estatina como la instauración de un tratamiento inmunosupresor agresivo, basado principalmente en corticoides, fueron imprescindibles en la mayoría de los casos, con buena respuesta clínica en general. La gravedad de estos cuadros pone de manifiesto la importancia del diagnóstico e inicio del tratamiento tempranos para el adecuado control de los pacientes.

## EN ABSTRACT

The muscle toxicity of statins is well known. Nonetheless, there is very little evidence about autoimmune inflammatory myopathies induced by these drugs. The general objective of this study was to analyze the main characteristics of the cases of dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) associated with statin treatment published in the medical literature. For this, a descriptive analysis was made of the main characteristics of the patients (n=56), their medication, the developed myositis, and the treatment received and its outcome. These characteristics were also compared between the cases of DM (n=29) and PM (n=27). It was more frequent in women than in men, except for those under 50 years of age in the case of DM. All statins except pitavastatin have been associated with some of these cases, which may be due to a class effect. As expected, almost all the cases had muscle weakness. Among the DM cases, more than half developed some of the Gottron pathognomonic manifestations. Almost all patients achieved very high levels of creatine kinase. Both the withdrawal of the statin and the introduction of aggressive immunosuppressive treatment, based mainly on corticosteroids, were essential in most cases, with a good clinical response in general. The severity of these conditions highlights the importance of early diagnosis and initiation of treatment for adequate patient control.

Estatinek giharretan sortzen duen toxikotasuna ezaguna da eta, hala ere, sendagai horiek eragindako hanturazko miopatia autoimmunei buruz ebidentzia gutxi dago. Ikerketa honen helburu orokorra medikuntzako literaturan argitaratutako estatinen tratamenduarekin lotutako dermatomiositis (DM) eta polimiositis (PM) kasuen ezaugarri nagusiak aztertzea izan da. Horretarako, pazienteen (n=56) ezaugarri nagusiak, miopatia garatu arte hartutako sendagaiak, garatutako miositisa, eta jasotako tratamendua eta horren emaitzak aztertu ziren. Ezaugarri horiek DM (n=29) eta PM (n=27) kasuen artean ere alderatu ziren. Emakumeen artean gizonezkoetan baino maiztasun gehiagorekin eman zen, 50 urte baino gutxiagokoen artean izan ezik, DMren kasuan. Pitavastatina izan ezik, estatina guztiak kasuetako batekin gutxienez lotu izan dira, eta hau klase efektuarengatik izan daiteke. Espero bezala, ia kasu guztiek muskulu ahultasuna zuten eta, DM kasuen artean, erdiek baino gehiagok Gottronen agerpen patognomonikoak garatu zituzten. Ia gaixo guztiek kreatina kinasa maila normala baino askoz gehiago lortu zituzten. Bai estatina erretiratzea, bai tratamendu immunosupresibo erasokorra ezartzea, batez ere kortikoideetan oinarrituta, funtsezkoak izan ziren kasu gehienetan eta orokorrean erantzun kliniko ona izan zuten. Gaixotasun hauen larritasunak diagnostiko eta tratamendu goiztiarrak hastearen garrantzia nabarmentzen du, gaixoaren kontrol egokia lortzeko.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	III
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	3
3. DISEÑO DEL ESTUDIO: material y métodos .....	4
3.1. Búsqueda y selección de casos clínicos .....	5
3.2. Recogida y preparación de los datos .....	5
3.3. Análisis descriptivo .....	6
3.4. Análisis estadístico.....	7
4. RESULTADOS.....	8
4.1. Características generales de los pacientes .....	9
4.2. Características del tratamiento recibido con estatinas .....	10
4.3. Características clínicas de las miositis y su tratamiento .....	13
4.4. Principales características de dermatomiositis frente a polimiositis.....	15
4.4. Tratamiento de la miositis y su relación con la respuesta clínica .....	18
5. DISCUSIÓN .....	20
6. CONCLUSIONES.....	28
7. BIBLIOGRAFÍA .....	29
ANEXO 1. Modelo de la hoja de recogida de datos .....	i
ANEXO 2. Definición de las variables analizadas .....	iii
ANEXO 3. Autoanticuerpos en las miopatías autoinmunes.....	v
ANEXO 4. Sintaxis utilizada en SPSS.....	vi
ANEXO 5. Tablas con la relación de los casos analizados .....	viii





## ABREVIATURAS

Ac.	Anticuerpo
ACV	Accidente cerebrovascular
ADM	Dermatomiositis amiopática
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ANA	Anticuerpos antinucleares
anti-TNF	Inhibidores del factor de necrosis tumoral
ATP	Adenosina trifosfato
AutoAc	Autoanticuerpo
AZA	Azatioprina
Bx.	Biopsia
C3	Producto de activación del complemento tipo 3
C5b9	Producto de activación del complemento tipo 5b9
Ca.	Cáncer
CFM	Ciclofosfamida
CK	Creatina quinasa
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
CPA	Célula presentadora de antígeno
CQ	Cloroquina
CSP	Ciclosporina
CUT	Vía cutánea
CYP	Citocromo P450
DDD	Dosis diaria definida
DHD	Dosis diaria definida por 1000 habitantes y día
DM	Dermatomiositis
ECV	Enfermedad cardiovascular
EE	Extremidades
EEII	Extremidades inferiores
EEM	Error estándar de la media
EESS	Extremidades superiores
EMG	Electromiografía
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
FR	Factor reumatoideo
GC	Glucocorticoide
GCo	Glucocorticoide oral
GCp	Glucocorticoide parenteral
GCse	Glucocorticoide sin especificar
Gcto	Glucocorticoide tópico
HCQ	Hidroxiclороquina
HLA	Antígeno leucocitario humano
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A
HMGCR	3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular tipo 1
IF	Inmunofluorescencia
Ig	Inmunoglobulina
IGIV	Inmunoglobulina intravenosa
IHQ	Inmunohistoquímica
IV	Vía intravenosa
Jo-1	Anticuerpo anti-histidil-ARNt
LB	Linfocito B

(continúa)

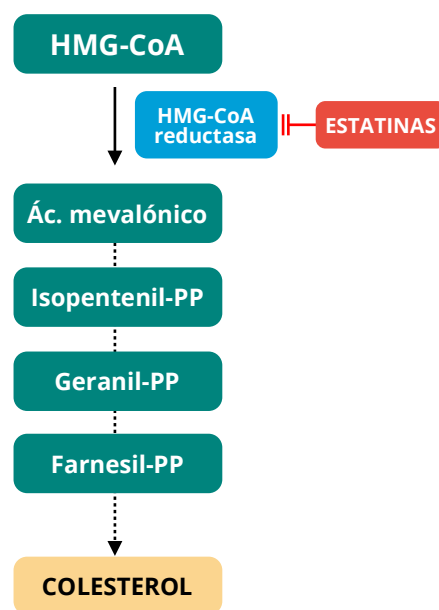
(continuación)

LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LT	Linfocito T
LTh	Linfocito T <i>helper</i> (colaborador)
MAC	Complejo de ataque de membrana
MAE	Miopatía autoinmune asociada a estatinas
MeSH	Encabezados de temas médicos
METILPRED	Metilprednisona
Mi-2	Enzima de remodelación de cromatina
MNAI	Miopatía necrotizante autoinmune
MTX	Metotrexato
OATP	Polipéptido transportador de aniones orgánicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PE	Vía parenteral
PM	Polimiositis
PP	Pirofosfato
PRED	Prednisona
RAM	Reacción adversa medicamentosa
RM	Resonancia magnética
RTX	Rituximab
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SRA	Sistema renina-angiotensina
SSA	Antígeno A relacionado con el síndrome de Sjögren
TACRO	Tacrolimus
TIF1	Factor 1 intermediario de la transcripción
TNF	Factor de necrosis tumoral
TTO	Tratamiento
VO	Vía oral

## 1. INTRODUCCIÓN

Las estatinas son los fármacos más utilizados para la reducción de los niveles de colesterol y prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV). Durante el año 2020 en España han sido uno de los fármacos más consumidos [dosis diaria definida por 1000 habitantes y día (DHD) de 107]<sup>1</sup>. En el mundo se estima que más de 50 millones de personas las consumen de forma habitual<sup>2</sup>.

En la figura 1 se muestra un esquema simplificado de la vía de síntesis del colesterol. Las estatinas inhiben de forma competitiva y reversible a la 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa (HMGCR), que es la enzima limitante en la síntesis endógena de colesterol<sup>3</sup>. La tabla 1 recoge información sobre el rango de dosis autorizado, las dosis equipotentes y las principales características farmacológicas de las estatinas.



HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A.  
PP: pirofosfato. Ác.: Ácido.

**Figura 1.** Ruta de biosíntesis del colesterol (simplificada). Adaptado de Lorenzo et al.<sup>3</sup>

**Tabla 1.** Dosis y propiedades farmacocinéticas de las diferentes estatinas  
[Adaptada de Turner y Pirmohamed 2020<sup>4</sup>]

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pitavastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
<b>Dosis diaria, rango (mg)</b>	10-80	20-80	10-80	1-4	10-80	5-40	10-40
<b>Dosis equipotente (mg)</b>	20	>80	80	4	80	5	40
<b>Forma comercializada</b>	Ácido	Ácido	Lactona	Ácido	Ácido	Ácido	Lactona
<b>Solubilidad (coeficiente*)</b>	Lipofílica (1,11)	Lipofílica (1,27)	Lipofílica (1,70)	Lipofílica (1,49)	Hidrofílica (-0,84)	Hidrofílica (-0,33)	Lipofílica (1,60)
<b>Biodisponibilidad (%)</b>	14	29	<5	51	17	20	5
<b>t<sub>máx</sub> (h)</b>	1-2	2,5-3	2	1	1-1,5	3-5	1-4
<b>Metabolismo (CYP)</b>	CYP3A CYP2C8 <sup>†</sup>	CYP2C9 CYP2C8 <sup>†</sup> CYP3A <sup>†</sup>	CYP3A	CYP2C9 CYP2C8 <sup>†</sup>	CYP2C9 CYP3A <sup>†</sup>	CYP2C9 CYP2C19 <sup>†</sup> CYP3A <sup>†</sup>	CYP3A CYP2C8 <sup>†</sup>
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	14	3	2-5	12	1-3	19	2-3

\*Coeficiente de partición octanol/agua. <sup>†</sup>enzimas con menor contribución conocida al metabolismo. **CYP**: citocromo P450.

En general, las estatinas suelen presentar buena tolerancia y son consideradas fármacos con un buen perfil de seguridad<sup>2,4,5</sup>. A pesar de ello, la toxicidad muscular es un efecto adverso bien conocido. Pueden inducir también neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar, así como desencadenar diabetes y aumento de las transaminasas hepáticas<sup>3,4</sup>.

Son metabolizadas principalmente en el hígado vía citocromo P450 (CYP)<sup>3</sup>. Hay fármacos como algunos antibióticos, inmunosupresores o antagonistas del calcio, y algunas variantes genéticas de la CYP3A que provocan un aumento de concentración de estatinas en el plasma, con el consiguiente aumento de algunas reacciones adversas<sup>4,6</sup>.

Las miopatías asociadas al consumo de estatinas pueden clasificarse en dos grandes grupos: tóxicas y autoinmunes (MAE; *SAM en inglés*)<sup>7</sup>.

La mayoría de las publicaciones describen tres tipos principales de MAE en relación con estos fármacos: dermatomiositis (DM), polimiositis (PM)<sup>8</sup> y miopatía necrotizante autoinmune (MNAI; *IMNM en inglés*)<sup>9</sup>.

Las MAE se caracterizan por ser enfermedades que cursan con debilidad muscular, habitualmente proximal y de inicio subagudo. También es característica la elevación la creatina quinasa (CK), aunque también de la lactato deshidrogenasa (LDH) y la aldolasa. Su diagnóstico se complementa con la electromiografía (EMG) y se confirma con la biopsia muscular<sup>10</sup>. La DM se acompaña de lesiones cutáneas eritematosas, siendo las más características las pápulas de Gottron en las superficies extensoras de las articulaciones de los dedos de las manos y el eritema con distribución heliotrópica<sup>11</sup>. La DM y la PM se distinguen de la MNAI porque las dos primeras son inflamatorias (infiltrado inflamatorio linfocítico en la biopsia), mientras que la segunda cursa con necrosis sin o con escasa inflamación. Además, se ha demostrado una fuerte asociación de la MNAI con los anticuerpos anti-HMGCR. La DM, en cambio, se ha relacionado con los anticuerpos anti enzima de remodelación de cromatina (anti-Mi-2), y la PM lo con los anticuerpos antisintetasa<sup>10</sup>.

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las estatinas son un tratamiento efectivo en la prevención de ECV ampliamente utilizadas a nivel mundial<sup>12</sup>. En general, tienen un perfil de seguridad favorable. Entre sus efectos adversos más frecuentes está la toxicidad muscular que afecta al 2-20% de los pacientes<sup>13</sup>. Los síntomas incluyen desde elevaciones asintomáticas de la CK (1,5-26 % de los pacientes), mialgias (alrededor del 5%) a rabdomiolisis (0,1-8,4/100.000 pacientes/año)<sup>4</sup>. Pueden ocurrir meses o años tras el inicio del tratamiento y normalmente la resolución es completa tras su retirada.

Con una incidencia de presentación muy baja<sup>14</sup>, aunque desconocida, la amplia utilización de estatinas ha desenmascarado pacientes que desarrollan miopatías de tipo inmune en el contexto del tratamiento con estatinas y cuyos síntomas persisten tras su retirada.

Desde los años 90 se han descrito distintos casos de DM<sup>15,16</sup> y PM<sup>17</sup> sospechosos de estar asociados con el uso de estatinas, que no mejoran e incluso empeoran tras suspender la estatina. Para la mejoría de los pacientes es fundamental y prácticamente imprescindible iniciar cuanto antes un tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, su baja prevalencia y las diferencias fenotípicas dificultan establecer un tratamiento estándar<sup>13</sup>.

Aunque se desconocen los mecanismos subyacentes, es probable la combinación de factores genéticos con factores ambientales para que se desencadene una miopatía autoinmune. Algunos factores como el consumo de alcohol, el hipotiroidismo o determinados polimorfismos genéticos pueden desempeñar un papel fundamental en la toxicidad muscular<sup>2</sup>. De hecho, ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II han sido implicados en la patogénesis de la DM<sup>13</sup>.

Además, en los últimos años se ha identificado la presencia de autoanticuerpos específicos de miositis<sup>10,11</sup>. Sin embargo, su ausencia no puede excluir el diagnóstico de miopatía inflamatoria autoinmune<sup>11</sup>. Podrían estar implicados autoanticuerpos aún no identificados.

Por todo ello, este estudio se planteó bajo la hipótesis de que el conocimiento de las características de presentación de DM y PM asociadas al tratamiento con estatinas en la práctica clínica habitual aportará información que permitirá facilitar su diagnóstico temprano y mejorar su control médico.

Por tanto, el objetivo general del estudio fue analizar las principales características de los casos clínicos de DM y PM asociados al tratamiento con estatinas publicados en la literatura médica. Para ello, se definieron los siguientes objetivos específicos:

1. Conocer las características de presentación de los casos clínicos relativas a: 1) Pacientes (características demográficas, comorbilidad asociada y otros posibles factores de riesgo). 2) Tratamiento farmacológico (estatina/s, indicación terapéutica, dosis, duración del tratamiento, medicación concomitante). 3) Miositis inflamatoria autoinmune [tipo, manifestaciones clínicas, serología (CK, LDH, aldolasa, autoanticuerpos), cronología (periodo de latencia, y de recuperación, tiempo de seguimiento de los pacientes), desenlace, recaída].
2. Comparar las principales características del objetivo anterior en los casos de DM frente a PM.
3. Analizar las líneas de tratamiento de DM y PM recibidas por los pacientes y su relación con la respuesta clínica alcanzada.

### **3. DISEÑO DEL ESTUDIO: material y métodos**

Se trata de un estudio de revisión en el que se hizo un análisis descriptivo a partir de los casos y series de casos clínicos de DM y PM asociados al tratamiento con estatinas publicados en la literatura médica hasta el 31 de diciembre de 2020.

### 3.1. Búsqueda y selección de casos clínicos

La búsqueda de los artículos de interés para el estudio se llevó a cabo en la base de datos MEDLINE® a través del motor de búsqueda PubMed®. Se realizaron dos búsquedas bibliográficas, la primera el 20 de enero y la segunda el 7 de abril del año 2021. Las estrategias de búsqueda definidas mediante la combinación de descriptores MeSH (encabezados de temas médicos; *Medical Subject Headings en inglés*) y lenguaje libre, se detallan en la tabla 2.

**Tabla 2.** Búsquedas bibliográficas realizadas en MEDLINE® a través de PubMed®

	Estrategias de búsqueda	Periodo del estudio	Última fecha de búsqueda
1	("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields])) AND "Autoimmune"[All Fields] AND ("case reports"[All Fields] OR cases[All Fields]))	Hasta 31/12/20	20/01/21
2	"Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] AND (dermatomyositis OR polymyositis)		07/04/21

La selección de los artículos elegibles se llevó a cabo, primero revisando sus títulos y resúmenes y, a continuación, mediante la lectura de su contenido. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: 1) el artículo debe contener, al menos, un caso clínico diagnosticado de DM o PM, 2) la miositis debe haber sido atribuida por el/los autor/es al tratamiento con estatinas, 3) la estatina consumida por el paciente debe estar identificada, 4) debe contener la información mínima indispensable para obtener los datos a analizar. El criterio de exclusión establecido fue “no cumplir los criterios de inclusión mencionados”.

### 3.2. Recogida y preparación de los datos

Los datos fueron extraídos de forma sistemática a través de una hoja de registro (anexo 1) y recogidos en una matriz de datos (Microsoft Excel® 365 para MacOS v.16.43) diseñadas expreso para este trabajo. A continuación, se realizó un análisis preliminar para la correcta depuración de los datos, tanto con la herramienta de filtrado de Excel, como con el programa

estadístico IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Armonk, NY: IBM Corp; suscripción para Mac OS). La definición de las variables del estudio analizadas (anexo 2) se hizo con IBM SPSS.

### **3.3. Análisis descriptivo**

En primer lugar, se analizó la evolución anual de los casos en función del tipo de miositis (DM o PM). Después, se realizó el análisis descriptivo de: 1) características generales de los pacientes; 2) características del tratamiento recibido con estatinas y medicamentos concomitantes; 3) características clínicas de las miositis; 4) principales características de DM frente a PM; 5) tratamiento de la miositis y su relación con la respuesta clínica de los pacientes.

Respecto a las características de los pacientes, se analizó su perfil sociodemográfico, incluyendo edad, sexo, raza, comorbilidad asociada, antecedentes, diagnóstico de cáncer (previo, actual o posterior) y otros posibles factores de riesgo como hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, etc.).

La descripción del tratamiento con estatinas recibido por los pacientes hasta el inicio de los síntomas o el diagnóstico de la miositis, incluyó: la identificación de la estatina, su indicación terapéutica, dosis y la duración del tratamiento. Además, la dosificación recibida por los pacientes se comparó con la dosis diaria definida (DDD) por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>18</sup>. También se incluyeron los medicamentos concomitantes en el momento del diagnóstico.

A continuación, se caracterizaron las características clínicas desarrolladas por los pacientes. Este análisis incluyó: el periodo de latencia o tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento con las estatinas hasta el inicio de la clínica miopática; las manifestaciones musculares, dermatológicas y los síntomas generales al inicio del proceso; los valores pico de CK, LDH y aldolasa; la determinación de autoanticuerpos específicos de miositis; los resultados del EMG y resonancia magnética (RM) realizadas; los hallazgos en las biopsias musculares y de piel.

Después, se realizó una comparación de los parámetros más importantes anteriormente descritos entre el grupo de pacientes que desarrollaron DM y PM.



Finalmente, se describió el tratamiento recibido por los pacientes para la DM y PM en función de las líneas de tratamiento pautadas: primera línea [glucocorticoides (GC) y/o antipalúdicos]; segunda línea [metotrexato (MTX) y/o azatioprina (AZA) y/o inmunoglobulinas por vía intravenosa (IGIV)]; tercera línea [el resto de los medicamentos, incluidos los anticuerpos monoclonales e inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF)]<sup>10</sup>. Además, se relacionaron las líneas de tratamiento recibidas con la respuesta clínica alcanzada por los pacientes (recuperado, en recuperación, no recuperado o muerte a causa de la miositis).

### **3.4. Análisis estadístico**

El análisis estadístico de los datos se hizo con IBM SPSS. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (n, %) y la edad como mediana [rango (mínimo-máximo)]. Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM).

Para comprobar si las variables cuantitativas seguían una distribución compatible con la normalidad se utilizaron el test de Shapiro-Wilk o el de Kolmogorov-Smirnov, de acuerdo con el tamaño de la muestra.

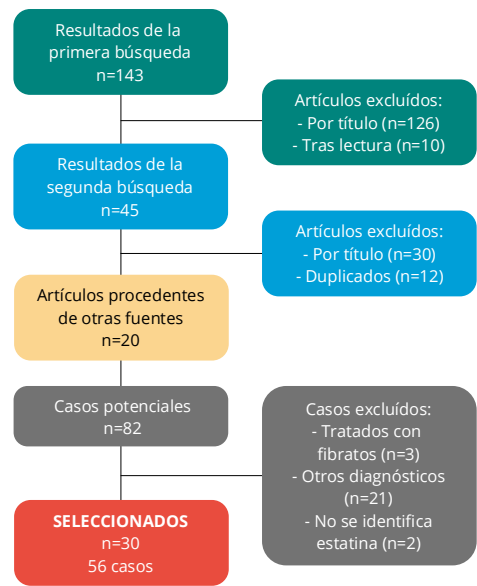
Las diferencias entre los grupos de comparación (DM/PM) se analizaron, para las variables categóricas con el test de la Chi-cuadrado de Pearson. Respecto a las variables continuas y por no seguir una distribución compatible con la normalidad, se utilizó el test de U de Mann-Whitney o bien el test H de Kruskal Wallis.

Se analizaron correlaciones bivariadas entre la duración del tratamiento con estatinas y el periodo de latencia y, entre la duración del tratamiento y de recuperación. El estadístico utilizado fue el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

Para todos los análisis efectuados, se estableció el nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ .

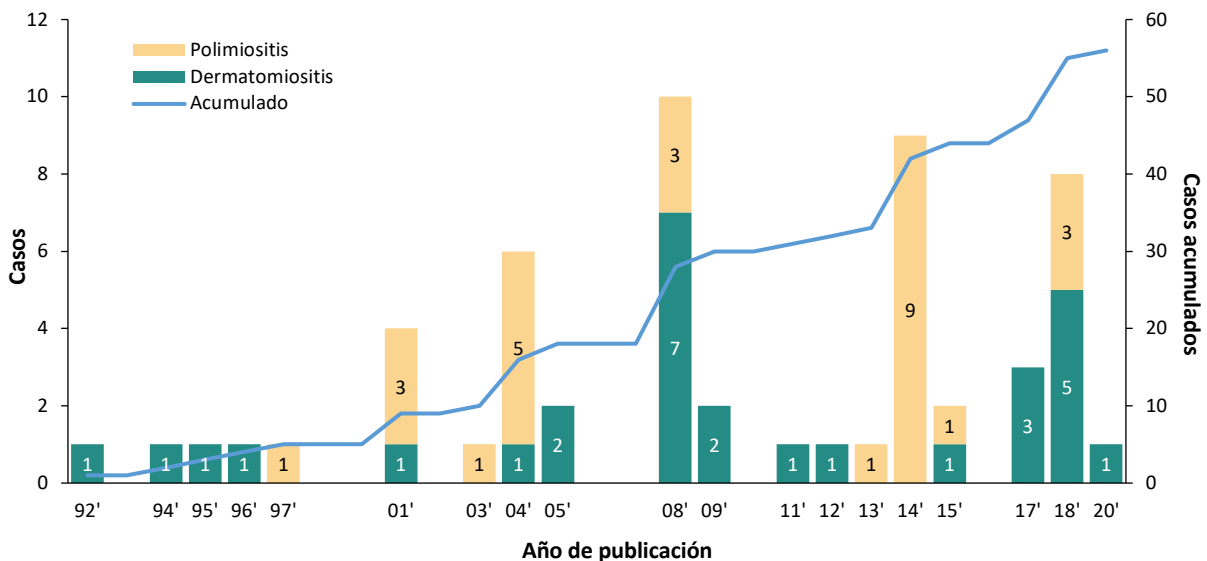
#### 4. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 56 pacientes extraídos de 30 artículos publicados entre los años 1992 y 2020<sup>7,15-17,19-44</sup>. Las dos búsquedas en PubMed® arrojaron 188 resultados, de los cuales fueron excluidos 178: 156 a partir de la revisión del título, 10 tras la lectura del texto completo y 12 por ser duplicados (figura 2). El resto de los artículos (n=20) fueron obtenidos al revisar la bibliografía de los artículos. Con ello, se identificaron 82 casos potenciales, de los cuales 3 se excluyeron por seguir un tratamiento con fibratos, 21 por no ser diagnósticos de DM



**Figura 2.** Diagrama de flujo que esquematiza el proceso de selección de las fuentes de casos

o PM y 2 porque no se identificaba la estatina que había tomado el paciente. La figura 3 representa la evolución anual de los casos de DM, PM y de los datos acumulados considerados de forma global (DM + PM). La mayoría de los casos fueron publicados a partir del año 2008 (n= 38). El continente de origen de los casos, en función del país de publicación fue: Europa (n=26), América (n=24, 16 de América del Norte y 8 del Sur), Asia (n=4), Oceanía (1 caso de Australia), África (1 caso de Túnez).



**Figura 3.** Evolución anual de los casos publicados de miositis inflamatorias autoinmunes

#### 4.1. Características generales de los pacientes

En la tabla 3 se presentan las principales características sociodemográficas de los pacientes. En el momento del diagnóstico, la mediana [rango] de edad era de 68 años [42-85], siendo el 58,9 % mujeres. La distribución de edad en función del sexo se muestra en la figura 4. Un 69,7 % de las mujeres y un 47,8 % de los hombres eran mayores de 60 años y un 30,5 % de los hombres frente a un 6,1 % de las mujeres tenían 50 o menos años. En la mayoría de los casos no se disponía de información sobre la raza de los pacientes (n= 43; 76,8%).

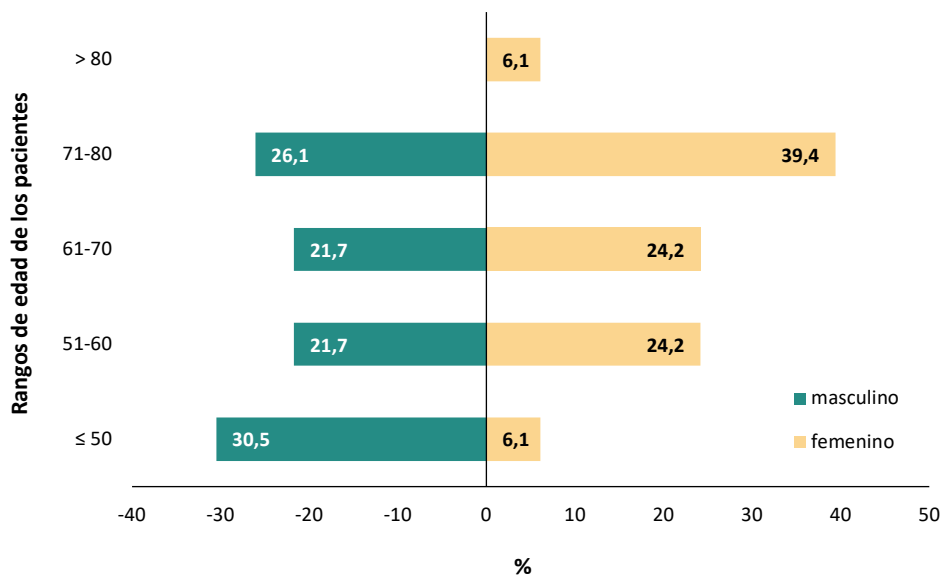


Figura 4. Pirámide de edad según el sexo de los pacientes

Las comorbilidad asociada en el momento del diagnóstico de la miositis (media  $\pm$  EEM) fue  $2,1 \pm 0,2$ . Entre ella destacan la hipertensión (n=9; 16,1%), la ECV (n=7; 12,6%), la diabetes mellitus (n=6; 10,7%) y el hipotiroidismo (n=3; 5,4%). Los niveles de vitamina D solo estaban registrados en el 1,8% (n=2) de los pacientes. En un 75% (n=42) de los casos se daba información relativa al cáncer. Ningún caso tenía antecedentes de cáncer y el cribado realizado fue negativo en casi todos los casos (n=41). El único caso de cáncer (linfoma) se diagnosticó 6 años después de la miositis<sup>19</sup>. La mención al consumo de tabaco y alcohol fue anecdótica. Esta información se recogió en el 5,4% (n=2) y 3,6% (n=2) de los casos, respectivamente.

**Tabla 3.** Características sociodemográficas de los pacientes

	Mediana [rango] o media $\pm$ EEM	N=56	%
<b>Edad (años)</b>	68 [42-85]	56	100,0
<b>Rangos de edad</b>			
$\leq 50$		9	16,1
51-65		15	26,8
$>65$		32	57,1
<b>Sexo</b>			
Femenino		33	58,9
Masculino		23	41,1
<b>Raza</b>		<b>13</b>	<b>23,2</b>
Blanco		6	10,7
Negro		6	10,7
Asiático		1	1,8
<b>Comorbilidad</b>	2,1 $\pm$ 0,2	<b>21</b>	<b>37,5</b>
Hipertensión arterial		9	16,1
Enfermedad cardiovascular		7	12,6
Diabetes (sí/no)		6/1	10,7/1,8
Hipotiroidismo (sí/no)		3/14	5,4/25,0
Gota		2	3,6
Vitamina D baja		1	1,8
Enfermedad renal (sí/no)		0/11	0/19,6
Otra comorbilidad			
Artritis (2), ERGE (2), enfermedad benigna prostática (2), arritmia (1), blefaroespasma (1), cirugía de cataratas (anisocoria) (1), EPOC (1), esofagitis péptica (1), glucemia basal alterada (1), granulomas hepáticos (1), hígado graso (1), litiasis biliar (1), litiasis renal (1), lumbalgia crónica (1), migrañas (1), poliposis colónica benigna (1), quiste renal (1), síndrome de Sjögren (1), síndrome depresivo (1).			
<b>Cáncer</b>		<b>42</b>	<b>75,0</b>
Negativo		41	73,2
Negativo + cáncer postratamiento*		1	1,8
<b>Consumo de tóxicos</b>			
Tabaco (sí/no/sin información)		2/1/53	3,6/1,8/94,6
Alcohol (sí/no/sin información)		1/1/54	1,8/1,8/96,4

Todos los porcentajes están calculados sobre el total de pacientes (n=56). **EEM**: error estándar de la media. **ERGE**: enfermedad por reflujo gastroesofágico. **EPOC**: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. \*Linfoma 6 años después de la miositis.

#### 4.2. Características del tratamiento recibido con estatinas

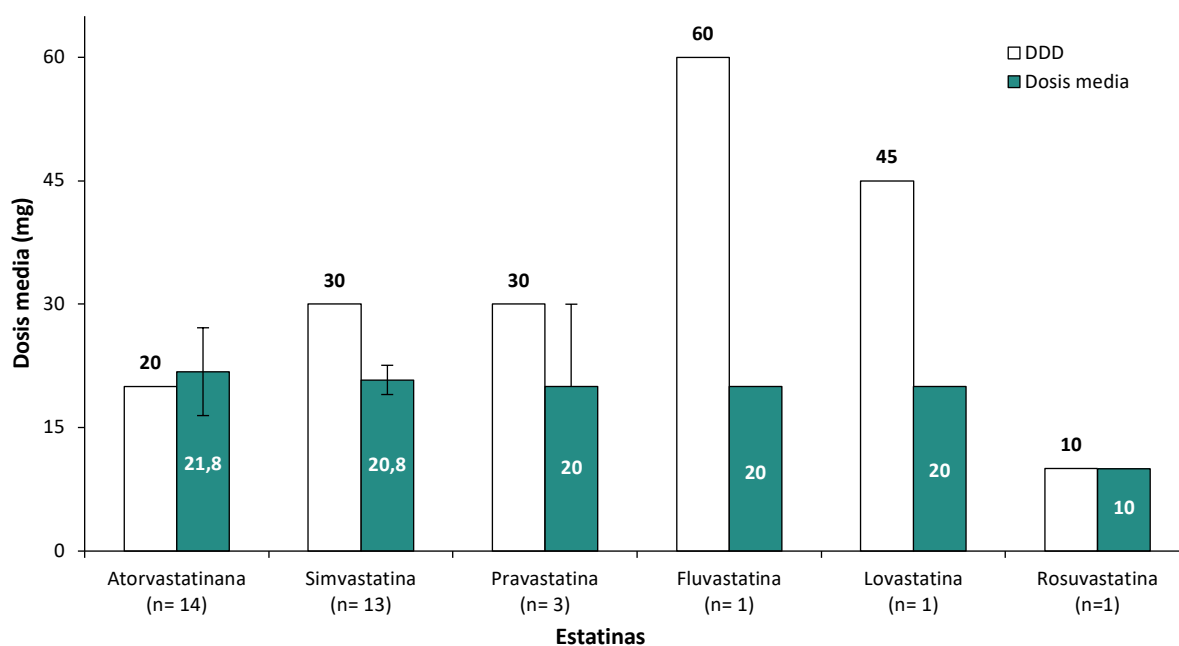
La tabla 4 muestra la frecuencia de las estatinas recibidas por los pacientes al inicio de la miositis, en relación con las estatinas tomadas previamente por algunos pacientes. Podemos observar que la mayor frecuencia se concentra en la atorvastatina (n=21) y simvastatina (n=20). La mayoría de los pacientes había sido tratada con una única estatina.

La dosis media  $\pm$  EEM fue 21,8  $\pm$  5,3 mg; 20,8  $\pm$  1,8 mg y 20,0  $\pm$  10,0 mg para atorvastatina (n=14), simvastatina (n=13) y pravastatina (n=3), respectivamente (figura 5). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las dosis medias con la DDD<sup>18</sup> para ninguna de las estatinas.

**Tabla 4.** Tratamiento con estatinas recibido por los pacientes

		Al inicio de la miopatía					
		Atorvastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Rosuvastatina	Lovastatina
Tratamiento previo	Sin otra estatina	17	19	5	2	2	1
	Simvastatina	1	-	2	-	-	-
	Atorvastatina	1	-	2	-	-	-
	Pravastatina	1	1	-	1	-	-
	Fluvastatina	-	-	1	-	-	-
	Cerivastatina	1	-	-	-	-	-
	TOTAL	21	20	9*	3	2	1

\*Uno de los pacientes a tratamiento con pravastatina había recibido anteriormente simvastatina y atorvastatina.



**Figura 5.** Comparación de dosis media  $\pm$  EEM con la DDD correspondiente a cada estatina

En la tabla 5 se describen las principales características con relación al tratamiento con estatinas recibido por los pacientes. La indicación terapéutica de las estatinas, en el 72% (n=25) de los casos que aportaban esta información, fue la prevención primaria de ECV. La duración media  $\pm$  EEM del tratamiento con estatinas fue  $31,3 \pm 7,3$  meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración del tratamiento entre las diferentes estatinas. El número medio  $\pm$  EEM de medicamentos concomitantes con la estatina fue  $2,3 \pm 0,4$ . La mayoría pertenecían al grupo de antitrombóticos (n=12),  $\beta$ -bloqueantes (n=10) y bloqueantes de canales de calcio (n=6). 5 pacientes tomaban omeprazol al inicio de los síntomas.

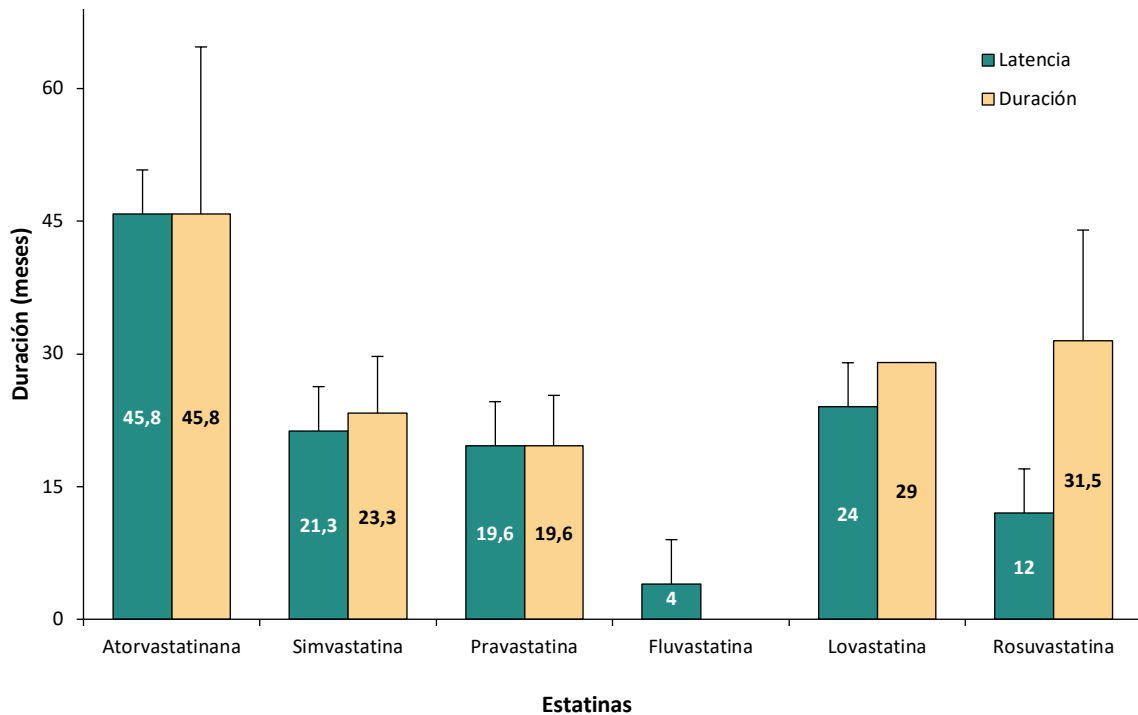
**Tabla 5.** Características del tratamiento farmacológico recibido por los pacientes al inicio de los síntomas de la miopatía

	Media ± EEM	N=56	%
<b>ESTATINAS</b>			
<b>Indicación principal</b>		<b>25</b>	<b>44,6</b>
<i>Prevención primaria</i>		18	(72,0)
<i>Prevención secundaria</i>		7	(28,0)
<b>Duración del tratamiento (años)</b>	2,6 ± 0,6	<b>45</b>	<b>80,4</b>
<b>Tipo de estatina</b>			
<b>ATORVASTATINA</b>		<b>21</b>	<b>37,5</b>
<i>Duración del tratamiento (meses)</i>	45,8 ± 18,9	16	(76,2)
<i>Dosis recibida (mg/día)</i>	21,8 ± 5,3	14	(66,7)
5		1	(7,1)
10		6	(42,9)
20		4	(28,6)
40		2	(14,3)
80		1	(7,1)
<b>SIMVASTATINA</b>		<b>20</b>	<b>35,7</b>
<i>Duración del tratamiento (meses)</i>	23,3 ± 6,4	18	(90,0)
<i>Dosis recibida (mg/día)</i>	20,8 ± 1,8	13	(65,0)
10		1	(7,7)
20		11	(84,6)
40		1	(7,7)
<b>PRAVASTATINA</b>		<b>9</b>	<b>16,1</b>
<i>Duración del tratamiento (meses)</i>	19,6 ± 5,7	8	(88,9)
<i>Dosis recibida (mg/día)</i>	20,0 ± 10,0	3	(33,3)
10		2	(66,7)
40		1	(33,3)
<b>FLUVASTATINA</b>		<b>3</b>	<b>5,4</b>
<i>Duración del tratamiento (meses)</i>	-	-	-
<i>Dosis recibida (mg/día)</i>	-	1	(33,3)
20		1	(100,0)
<b>ROSUVASTATINA</b>		<b>2</b>	<b>3,6</b>
<i>Duración del tratamiento (meses)</i>	31,5 ± 12,5	2	(100,0)
<i>Dosis recibida (mg/día)</i>	-	-	-
10		1	(100,0)
<b>LOVASTATINA</b>		<b>1</b>	<b>1,8</b>
<i>Duración del tratamiento (meses)</i>	29,0	1	(100,0)
<i>Dosis recibida (mg/día)</i>	-	-	-
20		1	(100,0)
<b>MEDICAMENTOS CONCOMITANTES</b>	2,3 ± 0,4	<b>27</b>	<b>48,2</b>
<i>Antitrombóticos (n=12)</i>	Ácido acetilsalicílico (8), clopidogrel (1), enoxaparina (1), fluindiona (1), prasugrel (1).		
<i>β-bloqueantes (n=10)</i>	Atenolol (6), metoprolol (2), bisoprolol (1), sotalol (1).		
<i>Bloqueantes de canales de Ca (n=6)</i>	Amlodipino (5), diltiazem (1).		
<i>Inhibidores de la bomba de protones (n=5)</i>	Omeprazol (5).		
<i>Agentes que actúan sobre el SRA (n=4)</i>	Enalapril (1), valsartan (1), lisinopril (1), ramipril (1).		
<i>Antidiabéticos (n=4)</i>	Glibenclamida (1), metformina (2), semaglutida (1).		
<i>Antidepresivos (n=3)</i>	Paroxetina (1), venlafaxina (1), nortriptilina (1).		
<i>Diuréticos (n=3)</i>	Espironolactona (1), hidroclorotiazida (2).		
<i>Preparaciones tiroideas (n=3)</i>	Levotiroxina (3).		
<i>Vasodilatadores (n=3)</i>	Nitratos (3).		
<i>Agentes modificadores de lípidos (n=2)</i>	Gemfibrozilo (1), ezetimiba (1).		
<i>Otros (n=8)</i>	Ácido fólico (1), alfuzosina (1), alprazolam (1), digoxina (1), vitamina E (1), prednisolona (1), toxina botulínica (1), urapidil (1).		

Todos los porcentajes están calculados sobre el total de pacientes (n=56), salvo los que se muestran entre (paréntesis), que se calculan sobre el total de datos válidos para la variable estudiada en cada caso. **EEM**: error estándar de la media. **SRA**: sistema renina-angiotensina. **Ca**: calcio.

Se encontró asociación entre la duración del tratamiento con estatinas (n=45) y el periodo de latencia (n=47) hasta el desarrollo de la miopatía (Rho de Spearman de 0,993; p<0,01). En la

figura 6 se compara la duración del tratamiento con cada estatina frente al periodo de latencia. Se obtuvo asociación entre estas dos variables para atorvastatina y simvastatina (Rho de Spearman de 0,997 y 0,995, respectivamente;  $p < 0,01$ ). No se halló correlación entre la dosis media consumida y el periodo de latencia ( $p > 0,05$ ).



**Figura 6.** Comparación de la duración del tratamiento con estatinas y el periodo de latencia de la miositis inflamatoria autoinmune

### 4.3. Características clínicas de las miositis y su tratamiento

La tabla 6 resume las características clínicas de las miositis inflamatorias autoinmunes asociadas al tratamiento con estatinas.

El 91,1% (n=51) de los pacientes presentaron debilidad muscular, de los que un 70,6% (n=36) la presentaban en regiones proximales de las extremidades. Un 33,9% (n=19) de los pacientes presentaron mialgia y un 28,6% (n=16) disfagia. Entre los pacientes diagnosticados de dermatomiositis (n=29), un 96,6% (n=28) presentaron eritema y un 41,4% (n=12) lo presentaron con disposición heliotrópica. Además, en un 51,7% (n=15) se describió alguna de las manifestaciones de Gottron (eritema o pápulas).

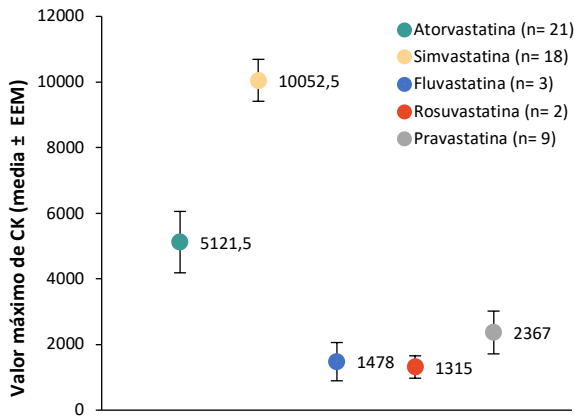
**Tabla 6.** Características clínicas principales de la miopatía inflamatoria autoinmune relacionada con la terapia de estatinas

	Media ± EEM	N=56	%
<b>Periodo de latencia (años)</b>	2,3 ± 0,6	<b>47</b>	<b>83,9</b>
<b>Debilidad muscular</b>		<b>51</b>	<b>91,1</b>
<i>Proximal</i>		36	64,3 (70,6)
<i>Axial</i>		4	7,1 (7,8)
<b>Clínica dermatológica</b>		<b>29</b>	<b>[100,0]</b>
<i>Eritema</i>		28	[96,6]
<i>Heliotropo</i>		12	[41,4]
<i>Otras de localizaciones</i>		22	[75,9]
<i>Manifestaciones de Gottron*</i>		15	[51,7]
<i>Signos ungueales</i>		8	[27,6]
<b>Otras manifestaciones</b>			
<i>Mialgia</i>		19	33,9
<i>Disfagia</i>		16	28,6
<i>Síntomas constitucionales</i>		8	14,4
<i>Artralgia (8), fatiga o astenia (5), disnea (5), fenómeno de Raynaud (3), fibrosis pulmonar (3), disfonía (2).</i>			
<b>Enzimas</b>			
<i>CK (valor máximo, U/L)</i>	5978,6 ± 2376,2	53	94,6
<i>LDH (valor máximo, U/L)</i>	864,0 ± 259,8	7	12,5
<i>Aldolasa (U/L)</i>	98,6 ± 54,7	6	10,7
<b>Autoanticuerpos positivos</b>		<b>22</b>	<b>39,3</b>
<i>ANA</i>		21	37,6
<i>Ac. Antisintetasa</i>		3	5,4
<i>Ac. Específicos DM</i>		2	[6,9]
<b>Biopsia muscular</b>		<b>42</b>	<b>75,0</b>
<i>Patológica o con alteraciones</i>		41	73,2 (97,6)
<i>Infiltrado inflamatorio</i>		36	64,3 (85,7)
<i>Necrosis</i>		13	23,2 (31,0)
<i>Sobrexpresión de HLA-I o CMH-I</i>		11	19,6 (26,2)
<b>Biopsia de piel</b>		<b>15</b>	<b>[51,7]</b>
<i>Patológica o con alteraciones</i>		14	[48,3] (93,3)
<i>Dermatitis inflamatoria</i>		9	[31,0] (60,0)
<b>Otras pruebas</b>			
<i>EMG (n=47), patrón miopático/normal</i>		37/10	(78,7)/(21,3)
<i>RM (n=9), patológica/infiltración grasa</i>		7/2	(77,8)/(22,2)
<b>Tratamiento recibido</b>		<b>53</b>	<b>94,6</b>
<i>Primera línea</i>		52	(98,1)
<i>Segunda línea</i>		30	(56,6)
<i>Tercera línea</i>		6	(11,3)
<b>Desenlace</b>		<b>46</b>	<b>82,2</b>
<i>Recuperado o en recuperación**</i>		42	(91,4)
<i>No recuperado</i>		2	(4,3)
<i>Muerte relacionada con la miopatía</i>		2	(4,3)
<b>Periodo de recuperación (meses)</b>	6,6 ± 1,4	<b>24</b>	<b>42,9</b>
<b>Recaída tras el tratamiento</b>		<b>28</b>	<b>50,0</b>
<i>No</i>		20	35,7
<i>Sí</i>		8	14,3
<b>Tiempo de seguimiento (años)</b>	2,9 ± 0,7	<b>16</b>	<b>28,6</b>

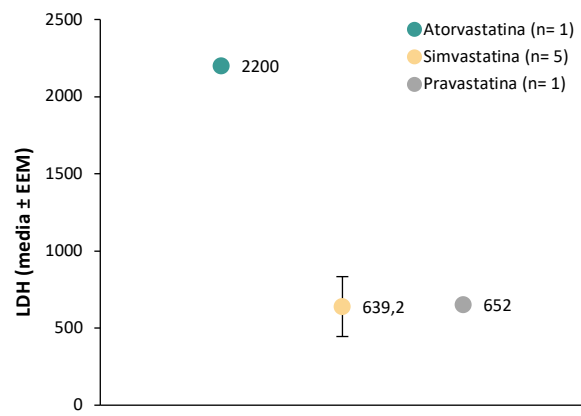
Todos los porcentajes están calculados sobre el total de pacientes (n=56), salvo los que se muestran entre: i) (paréntesis), que se calculan sobre el total de datos válidos para la variable estudiada en cada caso, ii) [corchetes], que se calculan sobre el total de casos de DM (n=29). **Ac.:** anticuerpos. **ANA:** anticuerpos antinucleares. **CK:** creatina quinasa. **CMH-I:** complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1. **DM:** dermatomiositis. **EEM:** error estándar de la media. **EMG:** electromiograma. **HLA-I:** antígenos leucocitarios humanos tipo 1. **LDH:** lactato deshidrogenasa. **RM:** resonancia magnética. \*Incluye pápulas de Gottron y signo de Gottron. \*\*Se incluyen dos muertes no relacionadas con el efecto adverso: i) Infarto de miocardio 2 meses después de la recuperación de la miositis; ii) complicaciones infecciosas pulmonares por linfoma tras 6 años desde la recuperación de la miositis.



La media  $\pm$  EEM del valor máximo alcanzado de CK fue  $5978,6 \pm 2376,2$  U/L (n=53); de LDH  $864,0 \pm 259,8$  U/L (n=7); y de aldolasa  $98,6 \pm 54,7$  U/L (n=6). Las figuras 7 y 8 muestran los valores de CK y LDH en función de cada estatina. La media  $\pm$  EEM de aldolasa en los pacientes a tratamiento con atorvastatina fue  $129,1 \pm 80,7$  (n=4) y con simvastatina  $37,6 \pm 13,4$  (n=2).



**Figura 7.** Comparación de valor máximo de creatina quinasa (CK) según la estatina



**Figura 8.** Comparación de valor máximo de lactato deshidrogenasa (LDH) según la estatina

Un 37,6% (n=21) de los pacientes presentaron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y un 5,4% (n=3) anticuerpos antisintetasa. Un 6,9% (n=2) de los pacientes con DM presentaron positividad para anticuerpos anti-Mi-2.

La biopsia muscular resultó patológica en el 97,6% (n=41) de los pacientes a los que se les realizó (n=42), de ellos un 85,7% (n=36) y un 26,2% (n=11) presentaron infiltrado inflamatorio y positividad para depósito de complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo 1 (o HLA-I), respectivamente. El 91,4% (n=42) de los pacientes de los que se conoce el desenlace (n=46) se recuperó de la miositis, con un periodo medio  $\pm$  EEM de recuperación de  $6,6 \pm 1,4$  meses. Un 14,3% (n=8) tuvo recaída tras la recuperación.

#### **4.4. Principales características de dermatomiositis frente a polimiositis**

La tabla 7 compara las principales características entre los casos de DM (n=29) y PM (n=27). La mediana [rango] de edad de los pacientes fue de 69 años [44-85] para la DM y de 67 años [42-80] para la PM. Existe diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ) en la

distribución del sexo en función de los rangos de edad para la DM, pero no para la PM ni para los datos globales (DM + PM).

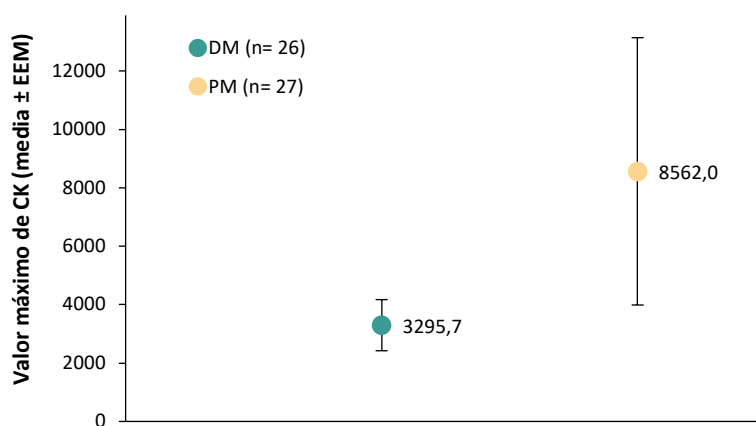
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre DM y PM con relación a la comorbilidad asociada. El cribado de cáncer al diagnóstico de la miositis se realizó en un número significativamente ( $p < 0,01$ ) mayor de pacientes de DM (89,7%) que de PM (59,3%).

La estatina más consumida entre los casos de DM fue la simvastatina ( $n=14$ ; 48,3%), mientras que la atorvastatina ( $n=13$ ; 48,2%) lo fue para los pacientes de PM. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de uso de estatinas ni en las dosis recibidas entre grupos (véanse los valores  $p$  para cada estatina en la tabla 7). Tampoco para la duración media del tratamiento ni para el periodo de latencia medio.

No se hallaron diferencias significativas en la positividad para anticuerpos. Entre los pacientes de DM, 12 presentaban anticuerpos ANA y 9 entre los de PM. Los anticuerpos Mi-2 fueron positivos en 2 pacientes de DM.

El 27,6% ( $n=8$ ) de los pacientes con DM presentaban depósitos de CMH-I o HLA-I en la biopsia muscular; el 11,1% ( $n=3$ ) lo hacía en los casos de PM.

La figura 9 compara la media  $\pm$  EEM de los valores máximos de CK alcanzados para la DM ( $3295,7 \pm 875,4$  U/L) y PM ( $8562,0 \pm 4575,4$  U/L). Los valores para la LDH y aldolasa se pueden consultar en la tabla 7.



**Figura 9.** Comparación del valor máximo medio de creatina quinasa (CK) entre dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM)

**Tabla 7.** Características de los casos de dermatomiositis y polimiositis asociados al tratamiento con estatinas

	<b>Dermatomiositis</b> (DM, n=29)	<b>Polimiositis</b> (PM, n=27)	<b>p</b>
<b>PACIENTES</b>			
<b>Edad</b> (años), mediana [rango]	69 [44-85]	67 [42-80]	0,8
<b>Sexo según rangos de edad</b>			
<b>Femenino/masculino, % (n)</b>	<b>62,1 (18)/37,9 (11)</b>	<b>55,6 (15)/44,4 (12)</b>	0,6
≤50	5,6 (1)/54,5 (6)	6,7 (1)/8,3 (1)	<b>0,01</b> (DM)
51-65	22,2 (4)/9,1 (1)	40,0 (6)/33,3 (4)	0,9 (PM)
>65	72,2 (13)/36,4 (4)	53,3 (8)/58,3 (7)	0,05 (total)
<b>Comorbilidad</b> , media ± EEM (n)	1,7 ± 0,2 (13)	2,6 ± 0,5 (8)	0,08
<i>Hipertensión arterial</i> , % (n)	13,8 (4)	18,5 (5)	
<i>Diabetes</i> , % (n)	13,8 (4)	7,4 (2)	
<i>Enfermedad cardiovascular</i> , % (n)	10,3 (3)	14,8 (4)	
<i>Hipotiroidismo</i> , % (n)	10,3 (3)	-	
<b>Cribado de cáncer</b>	89,7 (26)	59,3 (16)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Negativo</i> (%)	(100)	(100)	
<b>ESTATINA</b> , % (n)			0,17
<i>Atorvastatina</i>	27,6 (8)	48,2 (13)	
Dosis <sub>atorvastatina</sub> (mg), media ± EEM (n)	29,0 ± 14,2 (5)	17,8 ± 3,2 (9)	0,9
<i>Simvastatina</i>	48,3 (14)	22,2 (6)	
Dosis <sub>simvastatina</sub> (mg), media ± EEM (n)	21,3 ± 3,0 (8)	20,0 ± 0,0 (5)	1
<i>Pravastatina</i>	17,3 (5)	14,8 (4)	
Dosis <sub>pravastatina</sub> (mg), media ± EEM (n)	25,0 ± 15,0 (2)	10 (1)	0,5
<i>Otras (Fluvas./Lovas./Rosuvas.)</i>	3,4 (1)/3,4 (1)/0	7,4 (2)/0/7,4 (2)	
<b>Duración tratamiento estatina</b> (años), media ± EEM (n)	2,2 ± 0,5 (25)	3,1 ± 1,2(20)	0,7
<b>Periodo de latencia</b> (años), media ± EEM (n)	2,0 ± 0,5 (26)	2,8 ± 1,2 (21)	0,8
<b>LABORATORIO</b>			
<b>CK</b> (U/L), media ± EEM (n)	3295,7 ± 875,4 (26)	8562,0 ± 4575,4 (27)	0,18
<b>LDH</b> (U/L), media ± EEM (n)	481,0 ± 65,0 (4)	1374,7 ± 485,8 (3)	0,08
<b>Aldolasa</b> (U/L), media ± EEM (n)	13,8 (1)	115,6 ± 63,6 (5)	
<b>Autoanticuerpos positivos</b> , (n)	ANA (12), Mi-2 (2)	ANA (9), Jo-1 (4), Ku (1), SSA (1), FR (1)	0,12
<b>CMH-I/HLA-I en Bx. muscular</b> , % (n)	27,6 (8)	11,1 (3)	
<b>CONTROL Y DESENLACE</b>			
<b>Tratamiento</b> , % (n)	89,7 (26)	100,0 (27)	
<i>Primera línea</i> , % (n)	89,7 (26)	96,3 (26)	0,7
<i>Segunda línea</i> , % (n)	31,0 (9)	77,8 (21)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Tercera línea</i> , % (n)	10,3 (3)	11,1 (3)	0,9
<b>Periodo de recuperación</b> (meses), media ± EEM (n)	7,5 ± 1,9 (16)	4,7 ± 1,3 (8)	0,67
<b>Periodo de seguimiento</b> (años), media ± EEM (n)	3,6 ± 1,0 (9)	2,0 ± 0,7 (7)	0,3
<b>Recaída</b> , % (n)	6,9 (2)	22,2 (6)	
<b>Desenlace</b> , % (n)			
<i>Recuperado o en recuperación</i>	62,1 (18)	88,9 (24)	0,3
<i>Muerte relacionada con la miositis</i>	6,9 (2*)	-	
<i>No recuperado</i>	6,9 (2)	7,4 (2**)	
<i>Desconocido</i>	24,1 (7)	11,1 (3)	

Significación estadística en **p<0,05**. ANA: anticuerpo antinuclear. Bx.: biopsia. CK: creatina quinasa. CMH-I: complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1. DM: dermatomiositis. EEM: error estándar de la media. Fluvas.: fluvastatina. FR: factor reumatoideo. HLA-I: antígeno leucocitario humano tipo 1. Jo-1: histidil tRNA sintetasa. LDH: lactato deshidrogenasa. Lovas.: lovastatina. PM: polimiositis. Rosuvas.: rosuvastatina. SSA: antígeno A relacionado con el síndrome de Sjögren. \*Muerte en 2 casos (1 neumonía, 1 afectación pulmonar). \*\*Muerte (1 infarto agudo de miocardio tras 2 meses, 1 afectación pulmonar por linfoma tras 6 años).

#### 4.4. Tratamiento de la miositis y su relación con la respuesta clínica

En todos los casos se suspendió la estatina. Al considerar los datos globales del estudio, el tratamiento de las miositis segmentado por líneas terapéuticas fue: i) un 98,1% (n=52) de los pacientes fue tratado con al menos un fármaco de 1ª línea; ii) el 56,6% (n=30) con uno de 2ª; iii) y un 11,3% (n=6) con uno de 3ª (tabla 6). Al hacer la comparación de las líneas de tratamiento utilizadas entre los casos de DM y PM, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ). Se observa que en la DM se han utilizado fármacos de 2ª línea en el 31% (n=9), mientras que en los de PM en un 77,8% (n=21).

Por otro lado, la figura 10 muestra el porcentaje de casos (sobre el total y segmentados por tipo de miositis) en los que se ha utilizado uno de los siguientes esquemas terapéuticos: i) uso de fármacos de 1ª línea exclusivamente (n= 15 para DM y n=7 para PM); ii) uso de fármacos de 2ª línea combinados o no con los de 1ª línea (n=8 para DM y n=18 para PM); iii) uso de fármacos de 3ª línea, combinados o no con el resto de las líneas.

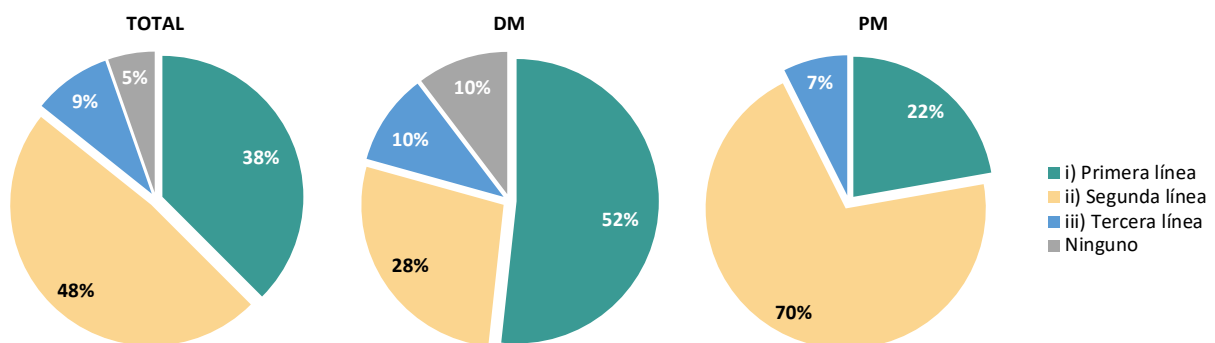
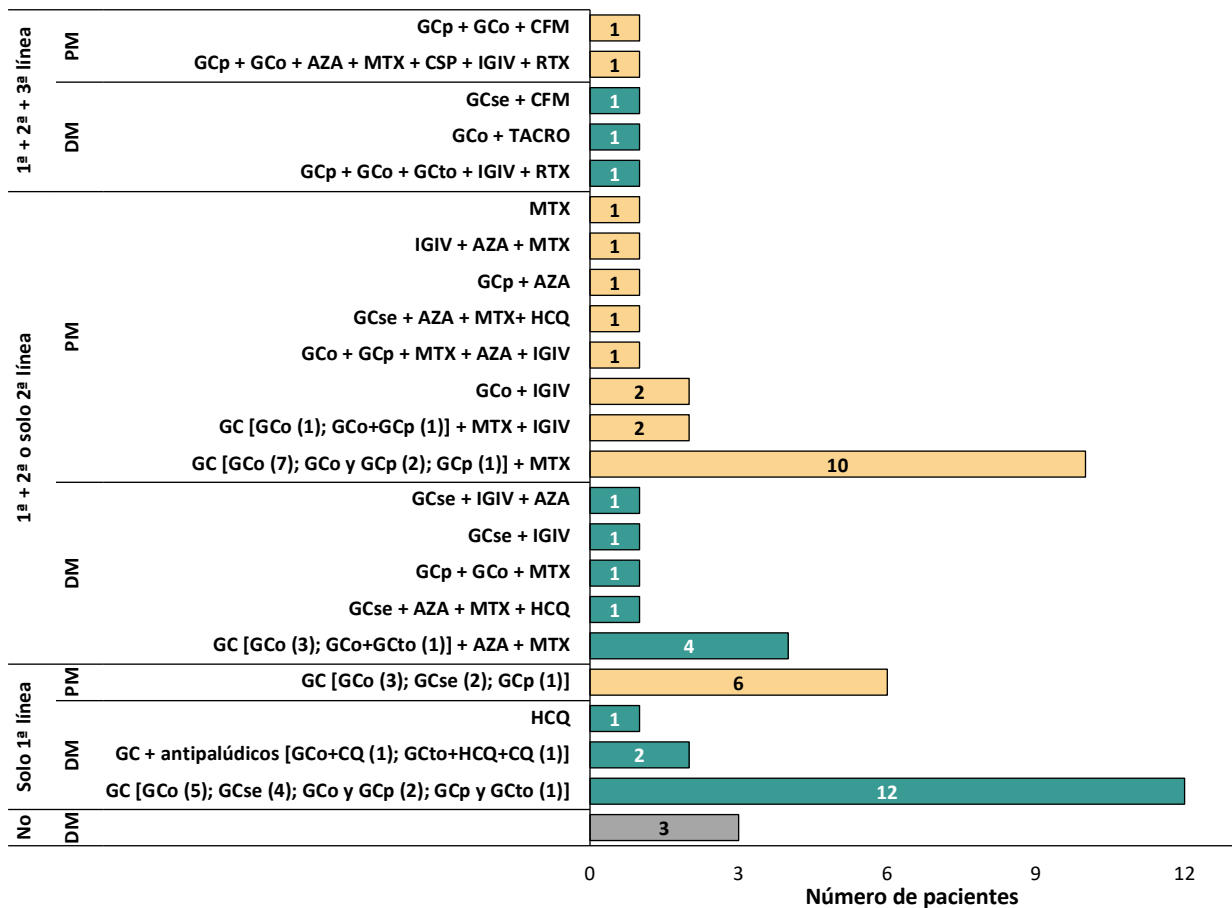


Figura 10. Tratamiento de la miositis según las líneas de tratamiento utilizadas

La figura 11 detalla todos los esquemas terapéuticos utilizados y sus frecuencias, según el tipo de miositis, y segmentados en base a la línea terapéutica a la que pertenecen. El esquema terapéutico más utilizado ha sido el tratamiento con glucocorticoides (vía oral y/o parenteral; 32,1%; n=18). Este patrón se repite para la DM (41,4%; n=12), pero no para la PM, en la que el esquema más frecuentemente utilizado fue la combinación de glucocorticoides con MTX (38,5%; n=10).



PM: Polimiositis. DM: Dermatomiositis. AZA: Azatioprina. CFM: Ciclofosfamida. CQ: Cloroquina. CSP: Ciclosporina. GC: Glucocorticoide. GCo: Glucocorticoide oral. GCp: Glucocorticoide parenteral. GCse: Glucocorticoide sin especificar. GCto: Glucocorticoide tópico. HCQ: Hidroxicloroquina. IGIV: Inmunoglobulina intravenosa. MTX: Metotrexato. RTX: Rituximab. TACRO: Tacrolimus.

Figura 11. Modalidades de tratamiento utilizadas en las miositis inflamatorias autoinmunes

La figura 12 relaciona el tratamiento recibido con el desenlace de la miositis. La mayoría de los pacientes se recuperaron tras recibir terapia inmunosupresora. Los que no se recuperaron (n=4) pertenecían al grupo de DM. Tanto los pacientes fallecidos (n=2), como pacientes no recuperados (n=2), habían recibido terapia de 1ª línea y terapia combinada de 3ª línea.

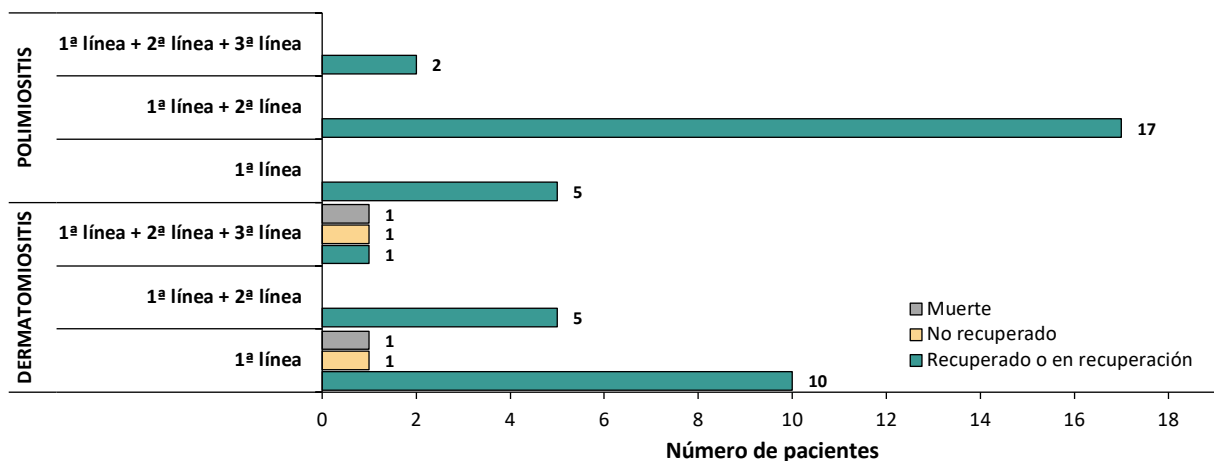


Figura 12. Desenlace de la miositis en función del tratamiento recibido por los pacientes

## 5. DISCUSIÓN

Este trabajo de revisión describe las principales características de los casos publicados de DM y PM asociados a la terapia con estatinas y su tratamiento. Se analizaron un total de 29 casos de DM y 27 de PM, lo que también permitió el análisis comparativo de DM frente a PM. En el grupo de DM se incluyó un caso de DM amiofática (ADM)<sup>28</sup> indistinguible de la DM clásica salvo en la ausencia o mínima expresión muscular<sup>11</sup>, si bien algunos autores la consideran un subtipo diferente de miositis<sup>13,45</sup>.

En el año 1987 se autorizó por primera vez el uso clínico de una estatina, la lovastatina<sup>5</sup>. Pocos años después, en la década de los años 90, se publicaron los primeros casos de miositis autoinmunes relacionadas con el consumo de estatinas<sup>15</sup>.

El año 2008 supone un punto de inflexión en el ritmo de publicación de casos de MAE. El año anterior se describió por primera vez la MNAI<sup>46</sup> y dos años después se identificaron los anticuerpos anti-HMGCR, específicos de esta entidad<sup>47</sup>. Estos hallazgos han supuesto un cambio en el conocimiento que la comunidad científica tenía acerca de las miositis y su relación con el consumo de estatinas, lo que pudo haber influido en el aumento de la identificación de casos.

Por otro lado, no se puede descartar que la aparición de una miopatía inflamatoria de tipo inmune pudiera ser una coincidencia debida al alto número de pacientes que consumen estatinas<sup>46</sup>. A pesar de ello, cada vez hay más evidencia del efecto inmunomodulador de estos fármacos, además de su asociación con otras enfermedades autoinmunes como el lupus y la miastenia gravis<sup>8</sup>. Además, es importante considerar que algunos pacientes presentan recurrencia tanto en sus síntomas como en el aumento de CK tras la reexposición a la estatina. Todo ello lleva a pensar que puede haber una asociación etiológica<sup>46</sup>.

Por otro lado, los pacientes con miopatías inflamatorias de tipo inmune tienen un mayor riesgo cardiovascular<sup>48</sup>. No se puede descartar la posibilidad de que la asociación entre la miopatía y el uso de estatinas sea debida a que los pacientes las consuman como consecuencia

de este aumento constitutivo del riesgo. Bien es cierto que, en este caso, la secuencia temporal no se cumpliría en ninguno de los casos analizados en este estudio, pues ninguno de ellos tenía síntomas antes del inicio del tratamiento con la estatina. A pesar de ello, tampoco se puede descartar la posibilidad de que los pacientes fueran portadores asintomáticos de la enfermedad o, al menos, tuvieran una predisposición previa al inicio de la terapia con estatinas.

En relación con las características demográficas del estudio, la proporción de mujeres fue mayor tanto en los datos globales (58,9 %) como en el grupo de DM (62,1 %) y PM (55,6 %). Llama la atención la distribución de edad heterogénea entre las mujeres, con un aumento progresivo de la frecuencia de miopatía con la edad. En los hombres, en cambio, esta diferencia por rango de edades no fue tan acusada. Además, mientras que en pacientes menores de 50 años se concentra el 30,5% de los hombres, en este rango de edad apenas se sitúa el 6,1% de los casos femeninos. Se ha descrito que uno de los principales efectos pleiotrópicos de los estrógenos es su capacidad antiinflamatoria, tanto en miocitos como en el endotelio vascular<sup>49</sup>, por lo que la exposición a estrógenos y su efecto antiinflamatorio hasta la menopausia podría explicar esta diferencia. En contraposición a esto, se han comunicado casos de mejora clínica en mujeres con DM tras iniciar tratamiento con antiestrógenos<sup>50</sup>. Por otro lado, se ha objetivado una menor reserva ovárica en pacientes con DM y PM<sup>51,52</sup>. Ambos extremos fueron examinados en mujeres premenopáusicas. Con ello, no se puede descartar la posibilidad de que la tendencia objetivada en este estudio se deba a las diferencias en el consumo de estatinas entre los distintos rangos etarios en las mujeres.

Hay poca información acerca del impacto de la raza, tanto en la literatura como en los casos y series de casos recopilados en este trabajo (23,2%), lo que dificulta el análisis de esta variable. La poca evidencia de la que se dispone manifiesta que la ascendencia asiática podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de las MAE<sup>4,12</sup>. Para las miopatías en general, de tipo inmune o no, la raza negra se considera como factor de riesgo<sup>4</sup>. Además, Findlay AR et al (2015)<sup>14</sup> afirman que la DM y PM ocurren con mayor frecuencia en afroamericanos. En este estudio, en los 6

pacientes de raza negra, América era el continente de origen de los artículos correspondientes<sup>19,41</sup>. Los análisis basados en la raza son, imprecisos según algunos autores, o sesgados por motivaciones sociales y económicas según otros. Los grupos raciales comúnmente definidos son genéticamente heterogéneos y carecen de límites genéticos bien definidos. Parece razonable afirmar que lo más adecuado es identificar peculiaridades genéticas más precisas que permitan una correcta caracterización de los factores de riesgo para cualquier enfermedad<sup>53</sup>.

Además de la edad avanzada, el sexo femenino, la diabetes, la insuficiencia renal, el consumo de alcohol y tabaco, el hipotiroidismo, y algunos polimorfismos genéticos han demostrado tener un papel determinante para el desarrollo de la miopatía en general<sup>2,54</sup>. La deficiencia de vitamina D también se ha asociado con miotoxicidad inducida por estatinas. Aunque no está claro el mecanismo subyacente, se han descrito varios casos en los que su resolución se conseguía con la corrección de los niveles séricos de vitamina D<sup>12</sup>.

Llama la atención la poca información que los casos publicados ofrecen acerca de muchos de los factores de riesgo descritos, especialmente los relativos al consumo de tóxicos, los niveles de Vitamina D y las determinaciones de la función renal y tiroidea.

La DM y la PM aumentan el riesgo de desarrollar cáncer<sup>10</sup>. Un 75% de los casos recogió datos acerca del cribado de cáncer en los pacientes del estudio y en todos ellos fue negativo.

Por otro lado, en casos de PM autoinmunes no asociadas a consumo con estatinas se especula con la posibilidad de que algunos virus (retrovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, virus linfotrópico de células T humanas), mediante mimetismo antigénico, puedan desencadenar esta entidad<sup>55</sup>. Se puede pensar que una exposición conjunta al fármaco y a determinados virus pueda aumentar la probabilidad de desarrollar algún tipo de miopatía autoinmune inducida por estatinas. En ninguno de los casos del estudio se ha descrito una infección previa por alguno de estos patógenos, si bien es cierto que es muy probable que dicha



información no se haya buscado o registrado. En la práctica clínica puede resultar muy complicado llevar a cabo estas indagaciones, pero resultaría interesante hacerlo.

La predisposición genética se reconoce cada vez más en la miotoxicidad inducida por estatinas. Las estatinas son transportadas a los hepatocitos por el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), que está codificado por el gen SLCO1B1. La fluvastatina es la única estatina disponible que no utiliza este sistema de transporte. Múltiples estudios han demostrado una asociación entre los polimorfismos de SLCO1B1 y la miotoxicidad<sup>12</sup>.

De acuerdo con otros trabajos publicados<sup>48,54,56</sup>, la mayoría de los pacientes del presente estudio recibieron tratamiento con atorvastatina (37,5%) y simvastatina (35,7%). La implicación de todas las estatinas en algún caso del estudio, excepto pitavastatina, sugiere que pudiera tratarse de un efecto de clase y las diferencias de frecuencia podrían deberse a diferencias en su consumo. Algunos autores afirman que hay evidencia de mayor riesgo de toxicidad asociado con el consumo atorvastatina y simvastatina, siendo el riesgo más bajo con fluvastatina<sup>4,12</sup>. Sin embargo, al no disponer de datos específicos de consumo, a partir de los datos del estudio no se puede hacer ninguna hipótesis sobre el posible riesgo asociado a las diferentes estatinas.

Si bien las dosis de estatinas recibidas por todos los pacientes estaban dentro del rango de dosis autorizado, las dosis medias no se ajustaban estrictamente a la DDD definida por la OMS. Esto puede ser debido a la variabilidad de dosificación en función de las características individuales del paciente<sup>6</sup>.

La miopatía tóxica (no inmune) relacionada con estatinas es más habitual durante el primer año de tratamiento, con latencia media de un mes<sup>4</sup>. En las MAE, en cambio, el periodo de latencia es más variable, desde 6 días hasta 10 años<sup>9,48,54</sup>. La latencia media  $\pm$  EEM en este estudio fue de  $2,3 \pm 0,6$  años, con una fuerte asociación entre el periodo de latencia y la duración del tratamiento con la estatina.

Entre los fármacos que interaccionan con las estatinas, en este estudio los más consumidos fueron los bloqueantes de canales de calcio (amlodipino y diltiazem), pero no hay suficiente tamaño muestral ni grupo control para poder valorar su posible implicación en la miopatía. Por otra parte, se ha asociado a los inhibidores de la bomba protones (IBP) con PM<sup>37</sup>. En este estudio 5 pacientes estaban a tratamiento con omeprazol, 2 con DM<sup>19</sup> y 3 con PM<sup>7,29</sup>.

Con independencia de los efectos principales, se ha descrito que las estatinas también producen efectos pleiotrópicos beneficiosos<sup>2,4</sup>. Estabilizan la placa de ateroma y ejercen un efecto antioxidante y antiinflamatorio<sup>2</sup>. Además, se cree que pueden interferir en la producción mitocondrial de ATP<sup>25</sup>. Tanto los efectos principales, los pleiotrópicos, así como la miotoxicidad inducida por estatinas son dosis dependientes y están íntimamente relacionados con su concentración plasmática<sup>4,12</sup>.

El conocimiento de la fisiopatología se ve dificultada por la heterogeneidad de las características clínicas de los pacientes, así como de la cronicidad de la enfermedad<sup>55</sup>. El impacto de las estatinas en los niveles de colesterol sistémico puede alterar las membranas celulares ricas en colesterol y las balsas lipídicas, desestabilizando la membrana y provocando la formación de autoanticuerpos<sup>8,12,56</sup>. La inhibición de la síntesis de ubiquinona, la alteración del colesterol sarcolémico, la perturbación del metabolismo del calcio o la reducción en los niveles de determinadas sustancias de la vía del ácido mevalónico (figura 1), como los isoprenoides (PP) y la coenzima Q10, son otros de los mecanismos propuestos<sup>2-4,7</sup>. Se ha especulado con que son capaces de modular la expresión de HLA-II en las células presentadoras de antígeno (CPA), provocando la disminución de la activación de linfocitos T *helper* (LTh) tipos 1, 2 y 17<sup>2,8,56</sup>, así como la inhibición de la expresión de distintas citocinas proinflamatorias. También se contempla la posibilidad de que puedan inducir apoptosis celular, exponiendo antígenos celulares al medio interno, o desencadenar cambios moleculares que inducen la producción de anticuerpos<sup>2</sup>. Las pruebas del papel inmunomodulador de las estatinas provienen de varias fuentes, incluidos

estudios epidemiológicos de pacientes con trasplante cardíaco, de los que se informó que tenían una menor incidencia de rechazo de trasplantes cuando se trataban con una estatina<sup>46</sup>.

En casos de DM se especula con que el carácter proapoptótico de la estatina combinada con luz ultravioleta puede desencadenar la enfermedad<sup>8</sup>.

Las características clínicas típicas de la miopatía inducida por estatinas incluyen debilidad muscular, que tiende a ser proximal y simétrica, o dolores musculares que empeoran con el ejercicio. También se describen fatiga, sensibilidad muscular, calambres y dolor articular. La disfagia es un síntoma menos común, pero que es indicativo de gravedad<sup>10,12</sup>. Un 91,1% de los pacientes mostraron algún tipo de debilidad y, de estos, un 70,6% tenía distribución proximal y simétrica. Un 28,6 % presentaron disfagia.

Las lesiones cutáneas que encontramos en la DM pueden considerarse patognomónicas de la enfermedad<sup>14</sup>. Destaca la erupción con tonalidad violácea y distribución alrededor de los ojos, así como el exantema papuloso en las superficies extensoras de las articulaciones de las manos, denominado signo de Gottron. Un 51,7% de los pacientes con DM los presentaban. Son casi siempre simétricos. En otras ocasiones, las manifestaciones no son tan evidentes, pudiendo objetivarse únicamente un leve eritema. La distribución puede ser tanto en extremidades, fundamentalmente superiores, como en el tronco, y principalmente en regiones fotoexpuestas<sup>11</sup>.

Algunos tipos de autoanticuerpos se han relacionado con determinados fenotipos de miopatía autoinmune (véase anexo 3). La presencia de ANA es muy inespecífica, pero determinados patrones, como el nuclear moteado fino o los que presentan puntos nucleares discretos, se han relacionado con la DM y PM. Los anticuerpos anti-Mi-2 y antisintetasa han demostrado ser más específicos para la DM y PM, respectivamente<sup>57</sup>. En el presente trabajo el 37,6% de los pacientes ha presentado ANA positivos y no se ha encontrado diferencia significativa entre los subgrupos de DM ni PM. Sería necesario un grupo control para poder analizar si la

presencia de los ANA resulta significativa. La determinación de anticuerpos específicos para cada miositis ha sido anecdótica, por lo que resulta difícil extraer conclusiones a partir de estos datos.

El hallazgo histológico de sobreexpresión de CMH-I en fibras musculares no necróticas puede dar peso adicional para un efecto inmunológico de las estatinas, o puede ser indicativo de una respuesta al estrés del retículo endoplásmico en las fibras musculares. Tanto el HLA-I como el CMH-I no se expresan normalmente en las fibras musculares y se consideran marcadores de activación inmunitaria, pero no se encuentra en miopatías metabólicas, miopatías congénitas o trastornos neurogénicos. En este trabajo un 26,2% de las biopsias arrojaron positividad para CMH-I o HLA-I<sup>46</sup>.

Aunque no hay evidencia sólida de que resulte de mucha utilidad en el diagnóstico de estas entidades, los hallazgos de EMG en la miotoxicidad inducida por estatinas típicamente muestran cambios miopáticos, generalmente en los músculos proximales de las extremidades<sup>12</sup>. El 78,7% de los pacientes analizados han presentado patrón miopático en dicha prueba.

En la comparación de la DM y PM, las variables sociodemográficas no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, salvo en la distribución del sexo a favor de la DM en el rango de edad <50 años.

Por otro lado, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cribado de cáncer a favor de la DM. Esto puede ser debido a la mayor conciencia del clínico en su búsqueda, pues está descrito que la DM tiene mayor riesgo de desarrollarlo, especialmente los pacientes positivos a anticuerpos anti factor 1 intermediario de la transcripción (TIF1)<sup>10</sup>.

Si bien hay cierta tendencia a encontrar más casos de miopatías asociadas al consumo de simvastatina y atorvastatina, tanto en el grupo de DM como PM, no se han descrito hasta la fecha especificidades en las estatinas para alguna de las miopatías autoinmunes<sup>54,56</sup>. Este estudio tampoco las ha encontrado. Algunos autores describen un mayor periodo de exposición a la

estatina en los casos de DM, en comparación con los de PM<sup>54</sup>. El presente estudio no encontró diferencias significativas al respecto.

Tanto la DM como la PM cursan con elevación de la CK, pero con cifras altamente variables<sup>10</sup>. Las miopatías tóxicas, en cambio, pueden cursar con elevación de la CK, pero ni es tan variable, ni alcanza valores tan altos<sup>54</sup>. El valor medio de CK, que en este estudio fue de  $5978,6 \pm 2376,2$  U/L, está de acuerdo con la variabilidad descrita en la literatura. Los pacientes que consumían simvastatina, seguidos de los que hacían uso de la atorvastatina, tenían valores de CK más altos que el resto, aunque los datos no permiten hacer predicciones por el escaso tamaño muestral y la falta de significación estadística.

En general, resulta imprescindible suspender el tratamiento con estatina y necesario iniciar tratamiento inmunosupresor. Los corticoesteroides son el tratamiento de primera línea y deben administrarse en dosis altas. Algunos autores utilizan inmunosupresores ahorradores de corticoesteroides como azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo y ciclosporina como tratamiento de segunda línea, pero otros pasan directamente a IGIV como tratamiento de segunda línea antes de pasar a inmunosupresores ahorradores de corticoesteroides<sup>12</sup>. Existe un número muy limitado de estudios que evalúen el tratamiento en estas enfermedades, por lo que en este trabajo se ha estandarizado el análisis del tratamiento (véase diseño del estudio), de tal manera que se han considerado tres líneas de tratamiento. El 98,1% de los pacientes de los que se dispone información del tratamiento han requerido terapia de 1ª línea y no ha habido diferencias entre DM y PM. Sin embargo, solo a un 38% se recuperó, por lo que un 48% y 9% tuvieron que ser tratados adicionalmente con fármacos de 2ª y 2ª+3ª línea, respectivamente. Los casos de PM fueron tratados con una frecuencia de fármacos de 2ª línea significativamente mayor, lo que puede ser debido a que la respuesta a esteroides suele ser peor en esta entidad<sup>58</sup>. La mayoría de los pacientes que fueron tratados con terapia de 1ª línea, lo fueron con monoterapia. En cambio, los pacientes que requirieron terapias de mayor potencia, se les

administró de forma escalonada, sumándola a algún fármaco del escalón anterior, lo que concuerda con las recomendaciones terapéuticas vigentes<sup>10,58</sup>.

Finalmente, tal y como se describe en la literatura, la mayoría de los casos (91,4%) se recuperan o mejoran significativamente tras la administración de tratamiento inmunosupresor con un tiempo medio  $\pm$  EEM de recuperación de  $6,6 \pm 1,4$  meses. El 28,6% de los que se disponen datos sufrió alguna recaída después de la recuperación. Dos pacientes con DM fallecieron por complicaciones pulmonares en el contexto de la miositis. La complicación pulmonar es una de las más graves, con peor pronóstico y más difícil de manejar<sup>9</sup>.

Entre las limitaciones del estudio está el sesgo de publicación, ya que no se publican todos los casos que ocurren en la práctica clínica. También el sesgo de información, al no disponer de la información original de los casos clínicos, lo que limita la valoración de algunos posibles factores de riesgo. Otra limitación es que la búsqueda se realizó en una única base de datos, si bien el número de casos identificados fue adecuado para llevar a cabo el trabajo en tiempo razonable.

## **6. CONCLUSIONES**

Alrededor del 84% de los pacientes del estudio eran mayores de 50 años, con una proporción mayor de mujeres, salvo en menores de 50 años, con 7 hombres y 2 mujeres en este rango de edad.

Todas las estatinas, excepto la de comercialización más reciente (pitavastatina), han estado implicadas en algún caso de DM o PM, siendo atorvastatina y simvastatina las más frecuentes. El efecto de las estatinas en la DM y PM, ya sea como posible desencadenante o factor contribuyente puede ser un efecto de clase.

Existe asociación entre la duración del tratamiento con estatinas y el periodo de latencia de las miositis, ambos de unos 3 años. No se encontró asociación entre el periodo de latencia y recuperación de los pacientes, ni entre la duración del tratamiento y el periodo de recuperación.

Del total de pacientes, 51 presentaron debilidad muscular, de los que un 70,6% lo hicieron con distribución simétrica y proximal. Entre los pacientes con DM algo más de la mitad presentaron alguna de las manifestaciones de Gottron.

Casi todos los pacientes alcanzaron valores de CK superiores a veinte veces el límite superior de la normalidad. También estaban elevadas LDH y/o aldolasa en el escaso número de pacientes con esta información.

Los primeros esquemas de tratamiento de DM y PM estaban constituidos por corticoesteroides (vía oral y/o parenteral) inicialmente a dosis altas y en pauta descendente. Un mayor número de pacientes con PM que con DM recibieron algún tratamiento de segunda línea, los más frecuentes MTX, seguido de AZA e IGIV.

Tras la retirada de la estatina, el tratamiento inmunosupresor consigue la recuperación de casi todos los pacientes. Hubo recaída tras la recuperación en el 14,3% de los pacientes.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2010-2019 [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2021 [citado 11 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>
2. Alvarado M, Marín A, Lima J. Estatinas y autoinmunidad. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(9):399-403.
3. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MÁ, Portolés A. Velázquez: farmacología básica y clínica. 19.<sup>a</sup> ed. Vol. 1. Madrid: Panamericana; 2017. 1257 p.
4. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med*. 2019;9(1):22.
5. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(7):517-26.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
7. Wu Y, Lach B, Provias JP, Tarnopolsky MA, Baker SK. Statin-associated Autoimmune Myopathies: A Pathophysiologic Spectrum. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(5):638-47.
8. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(1):17-24.

9. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Poudel D, Donato A. Statin-Associated Autoimmune Myopathy: A Systematic Review of 100 Cases. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(3):149-54.
10. Mammen A. Autoimmune muscle disease. En: *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 467-84. (3; vol. 133).
11. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. *Reumatol Clínica*. 2009;5(5):216-22.
12. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med*. 2012;23(4):317-24.
13. 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*. 2018;17(9):816-28.
14. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis: Inflammatory Myopathies. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):638-56.
15. Schalke BB, Schmidt B, Toyka K, Hartung H-P. Pravastatin-Associated Inflammatory Myopathy. *N Engl J Med*. 1992;327(9):649-50.
16. Khattak FH, Morris IM, Branford WA. Simvastatin-associated Dermatomyositis. *Rheumatology*. 1994;33(2):199.
17. Giordano N, Senesi M, Mattii G, Battisti E, Villanova M, Gennari C. Polymyositis associated with simvastatin. *The Lancet*. 1997;349(9065):1600-1.
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index [Internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2020 [citado 12 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
19. Borges IBP, Silva MG, Misse RG, Shinjo SK. Lipid-lowering agent-triggered dermatomyositis and polymyositis: a case series and literature review. *Rheumatol Int*. 2018;38(2):293-301.
20. Cannon CS. Statin-induced rhabdomyolysis and dermatomyositis: A rare combination: *J Am Acad Physician Assist*. 2012;25(8):30-3.
21. Chemello RML, Benvegnú AM, Dallazem LND, Chemello D. Aggressive and fatal statin-induced dermatomyositis: a case report. *Oxf Med Case Rep*. 2017;2017(12).
22. Fania L, Didona D, Tonanzi T, Mazzanti C, Didona B. Simvastatin-associated dermatomyositis. *Dermatol Ther*. 2017;30(4).
23. Fauchais A-L, Iba Ba J, Maurage P, Kyndt X, Bataille D, Hachulla E, et al. Polymyosites induites ou associées aux traitements hypolipémiantes ? *Rev Médecine Interne*. 2004;25(4):294-8.
24. Folzenlogen D. A Case of Atorvastatin Combined Toxic Myopathy and Inflammatory Myositis: *JCR J Clin Rheumatol*. 2001;7(5):340-5.
25. Gupta S, Blaivas M, Ike RW, Crofford LJ. Polymyositis Evolving after Rhabdomyolysis Associated with HMG-CoA Reductase Inhibitors: A Report of Two Cases. *JCR J Clin Rheumatol*. 2001;7(5):332-5.
26. Gutiérrez E, Faraji M, Pacheco L. Weak Knees: A Case of Atorvastatin-induced Dermatomyositis. *Cureus*. 2020;12(3).
27. Hill C, Zeitz C, Kirkham B. Dermatomyositis with lung involvement in a patient treated with simvastatin. *Aust N Z J Med*. 1995;25(6):745-6.
28. Inhoff O, Peitsch WK, Paredes BE, Goerdts S, Goebeler M. Simvastatin-induced amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2009;161(1):206-8.
29. Kanth R, Shah MS, Flores RM. Statin-Associated Polymyositis Following Omeprazole Treatment. *Clin Med Res*. 2013;11(2):91-5.



30. Komai E, Takemoto M, Yokote K. Atorvastatin-induced dermatomyositis in a 47-year-old woman with Sjögren's syndrome. *Acta Cardiol.* 2015;70(3):373.
31. Noël B, Cerottini J-P, Panizzon RG. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Am J Med.* 2001;110(8):670-1.
32. Oztas M, Ugurlu S, Aydin O. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Rheumatol Int.* 2017;37(7):1217-9.
33. Protić D, Baltić S, Stupar N, Pavlov-Dolijanović S, Mugoša S, Todorović Z. A case of myositis with immunological background associated with statin use. *Open Med.* 2014;9(5):619-24.
34. Rasch A, Schimmer M, Sander CA. Simvastatin-induzierte Dermatomyositis. *Hautarzt.* 2009;60(6):489-93.
35. Riesco-Eizaguirre G, Arpa-Gutiérrez FJ, Gutiérrez M, Toribio E. Polimiositis grave durante el tratamiento con simvastatina. *Rev Neurol.* 2003;37(10):934-6.
36. Rodriguez-Garcia JL, Serrano M. Lovastatin-associated dermatomyositis. *Postgrad Med J.* 1996;72(853):694-694.
37. Sailler L, Pereira C, Bagheri A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Arlet P, et al. Increased exposure to statins in patients developing chronic muscle diseases: a 2-year retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2007;67(5):614-9.
38. Spiro J, Butts M. Atorvastatin-Induced Dermatomyositis: Resolution With Change in Statin? *JCR J Clin Rheumatol.* 2018;24(7):406-9.
39. Takagi A, Shiiro Y. Pravastatin-associated polymyositis, a case report. *Rinsho Shinkeigaku.* 2004;44(1):25-7.
40. Thual N, Penven K, Chevallier J-M, Dompormartin A, Leroy D. Dermatomyosite induite par la fluvastatine. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2005;132(12):996-9.
41. Vasconcelos OM, Campbell WW. Dermatomyositis-like syndrome and HMG-CoA reductase inhibitor (statin) intake. *Muscle Nerve.* 2004;30(6):803-7.
42. Watad A, Soriano A, Vaknine H, Shoenfeld Y, Amital H. Immune Mediated Myopathy following Long-Term Statin Therapy. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2015;17(2):128-9.
43. Zaraa IR, Labbene I, Mrabet D, Zribi H, Chelly I, Zitouna M, et al. Simvastatin-induced dermatomyositis in a 50-year-old man. *Case Rep.* 2011;2011.
44. Zuech P, Pauwels C, Duthoit C, Méry L, Somogyi A, Louboutin A, et al. Dermatomyosite induite par la pravastatine. *Rev Médecine Interne.* 2005;26(11):897-902.
45. 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;76(12):1955-64.
46. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(2):194-200.
47. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2757-66.
48. Bae SS, Oganessian B, Golub I, Charles-Schoeman C. Statin use in patients with non-HMGCR idiopathic inflammatory myopathies: A retrospective study. *Clin Cardiol.* 2020;43(7):732-42.
49. Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther.* 2012;135(1):54-70.
50. Sereda D, Werth VP. Improvement in Dermatomyositis Rash Associated With the Use of Antiestrogen Medication. *Arch Dermatol.* 2006;142(1).

51. de Souza FHC, da Silva CA, Yamakami LYS, dos Santos V, Bonfá E, Shinjo SK. Reduced ovarian reserve in patients with adult polymyositis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(10):1795-9.
52. de Souza FHC, Shinjo SK, Yamakami LYS, Viana VST, Baracat EC, Bonfá E, et al. Reduction of ovarian reserve in adult patients with dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):44-9.
53. Yudell M, Roberts D, DeSalle R, Tishkoff S. Taking race out of human genetics. *Science*. 2016;351(6273):564-5.
54. Turrin M. Polymyositis, Dermatomyositis, and Statins: A Review. *Clin Manag Issues*. 2018;12(1):89-102.
55. Riebeling-Navarro C, Nava A. Pathogenesis of the idiopathic inflammatory myopathies. *Reumatol Clin*. 2009;5 Suppl 3:6-8.
56. Visconti MJ, Bashyam AM, Jorizzo JL. Statin-induced dermatomyositis for the practicing dermatologist: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2020;59(3):383-7.
57. Mendez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(2):112-25.
58. Catoggio LJ, Soriano ER, Rosa JE. Tratamiento y pronóstico. *Reumatol Clínica*. 2009;5:35-9.

## ANEXO 1. Modelo de la hoja de recogida de datos

Número	
--------	--

Publicación	Primer autor	
	Año	
	País	
	Origen	

Paciente	Sexo	<input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Otro/No especificado
	Edad	
	Etnia	
	Hipotiroidismo	
	HTA	
	Diabetes	
	Enfermedad renal	
	Gota	
	Vitamina D baja	
	Ejercicio físico intenso	
	Cáncer	
	Otra comorbilidad	
	Observaciones	

Medicación	Estatina 1	
	Estatina 2	
	Indicación estatina	
	Dosis 1 (mg)	
	Dosis 2 (mg)	
	Duración estatina 1	
	Duración estatina 2	
	Num_med	
	Medicamentos concomitantes	
	Observaciones	

**Figura A1.** Primera página del modelo de recogida de datos

<b>Reacción adversa autoinmune</b>	<b>Reacción adversa autoinmune</b>				
	<b>Clínica</b>	<b>Neuromuscular</b>			
		<b>Dermatológica</b>			
		<b>Otra</b>			
	<b>Enzimas</b>		CK (U/L)	LDH (U/L)	Otras
	<b>Biopsia</b>	<b>Muscular</b>			
		<b>Piel</b>			
	<b>Electromiografía</b>				
	<b>Resonancia magnética</b>				
	<b>Autoanticuerpos</b>	<b>Positivos</b>			
		<b>Negativos</b>			
	<b>Otras pruebas</b>				
	<b>Latencia</b>				
	<b>Tratamiento</b>				
	<b>Desenlace</b>				
	<b>Periodo recuperación</b>				
<b>Recaída</b>					
<b>Observaciones</b>					

**Figura A2.** Segunda página del modelo de recogida de datos

## ANEXO 2. Definición de las variables analizadas

**Tabla A2. Definición de las variables analizadas (1/2)**

Variable	Tipo de variable	Valores
PUBLICACIÓN		
<b>Año</b>	Cualitativa, politómica	-
<b>País</b>	Cualitativa, politómica	-
<b>Continente</b>	Cualitativa, politómica	1) América del Norte; 2) América del Sur; 3) Asia; 4) Europa; 5) Oceanía; 6) África
PACIENTE		
<b>Sexo</b>	Cualitativa, politómica	1) Femenino; 2) Masculino
<b>Edad (años)</b>	Cuantitativa, discreta	-
<b>Rangos de edad</b>	Cualitativa, politómica	-
<b>Raza</b>	Cualitativa, politómica	1) Negra; 2) Blanca; 3) Asiática
Comorbilidad		
<b>Número de comorbilidades</b>	Cuantitativa, discreta	-
<b>Hipertensión arterial</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Diabetes</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Hipotiroidismo</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Gota</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Vitamina D baja</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Enfermedad renal</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Otra(s) comorbilidad(es)</b>	Cualitativa, politómica	-
<b>Cribado de cáncer</b>	Cualitativa, politómica	1) Positivo; 2) Negativo; 3) No realizado
<b>Consumo de alcohol</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Consumo de tabaco</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
MEDICACIÓN		
<b>Estatina al inicio de la miopatía</b>	Cualitativa, politómica	1) Atorvastatina; 2) Simvastatina; 3) Pravastatina; 4) Fluvastatina; 5) Rosuvastatina; 6) Lovastatina
<b>Indicación</b>	Cualitativa, dicotómica	1) Prevención primaria; 2) Prevención secundaria
<b>Dosis (mg)</b>	Cuantitativa, continua	-
	Cuantitativa, discreta	5; 10; 20; 40; 80
<b>Duración (meses)</b>	Cuantitativa, continua	-
<b>Otra estatina (tratamiento previo)</b>	Cualitativa, politómica	1) Atorvastatina; 2) Simvastatina; 3) Pravastatina; 4) Fluvastatina; 5) Rosuvastatina; 6) Lovastatina; 7) Cerivastatina
<b>Medicamentos concomitantes</b>	Cualitativa, politómica	-
<b>Número de concomitantes</b>	Cuantitativa, discreta	-
REACCIÓN ADVERSA		
<b>Tipo de miopatía</b>	Cualitativa, dicotómica	1) DM; 2) PM
<b>Periodo de latencia (años)</b>	Cuantitativa, continua	-
Clínica muscular		
<b>Debilidad muscular</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Debilidad proximal</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Debilidad en el cuello</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Mialgia</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
Clínica dermatológica		
<b>Eritema</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Eritema heliotropo</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Signos ungueales</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Manifestaciones de Gottron</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no

(continúa)

**Tabla A2.** Definición de las variables analizadas (2/2)

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Valores</b>
Otras manifestaciones		
<b>Disfagia</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Síntomas constitucionales</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Artralgia</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Fatiga o astenia</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Disnea</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Fibrosis pulmonar</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Disfonía</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Otras manifestaciones</b>	Cualitativa, politómica	-
Enzimas		
<b>Valor máximo de CK (U/L)</b>	Cuantitativa, continua	-
<b>LDH (U/L)</b>	Cuantitativa, continua	-
<b>Aldolasa (U/L)</b>	Cuantitativa, continua	-
Autoanticuerpos		
<b>ANA</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Positivos</b>	Cualitativa, politómica	-
<b>Negativos</b>	Cualitativa, politómica	-
Biopsia muscular		
<b>Infiltrado inflamatorio</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Necrosis</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Sobreexpresión de HLA-I/CMH-I</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
Biopsia de piel		
<b>Infiltrado inflamatorio</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Necrosis</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Electromiografía</b>	Cualitativa, dicotómica	1) Normal; 2) Patrón miopático
<b>Resonancia magnética</b>	Cualitativa, politómica	-
TRATAMIENTO DE LA RAM		
Terapia inmunosupresora		
<b>Línea de tratamiento</b>	Cualitativa, politómica	1) 1ª línea; 2) 2ª línea ± 1ª línea; 3) 3ª línea ± 1ª o 2ª línea
<b>Fármacos utilizados</b>	Cualitativa, politómica	-
Resultados del tratamiento		
<b>Desenlace</b>	Cualitativa, politómica	1) Recuperado; 2) En recuperación; 3) No recuperado; 4) Muerte relacionada con la RAM
<b>Periodo de recuperación (meses)</b>	Cuantitativa, continua	-
<b>Recaída tras el tratamiento</b>	Cualitativa, dicotómica	Sí, no
<b>Tiempo de seguimiento (años)</b>	Cuantitativa, continua	-

**ANA:** anticuerpos antinucleares. **CK:** creatina quinasa. **CMH:** complejo mayor de histocompatibilidad. **HLA:** antígenos leucocitarios humanos.

**LDH:** lactato deshidrogenasa. **RAM:** reacción adversa autoinmune.

### ANEXO 3. Autoanticuerpos en las miopatías autoinmunes

**Tabla A3.** Características clínicas y grupos de autoanticuerpos específicos de fenotipos en las miopatías autoinmunes (adaptada de Selva-O'Callaghan A et al 2018)

AUTOANTICUERPOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ÓRGANO IMPLICADO Y GRAVEDAD		
		Músculo	Piel	Pulmón
<b>DERMATOMIOSITIS</b>				
Mi2	Implicación muscular leve a moderada con erupción cutánea clásica	Moderada	Moderada	Ninguna
NXP2	Implicación muscular leve a moderada con mialgia, erupción cutánea clásica, calcinosis, debilidad extensor distal y edema, y disfagia; riesgo de cáncer aumentado	Moderada	Moderada	Ninguna
TIF1	Fuerte asociación con cáncer; implicación muscular leve con marcada implicación cutánea, ocasionalmente puede presentarse como dermatomiositis clínicamente amiopática	Leve	Moderada	Ninguna
SAE	Afectación muscular leve a moderada con erupción cutánea clásica	Leve	Moderada	Ninguna
MDA5	Erupción cutánea grave sin implicación muscular (dermatomiositis hipomiopática o amiopática) y ocasionalmente formas letales de enfermedad intersticial pulmonar rápidamente progresiva	Ninguna o leve	Grave	Grave
De dermatomiositis, negativo	Implicación muscular leve a moderada con erupción cutánea clásica	Leve	Moderada	Desc.
<b>MIOPATÍA NECROTIZANTE AUTOINMUNE (MNAI)</b>				
HMGCR	Afectación muscular grave exclusiva	Grave	Ninguna	Ninguna
SRP	Afectación muscular grave, disfagia, y 20% de pacientes con afectación pulmonar sin lesiones de piel	Grave	Ninguna	Leve
MNAI negativo	Fuerte asociación con cáncer	Desc.	Ninguna	Desc.
<b>MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN</b>				
	Pacientes mayores (>50 años) con importante implicación distal y de cuádriceps; progresión lenta y resistente al tratamiento	Grave	Ninguna	ninguna
<b>MIOSITIS DE SUPERPOSICIÓN</b>				
<b>Síndrome antisintetasa</b>				
Jo1	Implicación muscular leve a moderada con progresiva implicación pulmonar y posible erupción cutánea dermatomiositis (~50% pacientes); otras manifestaciones cutáneas características (ej. manos de mecánico, Síndrome de Raynaud)	Moderada	Leve	Moderada
PL7	Síntomas similares a miositis con anti-Jo1 positivos con implicación pulmonar más grave	Moderada	Grave	Leve
PL12	Implicación pulmonar grave con debilidad muscular leve	Leve	Leve	Grave
Pm/Scl	Miositis leve y características de esclerodermia con debilidad muscular, enfermedad pulmonar intersticial e implicación de la piel	Leve	Leve	Leve
Ku	Implicación muscular leve y enfermedad pulmonar intersticial	Leve	Leve	Leve
U1RNP	Miositis, esclerodermia y características de lupus eritematoso sistémico; glomerulonefritis	Leve	Leve	Leve
<b>POLIMIOSITIS</b>				
	Diagnóstico de exclusión; características clínicas heterogéneas	Desc.	Desc.	Desc.

**Desc.:** desconocido. **HMGCR:** 3-hidroxi 3-metil glutaril coenzima A reductasa. **Jo1:** histidil tRNA sintetasa. **MDA5:** gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma. **Mi-2:** enzima de remodelación de cromatina. **NXP2:** proteína de matriz nuclear 2. **PL12:** alanil tRNA sintetasa. **PL7:** treonil tRNA sintetasa. **Pm/Scl:** antígenos EXOSC9 y EXOSC10 anti-polimiositis-escleromiositis. **SAE:** enzima activadora modificadora pequeña de tipo ubiquitina. **SRP:** partícula de reconocimiento de señales. **TIF1:** factor intermedio de transcripción 1. **U1RNP:** ribonucleoproteína U1.

## ANEXO 4. Sintaxis utilizada en SPSS

```
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.
AUTORECODE VARIABLES=SEXO ETNIA2
HIPOTIROIDISMO HTA ENFERMEDADRENAL ESTATINA1
RAM2
  /INTO SEXO2 ETNIA2recod TIROIDISMO2 HTA2
ENFRENAL2 ESTATINA1recod RAM2recod
/PRINT.
```

```
AUTORECODE VARIABLES=INDICACION
/INTO IT2
/PRINT.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*SEXO2.
VARIABLE LABELS SEXO2 'Sexo pacientes'.
```

```
*TIROIDISMO2.
VARIABLE LABELS TIROIDISMO2 'Hipotiroidismo'.
VALUE LABELS TIROIDISMO2
  1 'No consta'
  2 'No'
  3 'Sí'.
*HTA2.
VARIABLE LABELS HTA2 'HTA'.
VALUE LABELS HTA2
  1 'No consta'
  2 'Sí'.
*ENFRENAL2.
VALUE LABELS ENFRENAL2
  1 'No consta'
  2 'No'.
```

```
*RAM2recod.
VARIABLE LABELS RAM2recod 'Miopatía, tipo'.
*IT2.
VARIABLE LABELS IT2 'IT '.
VALUE LABELS IT2
  1 'Desconocida'
  2 'Prevención primaria'
  3 'Prevención secundaria'.
EXECUTE.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*DOSIS1.
VARIABLE LABELS DOSIS1 'Dosis 1 estatina'.
*DURAC_MESES.
VARIABLE LABELS DURAC_MESES 'Duración (meses)'.
*RAM2.
VARIABLE LABELS RAM2 'RAM2'.
VALUE LABELS RAM2
  'DM' 'Dermatomiositis'
  'PM' 'Polimiositis'.
*CK2.
VARIABLE LABELS CK2 'CK2'.
VALUE LABELS CK2.
*LDH2.
VARIABLE LABELS LDH2 'LDH2'.
*ALDOLASA2.
VARIABLE LABELS ALDOLASA2 'ALDOLASA2'.
FORMATS ALDOLASA2(F18.1).
*LATENCIA_MESES.
VARIABLE LABELS LATENCIA_MESES 'LATENCIA
(meses)'.
EXECUTE.
```

```
RECODE EDAD (Lowest thru 50=1) (51 thru 60=2) (61 thru
70=3) (71 thru 80=4) (81 thru Highest=5)
  INTO Rangos1_EDAD.
VARIABLE LABELS Rangos1_EDAD 'Rangos 1 de edad'.
EXECUTE.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*Rangos1_EDAD.
FORMATS Rangos1_EDAD(F8.0).
VALUE LABELS Rangos1_EDAD
  1 '<=50'
  2 '51-60'
  3 '61-70'
  4 '71-80'
  5 '>80'.
EXECUTE.
```

```
RECODE EDAD (Lowest thru 65=1) (66 thru Highest=2)
  INTO Rangos2_EDAD.
VARIABLE LABELS Rangos2_EDAD 'Rangos 2 de edad'.
EXECUTE.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*Rangos2_EDAD.
FORMATS Rangos2_EDAD(F8.0).
VALUE LABELS Rangos2_EDAD
  1 '<=65'
  2 '>65'.
EXECUTE.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*CONTINENTE.
VARIABLE LABELS CONTINENTE 'CONTINENTE'.
VALUE LABELS CONTINENTE
  1 'América del norte'
  2 'América del sur'
  3 'Asia'
  4 'Europa'
  5 'Oceanía'.
  6 'África'
EXECUTE.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*ETNIA2recod.
VALUE LABELS ETNIA2recod
  1 'Desconocido'
  2 'Asiático'
  3 'Blanco'
  4 'Negro'.
EXECUTE.
```

```
RECODE EDAD (Lowest thru 50=1) (51 thru 65=2) (66 thru
Highest=3) INTO Rango3_EDAD.
VARIABLE LABELS Rango3_EDAD 'Rango 3 edad'.
EXECUTE.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*Rango3_EDAD.
FORMATS Rango3_EDAD(F8.0).
VALUE LABELS Rango3_EDAD
  1 '<=50'
  2 '51-65'
  3 '>65'.
EXECUTE.
```

```
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.
* Definir propiedades de variables.
*añosDURACION.
VARIABLE LABELS añosDURACION 'añosDURACIÓN'.
EXECUTE.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*NUM_COMORBILIDADES.
VARIABLE LEVEL NUM_COMORBILIDADES(SCALE).
VARIABLE LABELS NUM_COMORBILIDADES
  'numCOMORBILIDAD'.
EXECUTE.
```



```
* Definir propiedades de variables.
*añosLATENCIA.
VARIABLE LABELS añosLATENCIA 'añosLATENCIA'.
FORMATS añosLATENCIA(F21.2).
EXECUTE.
```

```
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.
* Definir propiedades de variables.
*DESENLACE2.
VARIABLE LABELS DESENLACE2 'Desenlace pacientes'.
VALUE LABELS DESENLACE2
  1 'Recuperado o en recuperación'
  2 'No recuperado'.
EXECUTE.
```

```
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.
AUTORECODE VARIABLES=HLAIMHCI
  /INTO CMH1_HLA1
  /PRINT.
```

```
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.
* Definir propiedades de variables.
*DESENLACE3.
VARIABLE LABELS DESENLACE3 'DESENLACE3
pacientes'.
VALUE LABELS DESENLACE3
  1 'Recuperado o en recuperación'
  2 'No recuperado'
  3 'Muerte relacionada con la miositis'.
EXECUTE.
```

```
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.
AUTORECODE VARIABLES=HLAIMHCI
  /INTO CMH1_HLA1
  /PRINT.
```

```
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.
AUTORECODE VARIABLES=PRIMERA_LÍNEA
SEGUNDA_LÍNEA TERCERA_LÍNEA
  /INTO LINEA1_recod LINEA2_recod LINEA3_RECOD
  /PRINT.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*Rangos1_EDAD.
VARIABLE LEVEL Rangos1_EDAD(ORDINAL).
*Rango3_EDAD.
VARIABLE LEVEL Rango3_EDAD(ORDINAL).
EXECUTE.
```

```
RECODE numTipoTTO (1=1) (2=2) (3=3) (4 thru Highest=4)
(ELSE=SYSMIS) INTO TIPOS_TTO.
VARIABLE LABELS TIPOS_TTO 'Nº tipos TTO'.
EXECUTE.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*TIPOS_TTO.
FORMATS TIPOS_TTO(F8.0).
VALUE LABELS TIPOS_TTO
  1 '1'
  2 '2'
  3 '3'
  4 '>=4'.
EXECUTE.
```

```
RECODE numTipoTTO (1=1) (2=2) (3=2) (4 thru Highest=2)
(ELSE=SYSMIS) INTO TIPOS2_TTO.
VARIABLE LABELS TIPOS2_TTO 'Nº 2 tipos TTO'.
EXECUTE.
```

```
* Definir propiedades de variables.
*TIPOS2_TTO.
FORMATS TIPOS2_TTO(F8.0).
VALUE LABELS TIPOS2_TTO
  1 'Monoterapia'
  2 'Politerapia'.
EXECUTE.
```

```
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.
* Definir propiedades de variables.
*DOSIS1num.
VARIABLE LEVEL DOSIS1num(SCALE).
VARIABLE LABELS DOSIS1num 'DOSIS1num'.
EXECUTE.
```

## ANEXO 5. Tablas con la relación de los casos analizados

**Tabla A5.1.** Relación de casos analizados. Características sociodemográficas y tratamiento recibido hasta el evento (1/3)

Id.	Publicación	Sexo/edad/raza	Comorbilidades	Cribado Ca	Tóxicos	Indicación estatina	Estatina, dosis, duración [2ªestatina]	Medicamentos concomitantes
1	Schalke, 1992	F/66/-	-	Neg.	-	-	Pravastatina, 10 mg, 5 meses.	-
2	Khattak, 1994	M/50/-	-	Neg.	-	-	Simvastatina, 28 meses.	-
3	Hill, 1995	F/76/-	-	-	-	Primaria	Simvastatina, 10 mg, 18 meses.	-
4	Rodríguez-García, 1996	F/63/-	-	Neg.	-	Primaria	Lovastatina, 20 mg, 29 meses.	-
5	Noël, 2001	M/44/-	-	Neg.	-	Primaria	Atorvastatina, 10 mg, 12 meses.	-
6	Vasconcelos, 2004	M/68/N	Gota. Enfermedad leve arterias coronarias. ERGE, Cirugía de cataratas, Anisocoria.	Neg.	-	Secundaria	Pravastatina, 40 mg, [Simvastatina]	-
7	Thual, 2005	M/76/-	Arritmia, Adenoma prostático.	Neg.	-	Primaria	Fluvastatina, 20 mg.	Fluindiona, Espironolactona, Digoxina, Alfuzosina
8	Zuech, 2005	F/69/-	HTA. Síndrome depresivo.	Neg.	-	Primaria	Pravastatina, 24 meses.	Urapidil, Sotalol, Valsartan, Paroxetina, Alprazolam
9	Sailler (caso 01), 2008	F/61/-	-	Neg.	-	-	Atorvastatina, 7 meses.	-
10	Sailler (caso 02), 2008	F/72/-	-	Neg.	-	-	Atorvastatina, 48 meses.	-
11	Sailler (caso 03), 2008	F/85/-	-	Neg.	-	-	Simvastatina, 72 meses [Pravastatina]	-
12	Sailler (caso 04), 2008	F/74/-	-	Neg.	-	-	Simvastatina, 36 meses.	-
13	Sailler (caso 05), 2008	F/74/-	-	Neg.	-	-	Pravastatina, 3 meses.	-
14	Sailler (caso 06), 2008	F/79/-	-	Neg.	-	-	Simvastatina, 60 meses.	-
15	Sailler (caso 07), 2008	F/84/-	-	Neg.	-	-	Pravastatina, 32 meses.	-
16	Inhoff, 2009	F/70/-	-	Neg.	-	Primaria	Simvastatina.	-
17	Rasch, 2009	F/71/B	Hipotiroidismo. Lumbalgia crónica.	Neg.	-	Primaria	Simvastatina, 40 mg, 72 meses.	Levotiroxina
18	Zaraa, 2011	M/50/-	Diabetes.	Neg.	-	Primaria	Simvastatina, 60 meses.	Metformina, Glibenclamida
19	Cannon, 2012	M/55/B	HTA. Glucemia basal alterada, Migrañas.	-	-	Primaria	Atorvastatina, 40 mg, 120 meses.	Amlodipino, Venlafaxina, Aspirina
20	Komai, 2015	F/47/A	Síndrome de Sjögren.	-	-	Primaria	Atorvastatina, 5 mg, 2 meses.	Prednisolona

**A:** raza asiática. **ACV:** accidente cerebrovascular. **B:** raza blanca. **Ca.:** cáncer. **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **ERGE:** enfermedad por reflujo gastroesofágico. **F:** sexo femenino. **HTA:** hipertensión arterial. **IAM:** infarto agudo de miocardio. **M:** sexo masculino. **N:** raza negra. **Neg.:** negativo. **SCACEST:** síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

**Tabla A5.1.** Relación de casos analizados. Características sociodemográficas y tratamiento recibido hasta el evento (2/3)

<b>Id.</b>	<b>Publicación</b>	<b>Sexo/edad/raza</b>	<b>Comorbilidades</b>	<b>Cribado Ca</b>	<b>Tóxicos</b>	<b>Indicación estatina</b>	<b>Estatina, dosis, duración [2ªestatina]</b>	<b>Medicamentos concomitantes</b>
21	Chemello, 2017	M/69/ -	HTA. Diabetes. EPOC.	Neg.	Tabaco.	Primaria	Simvastatina, 20 mg, 0,3 meses.	-
22	Fania, 2017	F/72/B	-	Neg.	-	Primaria	Simvastatina, 20 mg, 3 meses.	-
23	Oztas, 2017	M/49/ -	IAM.	Neg.	-	Secundaria	Atorvastatina, 10 mg, 2 meses.	Prasugrel, Enoxaparina, Diltiazem
24	Borges (caso 01), 2018	F/75/N	Hipotiroidismo.	Neg.	-	-	Simvastatina, 20 mg, 2 meses.	Levotiroxina
25	Borges (caso 02), 2018	M/78/B	-	Neg.	-	-	Simvastatina, 20 mg, 2 meses.	Atenolol, Amlodipino, Omeprazol, Isosorbida, Aspirina
26	Borges (caso 03), 2018	F/52/B	Hipotiroidismo.	Neg.	-	-	Simvastatina, 20 mg, 4 meses.	Levotiroxina, Omeprazol
27	Borges (caso 04), 2018	M/47/N	HTA.	Neg.	-	-	Simvastatina, 20 mg, 3 meses.	Aspirina, Atenolol, Enalapril, Hidroclorotiazida, Clopidogrel
28	Spiro, 2018	F/55/ -	Diabetes. Bypass coronario 3 vasos.	Neg.	-	Secundaria	Atorvastatina, 80 mg, [Pravastatina]	-
29	Gutiérrez, 2020	M/49/B	Diabetes.	Neg.	-	Primaria	Atorvastatina, 5 meses.	Semaglutida
30	Giordano, 1997	M/42/ -	IAM.	Neg.	-	Secundaria	Simvastatina, 20 mg, 3 meses.	Aspirina, Atenolol
31	Folzenlogen, 2001	M/76/ -	Enfermedad coronaria, ACV. Poliposis colónica benigna, Quiste renal, Hipertrofia de próstata, Artritis, Litiasis biliar.	Neg.	Alcohol. Tabaco.	Secundaria	Atorvastatina, 20 mg.	Aspirina, Atenolol, Vitamina E, Acido fólico
32	Gupta (caso 01), 2001	M/55/ -	HTA. Artritis reumatoide seropositiva.	-	-	Primaria	Atorvastatina, 10 mg, 0,23 meses [Cervastatina]	Lisinopril
33	Gupta (caso 02), 2001	M/69/ -	HTA. Gota.	-	-	Primaria	Atorvastatina, 10 mg, 0,23 meses [Simvastatina]	Metoprolol
34	Riesco-Eizaguirre, 2003	M/75/ -	Diabetes. Hígado graso, Litiasis renal, Granulomas hepáticos.	Neg.	-	Primaria	Simvastatina, 20 mg, 6 meses.	-
35	Fauchais (caso 01), 2004	F/56/ -	-	Neg.	-	-	Simvastatina.	-
36	Fauchais (caso 03), 2004	F/54/ -	-	Neg.	-	-	Atorvastatina.	-
37	Fauchais (caso 04), 2004	F/78/ -	-	Neg.	-	-	Fluvastatina.	-
38	Fauchais (caso 05), 2004	M/68/ -	-	Neg.	-	-	Fluvastatina, [Pravastatina]	-
39	Takagi, 2004	M/69/ -	-	-	-	Primaria	Pravastatina, 10 mg, 0,5 meses [Atorvastatina]	-
40	Sailler (caso 08), 2008	F/80/ -	-	Neg.	-	-	Pravastatina, 14 meses [Fluvastatina]	-
41	Sailler (caso 09), 2008	F/70/ -	-	Neg.	-	-	Pravastatina, 36 meses.	-

**A:** raza asiática. **ACV:** accidente cerebrovascular. **B:** raza blanca. **Ca.:** cáncer. **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **ERGE:** enfermedad por reflujo gastroesofágico. **F:** sexo femenino. **HTA:** hipertensión arterial. **IAM:** infarto agudo de miocardio. **M:** sexo masculino. **N:** raza negra. **Neg.:** negativo. **SCACEST:** síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

**Tabla A5.1.** Relación de casos analizados. Características sociodemográficas y tratamiento recibido hasta el evento (3/3)

<b>Id.</b>	<b>Publicación</b>	<b>Sexo/edad/raza</b>	<b>Comorbilidades</b>	<b>Cribado Ca</b>	<b>Tóxicos</b>	<b>Indicación estatina</b>	<b>Estatina, dosis, duración [2ªestatina]</b>	<b>Medicamentos concomitantes</b>
42	Sailler (caso 10), 2008	F/60/-	-	Neg.	-	-	Pravastatina, 42 meses [Atorvastatina; Simvastatina]	-
43	Kanth, 2013	M/59/-	SCACEST. ERGE, Esofagitis péptica.	Neg.	-	Secundaria	Atorvastatina, 20 mg, 64 meses.	Gemfibrozilo, Omeprazol, Amlodipino, Nitrato, Aspirina, Metoprolol
44	Protić, 2014	F/67/-	HTA. Vitamina D baja. Enfermedad isquémica cardiaca. Blefaroespasmó.	Neg.	-	Secundaria	Atorvastatina, 20 mg.	Ramipril, Bisoprolol, Aspirina, Pentaeritritol tetranitrato, Toxina botulínica
45	Wu (caso 10), 2014	F/56/-	-	-	-	-	Atorvastatina, 10 mg.	Nortriptilina, Omeprazol
46	Wu (caso 11), 2014	F/77/-	-	-	-	-	Atorvastatina, 40 mg, 297 meses [Atorvastatina]	Ezetimiba
47	Wu (caso 12), 2014	F/58/-	-	-	-	-	Atorvastatina, 60 meses.	-
48	Wu (caso 13), 2014	M/59/-	-	-	-	-	Atorvastatina, 10 mg, 54 meses.	-
49	Wu (caso 15), 2014	F/71/-	-	-	-	-	Rosuvastatina, 19 meses.	-
50	Wu (caso 16), 2014	M/55/-	-	-	-	-	Atorvastatina, 1 meses.	-
51	Wu (caso 17), 2014	F/47/-	-	-	-	-	Rosuvastatina, 10 mg, 44 meses.	Omeprazol
52	Wu (caso 26), 2014	M/72/-	-	-	-	-	Atorvastatina, 0,23 meses.	Amlodipino
53	Watad, 2015	F/71/-	HTA.	Neg.	-	Primaria	Atorvastatina, 20 mg, 60 meses.	Atenolol
54	Borges (caso 05), 2018	M/71/N	-	Neg.	-	-	Simvastatina, 20 mg, 48 meses.	-
55	Borges (caso 06), 2018	F/66/N	HTA. Diabetes.	Neg.	-	-	Simvastatina, 20 mg, 2 meses.	Aspirina, Amlodipino, Atenolol, Hidroclorotiazida, Metformina
56	Borges (caso 09), 2018	F/55/N	-	Neg.	-	-	Simvastatina, 20 mg, 0,07 meses.	-

**A:** raza asiática. **ACV:** accidente cerebrovascular. **B:** raza blanca. **Ca.:** cáncer. **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **ERGE:** enfermedad por reflujo gastroesofágico. **F:** sexo femenino. **HTA:** hipertensión arterial. **IAM:** infarto agudo de miocardio. **M:** sexo masculino. **N:** raza negra. **Neg.:** negativo. **SCACEST:** síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

**Tabla A5.2.** Relación de casos analizados. Características del evento reportado y del tratamiento recibido (1/5)

Id.	RAM	Cuadro clínico	Enzimas CK/LDH/Aldol.	Biopsia muscular (M) y/o de piel (P)	EMG	RM	AutoAc	Latencia	TTO	Desenlace
1	DM	Debilidad proximal subaguda severa EESS. Lesiones eritemato-bullosas en cara, cuello, pecho, espalda y brazos.	4000/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio endomisial y perimisial. LT CD3+, CD4+. Macrófagos. C5b9, ICAM1, CMH-II. <b>P:</b> No infiltrado eosinófilos (para descartar alergia).	P	-	-	5 meses	CE	Recuperación. No recaída.
2	DM	Debilidad proximal. Eritema cara, codos. Telangiectasias ungueales. Pápulas Gottron.	1045/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado linfocítico parcheado y degeneración de fibras.	P	-	ANA	6 meses	PRED	Recuperación. 5 meses.
3	DM	Debilidad proximal. Eritema en tronco, EESS, EEII. Edema subcutáneo proximal en EE. Disnea. Fibrosis pulmonar.	1246/ - / -	<b>M:</b> i) Pre-mortem. No diagnóstica. Atrofia no específica en fibras tipo II. Cambios vacuolares. ii) Post-mortem. Colecciones linfocíticas focales. Atrofia.	-	-	ANA	17,5 meses	CE; CFM	Fallecimiento por afectación pulmonar en el contexto de la RAM.
4	DM	Debilidad proximal EEII=EESS. Eritema heliotropo. Eritema periungueal con telangiectasias. Pápulas Gottron. Disfagia.	- / - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio perivascular crónico. Destrucción fibras. Fagocitosis. <b>P:</b> Infiltrado inflamatorio crónico y cambios degenerativos vacuolares, en dermis papilar.	P	-	-	24 meses	PRED	Recuperación. 12 meses.
5	DM	Paresia severa proximal. Eritema heliotropo. Lesiones necróticas oreja izda. Telangiectasias periungueales. Pápulas Gottron. Disfagia. Disfonía.	2000/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio perivascular LT CD4+. Necrosis severa. <b>P:</b> Apoptosis y liquenificación basal.	-	-	ANA	12 meses	-	Recuperación. No recaída.
6	DM	Debilidad proximal EEII=EESS. Eritema con edema, eccema e hiperpigmentación con tronco, brazos y espalda. Disfagia. Malestar general. Pérdida de peso.	2354/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular focal. Macrófagos. Algunos eosinófilos. Fagocitosis. Regeneración. Necrosis. <b>P:</b> Perivascularitis crónica.	P	-	-	-	PRED VO; METILPRED IV	Recuperación. 1,38 meses.
7	DM	Debilidad proximal severa EEII=EESS. Mialgia. Disfagia. Disfonía.	500/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico perivascular moderado. Condensación nuclear en periferia. Degeneración. <b>P:</b> Infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular con mucina.	N	-	-	1 meses	-	Recuperación. 1 meses. No recaída.
8	DM	Debilidad proximal EESS>EEII. Eritema cara, cuello, codos y manos. Signo "v" en tronco. Lesiones orales erosivas. Mialgia.	6246/652/ -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio perivascular. LT. Macrófagos. <b>P:</b> Infiltrado inflamatorio perivascular. Atrofia. Necrosis. Degeneración vacuolar. IF cuerpos redondos dérmicos papilares y banda lúpica con C3 e IgM.	P	-	-	24 meses	CE CUT; HCQ; CQ	Recuperación. 3 meses. No recaída.

**Aldol.:** aldolasa. **ANA:** anticuerpos antinucleares. **AutoAc:** autoanticuerpo. **AZA:** azatioprina. **C3:** producto de activación del complemento tipo 3. **C5b9:** producto de activación del complemento tipo 5b9. **CE:** corticoesteroide. **CFM:** ciclofosfamida. **CK:** creatina quinasa. **CMH:** complejo mayor de histocompatibilidad. **CQ:** cloroquina. **CSP:** ciclosporina. **CUT:** vía cutánea. **DM:** dermatomiositis. **EE:** extremidades. **EEII:** extremidades inferiores. **EESS:** extremidades superiores. **EMG:** electromiografía. **FR:** factor reumatoideo. **HCQ:** hidroxicloroquina. **HLA:** antígeno leucocitario humano. **ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular tipo 1. **IF:** inmunofluorescencia. **IGIV:** inmunoglobulina intravenosa. **IgM:** inmunoglobulina M. **IV:** vía intravenosa. **Jo-1:** anticuerpo anti-histidil-ARNt. **LDH:** lactato deshidrogenasa. **LT:** linfocito T. **MAC:** complejo de ataque de membrana. **METILPRED:** metilprednisona. **Mi-2:** enzima de remodelación de cromatina. **MTX:** metotrexato. **N:** normal. **P:** patológica. **PE:** vía parenteral. **PM:** polimiositis. **PRED:** prednisona. **RAM:** reacción adversa medicamentosa. **RM:** resonancia magnética. **RTX:** rituximab. **SSA:** antígeno a relacionado con el síndrome de Sjögren. **T1:** secuencia ponderada en T1. **TACRO:** tacrolimus. **TTO:** tratamiento. **VO:** vía oral.

**Tabla A5.2.** Relación de casos analizados. Características del evento reportado y del tratamiento recibido (2/5)

<b>Id.</b>	<b>RAM</b>	<b>Cuadro clínico</b>	<b>Enzimas CK/LDH/Aldol.</b>	<b>Biopsia muscular (M) y/o de piel (P)</b>	<b>EMG</b>	<b>RM</b>	<b>AutoAc</b>	<b>Latencia</b>	<b>TTO</b>	<b>Desenlace</b>
9	DM	Debilidad proximal. Eritema heliotropo. Raynaud. Disfagia.	288/ - / -	<b>M:</b> Hialinosis atrófica fibras endomisiales. HLA-I.	P	-	-	7 meses	CE; IGIV	-
10	DM	Debilidad proximal. Signo de Gottron. Mialgia.	4200/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular. Necrosis. Atrofia. HLA-I.	N	-	ANA	48 meses	CE; IGIV; AZA	-
11	DM	Eritema y prurito en cuero cabelludo. Piel palmas de las manos agrietada. Disnea. Artralgia.	239/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio linfocitario. Atrofia. HLA-I.	P	-	ANA	72 meses	CE	-
12	DM	Eritema heliotropo. Edema periorbitario. Signo de Gottron. Mialgia.	- / - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular. Fibrosis. HLA-I.	P	-	ANA	36 meses	CE	-
13	DM	Eritema heliotropo. Eritema lecho ungueal. Pérdida de peso.	4400/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular. Necrosis. Atrofia. HLA-I.	N	-	-	3 meses	-	-
14	DM	Debilidad proximal EEII. Disfagia.	1869/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular. Atrofia. HLA-I.	P	-	-	60 meses	CE	-
15	DM	Debilidad proximal. Eritema digital escamoso. Mialgia. Disfagia.	712/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular. Necrosis. Atrofia. HLA-I.	P	-	ANA	32 meses	CE; AZA; MTX; HCQ	-
16	DM	Eritema pruriginoso en cara, cuello, pecho y brazos. Pápulas Gottron.	- / - / -	<b>P:</b> Degeneración vacuolar basal. Atrofia epidermis. Depósitos dérmicos mucina.	N	-	-	-	HCQ	Recuperación. 5 meses. No recaída.
17	DM	Debilidad proximal EESS y dificultad elevar párpado superior. Eritema cejas y glabella. Zonas induradas blanquecinas y telangiectasia en espalda. Telangiectasias ungueales. Pápulas Gottron. Astenia.	1262/347/ -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio perivascular. LT CD4+. Necrosis. CMH-I. <b>P:</b> Infiltrado inflamatorio mixto perivascular. Acantosis epidérmica. Degeneración vacuolar. Membrana basal ensanchada.	P	-	ANA; Mi-2	66 meses	CE CUT; PRED; AZA; MTX	Recuperación. 0,92 meses.
18	DM	Debilidad proximal EEII=EESS. Eritema heliotropo, escote y codos. Edema palpebral. Telangiectasias ungueales. Pápulas de Gottron. Artralgia.	714/500/ -	<b>P:</b> Degeneración vacuolar basal. Atrofia epidermis. Depósitos dérmicos mucina.	N	-	ANA	57 meses	PRED; CQ	Recuperación. 1 meses.
19	DM	Debilidad en dorsiflexión pantorrilla izquierda en contexto bultoma por rhabdomiolisis. Eritema heliotropo, cara, pecho, cuello, manos, cuero cabelludo, oreja, ceja y pliegue nasolabial. Pápulas Gottron.	11900/ - / -	<b>P:</b> Patológica.	-	-	-	120 meses	CE CUT; PRED	Todavía con clínica.
20	DM	Eritema cuello, espalda y EESS. Mialgia.	612/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio perifascicular. LT. Irregularidad moderada fibras. <b>P:</b> Infiltrado inflamatorio perivascular.	-	-	ANA	2 meses	PRED; TACRO	Recuperación. 1 meses.

**Aldol.:** aldolasa. **ANA:** anticuerpos antinucleares. **AutoAc:** autoanticuerpo. **AZA:** azatioprina. **C3:** producto de activación del complemento tipo 3. **C5b9:** producto de activación del complemento tipo 5b9. **CE:** corticoesteroide. **CFM:** ciclofosfamida. **CK:** creatina quinasa. **CMH:** complejo mayor de histocompatibilidad. **CQ:** cloroquina. **CSP:** ciclosporina. **CUT:** vía cutánea. **DM:** dermatomiositis. **EE:** extremidades. **EEII:** extremidades inferiores. **EESS:** extremidades superiores. **EMG:** electromiografía. **FR:** factor reumatoideo. **HCQ:** hidroxilcloroquina. **HLA:** antígeno leucocitario humano. **ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular tipo 1. **IF:** inmunofluorescencia. **IGIV:** inmunoglobulina intravenosa. **IgM:** inmunoglobulina M. **IV:** vía intravenosa. **Jo-1:** anticuerpo anti-histidil-ARNt. **LDH:** lactato deshidrogenasa. **LT:** linfocito T. **MAC:** complejo de ataque de membrana. **METILPRED:** metilprednisona. **Mi-2:** enzima de remodelación de cromatina. **MTX:** metotrexato. **N:** normal. **P:** patológica. **PE:** vía parenteral. **PM:** polimiositis. **PRED:** prednisona. **RAM:** reacción adversa medicamentosa. **RM:** resonancia magnética. **RTX:** rituximab. **SSA:** antígeno a relacionado con el síndrome de Sjögren. **T1:** secuencia ponderada en T1. **TACRO:** tacrolimus. **TTO:** tratamiento. **VO:** vía oral.

**Tabla A5.2.** Relación de casos analizados. Características del evento reportado y del tratamiento recibido (3/5)

Id.	RAM	Cuadro clínico	Enzimas CK/LDH/Aldol.	Biopsia muscular (M) y/o de piel (P)	EMG	RM	AutoAc	Latencia	TTO	Desenlace
21	DM	Debilidad proximal EEII=EESS. Eritema heliotropo, espalda y pecho (evol. a úlceras tras TTO 2 meses). Telangiectasias ungueales. Pápulas Gottron. Disfagia.	617/ - / -	M: No concluyente. P: Degeneración vasculopática membrana basal. Infiltrado eosinófilo. Vasculitis leucocitoclástica.	-	Infiltración grasa parcheada y edema muscular.	-	0,1 meses	PRED; METILPRED	Fallecimiento por neumonía por aspiración en el contexto de la RAM.
22	DM	Debilidad proximal EEII>EESS. Eritema heliotropo, mejillas, región frontal. Signo "v" en pecho. Pápulas Gottron. Astenia. Disnea.	285/425/ -	P: Degeneración vacuolar basal. Atrofia epidermis. Depósitos intersticiales mucina.	P	-	ANA	-	PRED	Recuperación. 8 meses.
23	DM	Debilidad proximal EEII=EESS. Eritema cara y cuello. Pápulas Gottron.	2850/ - / -	P: Dermatitis con degeneración hidrópica basal.	P	-	-	2 meses	PRED	Recuperación. 0,98 meses.
24	DM	Debilidad EESS I/V y EEII II/V. Eritema heliotropo y/o Gottron. Sínt. constitucionales.	7449/ - / -	-	P	-	-	2 meses	METILPRED PE; CE VO; MTX	Recuperación. 24 meses. No recaída.
25	DM	Debilidad EESS IV/V y EEII III/V. Eritema heliotropo y/o Gottron. Disfagia. Sínt. constitucionales.	2990/ - / -	-	P	-	-	2 meses	CE VO; AZA; MTX	Recuperación. 12 meses. No recaída.
26	DM	Debilidad proximal EEII=EESS IV/V. Eritema heliotropo y/o Gottron. Sínt. constitucionales.	1280/ - / -	-	P	-	-	4 meses	CE VO; AZA; MTX	Recuperación. 24 meses. Sí recaída.
27	DM	Debilidad proximal EEII=EESS IV/V. Eritema heliotropo y/o Gottron.	20424/ - / -	-	P	-	-	3 meses	CE VO; AZA ; MTX	Recuperación. 12 meses. Sí recaída.
28	DM	Debilidad proximal EEII=EESS. Eritema heliotropo, cara y EESS fotodistribuido. Pápulas Gottron.	207/ - 13,8	P: Dermatitis de interfase vacuolar.	-	Áreas multifocales miositis ambos muslos; miositis mano derecha.	ANA; Mi-2	3 meses	PRED	Recuperación. 9 meses. No recaída.
29	DM	Debilidad proximal EEII=EESS III/V. Debilidad axial. Eritema heliotropo. Placas eritematosas EE, tronco, espalda y cara. Pápulas Gottron. Disfagia.	6000/ - / -	M: Compatible con miopatía necrotizante	P	T1. Realce muscular difuso bilateral, edema tisular, hebras de grasa.	-	5 meses	CE CUT; PRED VO; CE PE; IGIV; RTX	Todavía con clínica.
30	PM	Debilidad proximal severa. Mialgia. Artralgia.	503/51824,2	M: Infiltrado inflamatorio. LT CD45+. Macrófagos CD68+. Perivascular con MAC y C5b9. Endomysial CD8+. Necrosis y fragmentación. Variabilidad tamaño fibras.	P	-	-	2,5 meses	METILPRED	Recuperación. 0,23 meses. No recaída.
31	PM	Debilidad proximal EEII y distal EESS. Disfagia.	9870/ - 135,7	M: Fibras pequeñas tipo I y II. Variabilidad tamaño fibras.	-	-	ANA; Ku	-	PRED; MTX	Recuperación. 1,84 meses. No recaída.

**Aldol.:** aldolasa. **ANA:** anticuerpos antinucleares. **AutoAc:** autoanticuerpo. **AZA:** azatioprina. **C3:** producto de activación del complemento tipo 3. **C5b9:** producto de activación del complemento tipo 5b9. **CE:** corticoesteroide. **CFM:** ciclofosfamida. **CK:** creatina quinasa. **CMH:** complejo mayor de histocompatibilidad. **CQ:** cloroquina. **CSP:** ciclosporina. **CUT:** vía cutánea. **DM:** dermatomiositis. **EE:** extremidades. **EEII:** extremidades inferiores. **EESS:** extremidades superiores. **EMG:** electromiografía. **FR:** factor reumatoideo. **HCQ:** hidroxicloroquina. **HLA:** antígeno leucocitario humano. **ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular tipo 1. **IF:** inmunofluorescencia. **IGIV:** inmunoglobulina intravenosa. **IgM:** inmunoglobulina M. **IV:** vía intravenosa. **Jo-1:** anticuerpo anti-histidil-ARNt. **LDH:** lactato deshidrogenasa. **LT:** linfocito T. **MAC:** complejo de ataque de membrana. **METILPRED:** metilprednisona. **Mi-2:** enzima de remodelación de cromatina. **MTX:** metotrexato. **N:** normal. **P:** patológica. **PE:** vía parenteral. **PM:** polimiositis. **PRED:** prednisona. **RAM:** reacción adversa medicamentosa. **RM:** resonancia magnética. **RTX:** rituximab. **SSA:** antígeno a relacionado con el síndrome de Sjögren. **T1:** secuencia ponderada en T1. **TACRO:** tacrolimus. **TTO:** tratamiento. **VO:** vía oral.

**Tabla A5.2.** Relación de casos analizados. Características del evento reportado y del tratamiento recibido (4/5)

<b>Id.</b>	<b>RAM</b>	<b>Cuadro clínico</b>	<b>Enzimas CK/LDH/Aldol.</b>	<b>Biopsia muscular (M) y/o de piel (P)</b>	<b>EMG</b>	<b>RM</b>	<b>AutoAc</b>	<b>Latencia</b>	<b>TTO</b>	<b>Desenlace</b>
32	PM	Debilidad proximal EESS 3/5 y EEII 2/5. Mialgia. Disfagia. Disnea.	14611/ - 355	<b>M:</b> i) Infiltrado inflamatorio linfocítico intersticial y perivascular. Macrófagos. Regeneración. Degeneración. Vacuolización. ii) Regeneración y degeneración.	P	-	FR; Jo-1	0,23 meses	METILPRED PE; AZA	Recuperación. 3 meses. Sí recaída.
33	PM	Debilidad proximal EEII=EESS 4/5. Mialgia.	1203/ - 12	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular y endomisial focal. Degeneración. Regeneración.	-	Aumento de señal en grácil y semimembranoso, compatible con miositis.	-	0,23 meses	CE VO; MTX	Recuperación. 4 meses. Sí recaída.
34	PM	Proximal progresiva EEII=EESS. Disfagia.	6010/140651	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio linfocitario perimisial y perivascular. Miofagocitosis. Variabilidad tamaño fibras. Necrosis.	P	-	ANA	4 meses	CE	Recuperación. 4 meses. No recaída.
35	PM	Debilidad proximal.	925/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio endomisial. LT. HLA-I expresión difusa. Atrofia fibras tipo II.	N	Normal.	ANA; SSA	2 meses	PRED	Recuperación. No recaída.
36	PM	Debilidad proximal. Edema esclerodermiforme en manos.	7400/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio. LT. Lesión fibras tipo II. Necrosis.	N	Miositis.	-	4 meses	CORT PE; PRED VO; MTX	Recuperación. No recaída.
37	PM	Debilidad proximal. Raynaud. Artralgia. Fibrosis pulmonar.	1417/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio. LT. Lesión fibras tipo II. Necrosis.	N	No realizada.	ANA; Jo-1	4 meses	PRED VO; IGIV	Recuperación. Sí recaída.
38	PM	Debilidad proximal. Fibrosis pulmonar.	2517/ - / -	<b>M:</b> No concluyente.	N	Miositis.	ANA; Jo-1	7 meses	CE PE; CE VO; CFM	Recuperación. No recaída.
39	PM	Debilidad distal EESS, proximal EEII y EESS>EEII. Mialgia. Artralgia.	943/ - / -	-	P	-	ANA; Jo-1	0,5 meses	PRED	Recuperación.
40	PM	Debilidad proximal.	355/ - / -	-	N	-	-	14 meses	CE; AZA; MTX; HCQ	-
41	PM	Debilidad axial. Astenia.	1869/ - / -	<b>M:</b> Necrosis. Atrofia. HLA-I.	P	-	-	36 meses	CE	-
42	PM	Debilidad axial severa.	424/ - / -	-	P	-	ANA	42 meses	IGIV; AZA; MTX	-
43	PM	Debilidad proximal EEII>EESS. Mialgia. Disfagia.	10553/ - / -	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio perivascular y perimisial. LT CD3+, CD8+. Macrófagos. Regeneración. Necrosis. CMH-I.	-	Hiperintensidad bilateral en musculatura posterior muslos, compatible con miopatía inflamatoria.	-	60 meses	PRED VO; MTX; IGIV	Recuperación. 5,52 meses.

**Aldol.:** aldolasa. **ANA:** anticuerpos antinucleares. **AutoAc:** autoanticuerpo. **AZA:** azatioprina. **C3:** producto de activación del complemento tipo 3. **C5b9:** producto de activación del complemento tipo 5b9. **CE:** corticoesteroide. **CFM:** ciclofosfamida. **CK:** creatina quinasa. **CMH:** complejo mayor de histocompatibilidad. **CQ:** cloroquina. **CSP:** ciclosporina. **CUT:** vía cutánea. **DM:** dermatomiositis. **EE:** extremidades. **EEII:** extremidades inferiores. **EESS:** extremidades superiores. **EMG:** electromiografía. **FR:** factor reumatoideo. **HCQ:** hidroxiquina. **HLA:** antígeno leucocitario humano. **ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular tipo 1. **IF:** inmunofluorescencia. **IGIV:** inmunoglobulina intravenosa. **IgM:** inmunoglobulina M. **IV:** vía intravenosa. **Jo-1:** anticuerpo anti-histidil-ARNt. **LDH:** lactato deshidrogenasa. **LT:** linfocito T. **MAC:** complejo de ataque de membrana. **METILPRED:** metilprednisona. **Mi-2:** enzima de remodelación de cromatina. **MTX:** metotrexato. **N:** normal. **P:** patológica. **PE:** vía parenteral. **PM:** polimiositis. **PRED:** prednisona. **RAM:** reacción adversa medicamentosa. **RM:** resonancia magnética. **RTX:** rituximab. **SSA:** antígeno a relacionado con el síndrome de Sjögren. **T1:** secuencia ponderada en T1. **TACRO:** tacrolimus. **TTO:** tratamiento. **VO:** vía oral.



**Tabla A5.2.** Relación de casos analizados. Características del evento reportado y del tratamiento recibido (5/5)

<b>Id.</b>	<b>RAM</b>	<b>Cuadro clínico</b>	<b>Enzimas</b> CK/LDH/Aldol.	<b>Biopsia muscular (M) y/o de piel (P)</b>	<b>EMG</b>	<b>RM</b>	<b>AutoAc</b>	<b>Latencia</b>	<b>TTO</b>	<b>Desenlace</b>
44	PM	Debilidad proximal y extensores cuello.	7820/2200/-	-	P	-	ANA	-	METILPRED PE; MTX	Mejoría significativa hasta fallecimiento IAM tras 2 meses desde la RAM.
45	PM	Debilidad.	946/-/-	<b>M:</b> Patológica con inflamación	P	-	-	-	PRED; METILPRED; MTX; AZA; IGIV	Mejoría significativa. Sí recaída.
46	PM	Debilidad 4/5.	704/-/-	<b>M:</b> Patológica con inflamación	P	-	-	300 meses	PRED; IGIV	Mejoría significativa. Sí recaída.
47	PM	Debilidad.	7000/-/-	<b>M:</b> Patológica con inflamación	P	-	-	55 meses	PRED; MTX	Mejoría significativa.
48	PM	Debilidad.	8200/-/-	<b>M:</b> Patológica con inflamación	P	-	-	54 meses	PRED; MTX	Mejoría significativa.
49	PM	Debilidad 4/5.	974/-/-	<b>M:</b> Patológica con inflamación	P	-	-	12 meses	PRED; MTX	Mejoría significativa. No recaída.
50	PM	Debilidad 4+/5.	1187/-/-	<b>M:</b> Patológica con inflamación	P	-	-	-	PRED	Mejoría significativa. No recaída.
51	PM	Debilidad 4/5.	1656/-/-	<b>M:</b> Patológica con inflamación	P	-	-	-	MTX	Mejoría significativa. Sí recaída.
52	PM	Debilidad 4/5.	6000/-/-	<b>M:</b> Patológica con inflamación	P	-	-	-	PRED; MTX	Mejoría significativa. No recaída.
53	PM	Debilidad proximal simétrica EEII=EESS 3/5. Mialgia. Perdida de peso.	4000/-/-	<b>M:</b> Infiltrado inflamatorio endomysial y perivascular focal. Necrosis.	P	-	ANA	60 meses	PRED; MTX	Recuperación. No recaída.
54	PM	Debilidad EEII IV/V (EESS V/V). Raynaud. Disfagia. Sínt. constitucionales.	5000/-/-	<b>M:</b> Miopatía inflamatoria.	P	-	-	48 meses	METILPRED PE; CE VO; AZA; MTX; CSP; IGIV; RTX	Recuperación. Fallecimiento complicaciones infecciosas pulmonares por linfoma tras 6 años desde la RAM.
55	PM	Debilidad proximal EEII=EESS III/V. Disfagia. Sínt. constitucionales.	3087/-/-	<b>M:</b> Miopatía inflamatoria.	P	-	-	2 meses	IGIV; METILPRED PE; CE VO; MTX	Recuperación. 12 meses. No recaída.
56	PM	Debilidad proximal EEII=EESS IV/V.	126000/-/-	<b>M:</b> Miopatía inflamatoria.	P	-	-	0,07 meses	METILPRED PE; CE VO; MTX	Recuperación. 7 meses. No recaída.

**Aldol.:** aldolasa. **ANA:** anticuerpos antinucleares. **AutoAc:** autoanticuerpo. **AZA:** azatioprina. **C3:** producto de activación del complemento tipo 3. **C5b9:** producto de activación del complemento tipo 5b9. **CE:** corticoesteroide. **CFM:** ciclofosfamida. **CK:** creatina quinasa. **CMH:** complejo mayor de histocompatibilidad. **CQ:** cloroquina. **CSP:** ciclosporina. **CUT:** vía cutánea. **DM:** dermatomiositis. **EE:** extremidades. **EEII:** extremidades inferiores. **EESS:** extremidades superiores. **EMG:** electromiografía. **FR:** factor reumatoideo. **HCQ:** hidroxiquina. **HLA:** antígeno leucocitario humano. **ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular tipo 1. **IF:** inmunofluorescencia. **IGIV:** inmunoglobulina intravenosa. **IgM:** inmunoglobulina M. **IV:** vía intravenosa. **Jo-1:** anticuerpo anti-histidil-ARNt. **LDH:** lactato deshidrogenasa. **LT:** linfocito T. **MAC:** complejo de ataque de membrana. **METILPRED:** metilprednisona. **Mi-2:** enzima de remodelación de cromatina. **MTX:** metotrexato. **N:** normal. **P:** patológica. **PE:** vía parenteral. **PM:** polimiositis. **PRED:** prednisona. **RAM:** reacción adversa medicamentosa. **RM:** resonancia magnética. **RTX:** rituximab. **SSA:** antígeno a relacionado con el síndrome de Sjögren. **T1:** secuencia ponderada en T1. **TACRO:** tacrolimus. **TTO:** tratamiento. **VO:** vía oral.