



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
DERMATOMIOSITIS CLÍNICAMENTE AMIOPÁTICA:
A PROPÓSITO DE UN CASO**

Autor: Alejandra Arenas Martínez-Armero

Fecha: 17.05.2019

Tutor: Jesús Llorente Gutiérrez

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS.....	6
3. RESULTADOS Y CONCLUSIÓN.....	7
3.1 Epidemiología.....	7
3.2 Etiología.....	7
3.3 Clasificación de las MII.....	8
3.4 Signos y síntomas.....	10
3.5 Exploraciones complementarias.....	13
3.6 Tratamiento.....	16
4. CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

La dermatomiositis es una enfermedad poco frecuente del tejido conjuntivo, incluida en el grupo de miopatías inflamatorias idiopáticas que afectan al músculo esquelético y a la piel, en cuya etiología pueden estar relacionados diferentes factores y se mantienen durante largos períodos de tiempo o bien de forma permanente.

Recientemente se ha descrito un nuevo subtipo llamado “dermatomiositis amiopática”, caracterizado por no presentar debilidad muscular proximal durante al menos seis meses, sin embargo, las manifestaciones cutáneas son indistinguibles de la dermatomiositis clásica.

Este nuevo subtipo de dermatomiositis suele estar asociado a enfermedad pulmonar intersticial con insuficiencia respiratoria, lo que conlleva un mal pronóstico; sin embargo, estudios realizados nos llevan a pensar que esta nueva forma de dermatomiositis no suele estar asociada a neoplasia.

Siguen sin definirse los criterios que deben regir su diagnóstico, aunque existen unos puntos clave como la detección de anticuerpos antinucleares, entre ellos el anti-CADM-140. El tratamiento de esta enfermedad sigue siendo controvertido, no obstante, se coincide en el uso de corticoides como la prednisona e inmunosupresores.

1. INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso clínico de una mujer de 44 años que acude a consulta por disnea y lesiones cutáneas.

1.1 Antecedentes personales

- No hábitos tóxicos
- No RAM
- Varias reacciones cutáneas que se creen debidas a alimentos pero las pruebas de alergia son negativas
- Dermatitis atópica
- Psoriasis en tratamiento con corticoides tópicos
- Vista en consulta de neumología hace dos años por una tos postinfecciosa
- No hay antecedentes familiares de patología pulmonar o reumática autoinmune

1.2 Anamnesis

Hace un mes, la paciente ingresa en el servicio de Neumología en el Hospital Universitario de La Paz (HULP) por disnea de mínimo esfuerzo de unas dos semanas de evolución, tos leve, y sin fiebre. En planta se realizan pruebas y se observan infiltrados pulmonares bibasales con escasa leucocitosis y una PCR de 9,4mg/L.

Se le diagnosticó neumonía atípica y se le trató con los siguientes principios activos: amoxicilina-clavulánico, claritromicina y corticoides, presentando una mejoría clínica a los 3-4 días por lo que se realiza una pauta descendente de corticoides; sin embargo, tras el alta, comienza con cianosis en los tres primeros dedos de ambas manos, sin dolor y con un empeoramiento de la disnea progresiva. Además, la paciente menciona que desde hace un mes nota la aparición de lesiones enrojecidas alrededor de los ojos y la cara inflamada.

Pruebas destacables realizadas en HULP:

- PCR 9,4mg/L
- Leve leucocitosis

- TC (tomograma computerizado): múltiples opacidades alveolares parcheadas en ambos campos pulmonares de probable etiología inflamatoria/infecciosa en evolución
- PFR (prueba de función respiratoria): FVC 66%; FEV1 69%
- ANA y ANCA negativos
- Virus gripe y VRS negativos
- VIH negativo
- ECG normal

En la exploración física realizada en el HULP, se observó cianosis distal y se sospechó del fenómeno de Raynaud. Se realizó una capilaroscopia en ambas manos y los hallazgos no mostraban ningún patrón característico y podían ser compatibles con la normalidad.

1.3 Exploración física

Cuando llega al Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) se le realiza una exploración física y se detecta lo siguiente:

- Eritema violáceo con edema periorbicular, en especial alrededor del ojo izquierdo
- Eritema facial en región frontal, malar afectando a pliegues nasales
- Eritema en escote
- Crepitantes secos bibasales
- Auscultación rítmica y sin soplo
- No presenta tumefacción articular
- Cianosis distal, en cuatro dedos de la mano derecha y en tres de la mano izquierda

1.4 Pruebas complementarias

1. Se le realiza una analítica al ingreso y se obtienen los siguientes resultados:

- Hemograma: normal
- Estudio de coagulación: normal
- Determinaciones bioquímicas en suero/plasma
 - CPK 192 U/L (34 - 145)
 - LDH 411 U/L (120 - 246)
 - GPT (ALT) 22 (10 - 49)
 - GOT (AST) 35 U/L (<37)
- Determinaciones específicas de proteínas
 - Proteína C reactiva 16.1 mg/L
- Inmunología
 - Anticuerpos antinucleares: positivo. Patrón: citoplasmático granular fino AC20
Título 1/320 (Positivo >1/160)
- Estudio inmunología por InmunoBlot
 - Ac. Anti Jo 1 negativo
 - Ac. Anti PL-7 negativo
 - Ac. Anti PL-12 negativo
 - Ac. Anti EJ y OJ negativo
 - Ac. Anti Ro-52 negativo
 - Ac. Anti Mi-2 α y Mi-2 β negativos
 - Ac. Anti Ku negativo
 - Ac. Anti SRP negativo
 - Ac. Anti PM/SCL100 negativo

2. Ecocardiograma: dentro de los límites normales
3. Espirometría: FVC 59%; FEV1 65%; FEV1/FVC 93%
4. Tacar torácico al ingreso: en el parénquima pulmonar se aprecian opacidades parcheadas de atenuación en vidrio deslustrado de predominio periférico y en campos pulmonares medios e inferiores.
5. Fibrobroncoscopia: ambos árboles bronquiales se observan sin lesiones ni otras alteraciones. Se hace una biopsia transbronquial y según el diagnóstico anatomopatológico, se observa el parénquima pulmonar con presencia de patrón tipo neumonía organizada.
6. Hemocultivo: negativo
7. Tacar torácico (12 días después del ingreso): continua la afectación parcheada en vidrio delustrado, con predominio en campos inferiores y con empeoramiento radiológico mostrando mayor afectación basal bilateral.
8. Tac abdomino-pélvico como cribado de neoplasias y resonancia magnética abdominal
 - Hígado de tamaño y morfología normales
 - Páncreas de tamaño normal
 - Bazo y riñones sin alteraciones significativas
 - Infiltrados pulmonares en ambas bases que ya son visibles en el scanner

1.5 Diagnóstico

La paciente presenta enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva con insuficiencia respiratoria aguda y, según el diagnóstico anatomopatológico, con patrón de neumonía organizada. Todo esto, está asociado a una dermatomiositis clínicamente amiofática.

1.6 Evolución médica

La paciente presenta una insuficiencia respiratoria en el contexto de un proceso sistémico autoinmune con afectación pulmonar y cutánea. Se le prescribe un tratamiento inicial de tres bolos IV de metilprednisolona de 250mg y posteriormente metilprednisolona 70mg v.o en el desayuno y levofloxacino 500mg/24hrs IV durante 10 días.

En el contexto de la enfermedad pulmonar rápidamente progresiva, y además del tratamiento ya indicado, se le realiza un tratamiento politerápico que incluye tacrolimus 2.5mg/12hrs v.o que posteriormente se sube a 5,5mg/24hrs, hemoperfusión con polimixina B dos días consecutivos y siete sesiones de plasmaféresis. Tras cada sesión se le administra inmunoglobulinas humanas inespecíficas siguiendo una pauta de 400mg/kg. Posteriormente ciclofosfamida 500mg IV y Rituximab 500mg IV (en total 1g a la semana).

Se le realiza una profilaxis antibiótica con trimetoprim-sulfametoxazol 160/800mg v.o tras la introducción de la ciclofosfamida.

Se toman medidas preventivas para evitar osteoporosis, con calcio y vitamina D y bifosfonatos.

Se inicia profilaxis con HBPM (heparinas de bajo peso molecular) para evitar enfermedades tromboembólicas.

Dado el riesgo de infección, se mantiene a la paciente ingresada con restricciones de visitas.

Durante todo el ingreso se ha puesto en marcha el protocolo de trasplante pulmonar, ya que se barajaba esta posibilidad.

Tras todo este proceso, la paciente presenta mejoría clínica de las lesiones cutáneas y de la afectación pulmonar, saliendo del estado de insuficiencia respiratoria y también con un descenso del título de anticuerpos monitorizados.

Se decide el alta hospitalaria con oxígeno domiciliario.

Un mes después del alta, la paciente se encuentra clínicamente muy bien, ya que no tiene disnea ni tos. Además, en los controles realizados, no se han hallado datos de miopatía. Se decide una bajada progresiva de corticoides, misma pauta de tacrolimus (5,5mg/24hrs v.o) y ciclofosfamida 500mg IV quincenal hasta completar 3 meses.

1.7 Tratamiento al alta

- Metilprednisolona 60mg/día v.o
- Tacrolimus cap 1mg- 3 cap. oral (1h antes del desayuno)
- Tacrolimus cap 1mg-2.5 cap. oral (1h antes de la cena)
- Rituximab 500 mg (10mg/ml) 2 sol.IV (en total 1g a la semana)
- Ciclofosfamida 500mg vial IV quincenal 3 meses
- Trimetoprim- sulfametoxazol comp 160/800mg (Lunes, Miércoles y Viernes)
- Omeprazol 20mg 1comp/día
- Calcifediol 266µg 1cap/mes
- Calcio carbonato comp 1250mg/día (500mg Ca)
- Insulina 100 UI/ml 3ml 1inyec. sc
- Recomendación de alimentación saludable y realizar ejercicio en la medida de lo posible

1.8 Servicios implicados

- Servicio de Neumología: ha realizado las pruebas de función respiratoria, ha gestionado la evaluación de trasplante pulmonar y ha realizado la solicitud de oxígeno domiciliario.
- Servicio de Nefrología: ha realizado tanto hemoperfusión de polimixina B como la plasmaféresis con todos los controles necesarios asociados. Estos tratamientos han sido imprescindibles para la mejoría de la paciente. Antes y después de cada sesión de plasmaféresis se han determinado los títulos de anticuerpos.
- Servicio de Endocrinología: ha evaluado el estado nutricional de la paciente y ha realizado el ajuste de insulina y de alimentación.
- Servicio de Farmacia: se ha responsabilizado de la elaboración de la plasmaféresis en CFLV (campana de flujo laminar vertical), se ha encargado de la conciliación de la medicación de la paciente, ha validado todas las prescripciones garantizando la utilización racional de los medicamentos, así como facilitado cualquier información farmacoterapéutica relacionada con el tratamiento de la paciente durante su ingreso.

2. OBJETIVOS

Una vez expuesto el caso clínico hablaremos de la enfermedad en sí, comparando la bibliografía actual con las pruebas realizadas a la paciente en el hospital y los resultados obtenidos. El objetivo de este trabajo es exponer y revisar las principales características de la entidad y aquellas que nos permitan hacer un diagnóstico diferencial con otros subtipos de miopatías.

Revisaremos la relación de este subtipo con la afectación pulmonar y la posible relación con la neoplasia, ya que la asociación del cáncer con la forma clásica de la dermatomiositis constituye un factor de mal pronóstico. Comprobaremos si el tratamiento aplicado a la

paciente consiguió mejorar la sintomatología y poder así continuar con su seguimiento a nivel ambulatorio.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La dermatomiositis (DM) es una enfermedad inflamatoria de base autoinmune, poco frecuente, del tejido conectivo que afecta principalmente al músculo y a la piel^(3, 6).

Está incluida dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), que son un grupo heterogéneo de enfermedades del músculo. Se caracterizan por la aparición progresiva de debilidad muscular proximal e inflamación asociada a manifestaciones cutáneas características^(1, 2, 3,4).

Dentro de las MII destacan tres entidades: la dermatomiositis, la polimiositis y la miositis por cuerpos de inclusión⁽⁵⁾. Cada una de ellas tiene características clínicas e histopatológicas diferentes, que permiten llegar a un diagnóstico específico en la mayoría de los casos⁽⁷⁾.

Tabla 1. Características de las miopatías inflamatorias más frecuentes.

Tipo	Dermatomiositis	Polimiositis	Miositis por cuerpos de inclusión
Población afectada	Niños y adultos	Adultos	Hombres > 50 años
Distribución de la debilidad muscular	Proximal	Proximal	Proximal y distal
Puede ser asimétrica			
Lesiones cutáneas típicas	Gottron y heliotropo		
Asociación con cáncer	15%	5%	
Respuesta a esteroides	Buena	Buena	Pobre
Historia familiar	No	No	Posible
Hallazgos histológicos	Depósito vascular y perimisial de LT CD4, LB y complemento	Depósito endomisial de LT CD4 y CD8, sobre-expresión de MHC clase I	Vacuolas y cuerpos de inclusión

Las MII, en especial la polimiositis y la dermatomiositis, se consideran enfermedades sistémicas debido a que no sólo afectan al músculo y piel produciendo manifestaciones musculares y cutáneas, sino que también pueden afectar a otros órganos internos como el pulmón. Además, la dermatomiositis está asociada a procesos neoplásicos y hay que tenerlo en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico^(4, 5).

3.1 EPIDEMIOLOGÍA

La DM se encuentra dentro de las enfermedades raras, ya que tiene una incidencia bastante baja. Según varios estudios epidemiológicos, se establece una incidencia del 0,1-1 por 100.000 habitantes y año⁽⁸⁾.

Es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación de 2:1. Además, estas enfermedades pueden aparecer a cualquier edad, aunque son más frecuentes en niños entre los 5 y 15 años o en adultos entre los 40 y 60 años^(6,10).

3.2 ETIOLOGÍA

Actualmente, la etiología de la dermatomiositis sigue siendo desconocida. Los factores que pueden influir son muy diversos y no son concluyentes⁽¹⁷⁾.

Se han postulado algunas teorías sobre la acción de agentes físicos, químicos o infecciosos que actúan en un individuo predispuesto genéticamente, dando como resultado una respuesta autoinmunitaria ⁽⁴⁾.

3.3 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Conforme se ha ido avanzando a lo largo del tiempo en el área de la salud, se han ido cambiando y actualizando las formas de clasificación de las MII ⁽¹⁾.

En 1975, Bohan y Peter establecieron unos criterios que permitieron una clasificación, desde el punto de vista clínico y un diagnóstico de dermatomiositis. La clasificación original de miopatías de estos dos autores podemos verla en la siguiente tabla ^(1,3):

Grupo I	Polimiositis primaria idiopática
Grupo II	Dermatomiositis primaria idiopática
Grupo III	Miopatía asociada a neoplasia
Grupo IV	Miopatía de la infancia
Grupo V	Miopatía asociada a enfermedad del tejido conectivo

Tabla 2. Clasificación original de las MII, por Bohan y Peter ^(1,3)

Los criterios de diagnóstico de la DM que establecieron Bohan y Peter son los siguientes ^(1,3):

- Progresiva debilidad muscular proximal simétrica
- Aumento de la concentración de enzimas musculares
- Alteraciones en el electromiograma
- Biopsia muscular con evidencia de miopatía
- Lesiones cutáneas características

En esta clasificación original de las DM no se incluía el subtipo de dermatomiositis amiopática (DMA), por lo que si un paciente sólo tenía lesiones cutáneas sin signos de debilidad muscular y con niveles de enzimas musculares normales, no se consideraba que tuviese DM. Esto cambió en 1991 gracias a que Euwer y Sontheimer la incluyesen como subtipo ⁽³⁾.

Por tanto, se subdividió en dos grupos: DM clásica y DM clínicamente amiopática (DMCA), de acuerdo con la presencia o ausencia de sintomatología muscular, respectivamente. A su vez, el concepto de DMCA incluye la DM amiopática y la DM hipomiopática ^(1,3).

- DM amiopática o sine miositis representa entre el 2% y el 18% de los casos de DM ^(1,2). No existen criterios claros para definirla y sigue siendo motivo de interés y bastante controvertida debido a que, en algunos pacientes, se detecta miositis tiempo después del diagnóstico inicial de DMA pero, por lo general, se caracteriza por lesiones cutáneas específicas de la DM, confirmadas histológicamente y se diferencia con la forma clásica en la ausencia de debilidad muscular proximal durante un espacio de tiempo inicial mínimo de 6 meses y con enzimas musculares normales ^(3,8).
- DM hipomiopática se caracteriza por una afectación muscular subclínica, ya que posee una cierta elevación de los niveles de enzimas musculares y/o las pruebas del electromiograma y la biopsia muscular muestran cierto grado de inflamación. Muchos autores consideran este subtipo como una DM premiopática ⁽³⁾.

La clasificación actual de MII comprende un abanico que va desde la dermatomiositis amiofática, con manifestaciones cutáneas exclusivamente, hasta la polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión con afectación exclusiva del músculo sin lesiones cutáneas ⁽³⁾.

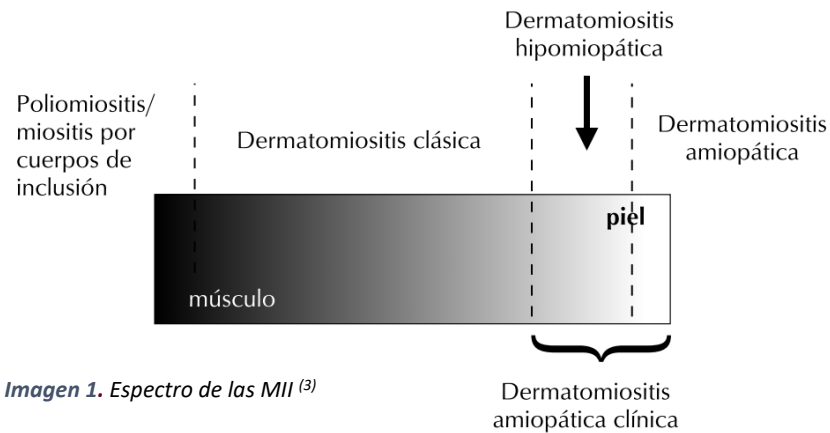


Imagen 1. Espectro de las MII ⁽³⁾

CLASIFICACIÓN REVISADA DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

DERMATOMIOSITIS (DM)

- De inicio adulto
 - DM clásica
 - DM clásica con tumores malignos
 - DM clásica como parte de un trastorno del tejido subyuntivo superpuesto
 - **DM clínicamente amiofática (amiofática/hipomiofática)**
- De inicio juvenil
 - DM clásica
 - DM clínicamente amiofática

POLIMIOSITIS

MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN

Tabla 3. Clasificación actual y revisada de las MII

Se hace una segunda clasificación de las MII teniendo en cuenta un grupo de autoanticuerpos llamados anticuerpos antinucleares (ANAs). Son un grupo variado de autoanticuerpos dirigidos contra diversas estructuras celulares y cada tipo de ANA se asocia a un tipo de enfermedad autoinmune, aunque también pueden estar presentes en infecciones, neoplasias y en personas sanas ^(3,12).

Las MII se caracterizan por la producción de estos autoanticuerpos. Su valor diagnóstico es limitado, por lo que la ausencia de estos autoanticuerpos no puede excluir el juicio de miopatía inflamatoria pero su presencia sí tiene un elevado valor predictivo ^(2, 9, 11).

Los autoanticuerpos hallados en las MII se dividen en dos grupos ⁽¹¹⁾:

- Autoanticuerpos asociados a miositis (MAA)
- Autoanticuerpos específicos de miositis (MSA)

En siguiente tabla (Tabla 4) se puede observar la correlación de los autoanticuerpos específicos de miositis con la diana inmunológica de cada uno de ellos y con la clínica y

evolución de la enfermedad. Se han resaltado algunos de los autoanticuerpos relevantes en nuestro caso clínico y de los que hablaremos más adelante.

Tabla 4. Autoanticuerpos específicos de miositis (MSA) ²

Autoanticuerpo	Porcentaje de positividad	Diana inmunológica	Asociación clínica
Anti-ARS • Jo-1 • PL-7 • PL-12 • EJ • OJ • KS • Ha • Zo	25-35% 20-30% pacientes con PM 60-70% pacientes con enfermedad pulmonar intersticial PL-7 y PL-12 menos de 5% EJ, OJ, KS, Ha y Zo menos de 2%	tRNA sintetasa • Histidil tRNA sintetasa • Treonil tRNA sintetasa • Alanil tRNA sintetasa • Glicil tRNA sintetasa • Isoleucil tRNA sintetasa • Asparaginil tRNA sintetasa • Tirosil tRNA sintetasa • Fenilalanil tRNA sintetasa	PM Síndrome antisintetasa
Anti-Mi-2	10-30% MII	Subunidad NurD (<i>nucleosome remodeling-histone deacetylase</i>)	DM clásica Sin compromiso pulmonar Buena respuesta al tratamiento Supervivencia de 95% a los 5 años
Anti-TIF1-γ	20-30% en DM 50% en DM paraneoplásica	TIF1-γ	DM severa DM paraneoplásica
Anti-NXP-2	25% DM	NXP-2	DM severa DM paraneoplásica
Anti-MDA-5	20-30% DM en asiáticos	MDA5	Enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva DMCA en japoneses
Anti-SAE	8% DM	Enzima activadora SUMO-1	DM DM inicialmente amiopática
Anti-SRP	4-8% PM	Partícula de reconocimiento de señales	Miopatía necrotizante severa Afectación miocárdica y disfagia Mala respuesta a tratamiento
Anti-HMGCR	3-8% MII	HMGCR	Miopatía necrotizante DM por estatinas

DM = Dermatomiositis; HMGCR = 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa; DMCA = DM clínicamente amiopática; MDA5 = *Melanoma differentiation associated protein 5*; MII = Miopatía inflamatoria idiopática; NurD = *Nucleosome remodeling-histone deacetylase*; NXP-2 = *Nuclear matrix protein-2*; PM = Polimiositis; SAE = Enzima activadora SUMO-1; SRP = Partícula de reconocimientos de señales; SUMO-1 = *Small ubiquitin-like modifier 1*; TIF-1γ = *Transcriptional intermediary factor 1γ*.
Adaptada de Ghirardello A et al.⁸

3.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS

3.4.1 Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas que mostraba nuestra paciente cuando le realizaron la exploración física, se corresponden con las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis, tanto clásica como clínicamente amiopática. Generalmente, estas lesiones suelen acompañar o preceder a la afectación muscular en un elevado número de pacientes ⁽²⁾.

Las manifestaciones cutáneas que comúnmente son consideradas patognómicas de la DM, son el exantema de heliotropo y las pápulas o signo de Gottron ⁽³⁾.

- Exantema de heliotropo (*Imagen 2*): consiste en un eritema de color violáceo en los párpados superiores (zona periorbicular) que habitualmente les afecta de forma simétrica y bilateral y suele estar acompañado de cierto grado de edema ^(2,3). En ocasiones aparece sutilmente como un leve eritema en los párpados y puede aumentar o disminuir su intensidad de manera gradual ^(13,14). Este signo suele aparecer en un 30-60% de los pacien



Imagen 2. Exantema de heliotropo¹⁴

Si nos encontrásemos con un paciente que tiene un eritema sin coloración violácea y que es asimétrico, debemos plantearnos otro diagnóstico como el lupus eritematoso⁽²⁾.

- Signo y/o pápulas de Gottron (*Imagen 3*): lesiones eritematosas violáceas que están acompañadas de una leve descamación, asentadas sobre la piel de las articulaciones, especialmente de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas, refiriéndonos en este caso como pápulas de Gottron. También las podemos encontrar en codos, rodillas y otras articulaciones, llamándose en este caso signo de Gottron. Esta manifestación está presente en el 60-80% de los casos ^(2,3,14).



Imagen 3. Pápulas de Gottron ¹⁵



Imagen 4. Signo del chal ("V" en escote) ¹⁵

A partir de estas dos manifestaciones características de la DM, el eritema puede extenderse al resto de la zona facial y ocupar fundamentalmente la zona nasaolabial y áreas seboreicas, siendo ya lesiones inespecíficas de la DM. También se pueden extender al tronco, afectando sobre todo a la zona anterior del cuello y a la "V" del escote denominándose "signo del chal" (*Imagen 4*) ^(2, 3, 15).

3.4.2 Fenómeno de Raynaud

A parte de estas lesiones cutáneas, nuestra paciente presentaba cianosis distal en varios dedos de ambas manos. Esta manifestación y en este contexto, se refiere al fenómeno de Raynaud. Se trata de una respuesta vascular que se da de manera exagerada ante el frío o el estrés y se caracteriza por cambios de color de la piel en diferentes localizaciones, afectando sobre todo a manos y pies ⁽¹⁸⁾.

El fenómeno de Raynaud se clasifica en primario si se presenta aislado y no está asociado a una enfermedad de base o secundario si se trata de una manifestación más de una enfermedad. Éste último está asociado a enfermedades reumáticas autoinmunes y aparece en pacientes con dermatomiositis hasta en un 30% de los casos ^(18, 19).

El fenómeno de Raynaud secundario es más frecuente en adultos mayores de 40 años, con dolor variable y los anticuerpos antinucleares se positivizan, por lo que, en nuestro caso, nos referimos al fenómeno de Raynaud secundario a una dermatomiositis ^(18,19).



Imagen 5. Fenómeno de Raynaud

El diagnóstico de ese fenómeno es principalmente clínico, sin embargo, hay una prueba llamada capilaroscopia. Se trata de una técnica no invasiva que permite la visibilización de los capilares del lecho ungueal en los pacientes en los que se sospecha que tienen el

fenómeno de Raynaud. La morfología, número, tamaño y distribución de los capilares permitirá la clasificación de patrones capilaroscópicos ⁽²³⁾.

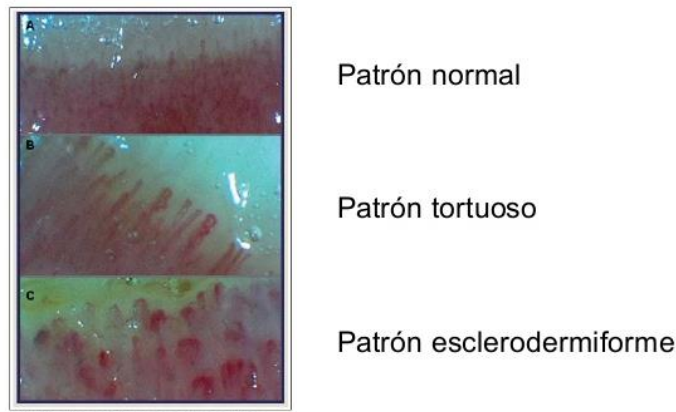


Imagen 6. Tipos de patrones capilaroscópicos.

A nuestra paciente le realizaron esta prueba y los hallazgos que encontraron no mostraban ningún patrón característico y podía ser compatible con la normalidad, sin embargo, la clínica y el contexto sugieren altamente este proceso.

3.4.3 Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar es considerada como una complicación grave de la dermatomiositis y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con esta enfermedad ⁽¹⁸⁾. Se desconoce la etiopatogenia de las lesiones pulmonares en este contexto de DM ⁽²⁰⁾.

Las tres principales formas de afectación pulmonar son la neumonía por aspiración, la hipoventilación y la enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Esta última puede llegar a afectar hasta a un 10% de los pacientes siendo la complicación más devastadora y será en la que nos centremos ^(18,21).

MANIFESTACIONES PULMONARES DE LAS MII

Enfermedad pulmonar intersticial Neumonía por aspiración Hipoventilación Infección por patógeno oportunista Falla cardíaca congestiva Neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo Hipertensión pulmonar
--

Tabla 5. Principales manifestaciones pulmonares de las MII ²⁷

La EPI rápidamente progresiva en pacientes con DM puede ser completamente asintomática o puede provocar disnea rápidamente progresiva, insuficiencia ventilatoria y provocar un desenlace fatal ⁽¹⁸⁾. Los síntomas como la tos seca no productiva y la disnea progresiva suelen preceder a las lesiones cutáneas y a la afectación pulmonar, tal y como ocurrió con nuestra paciente. Sin embargo, para detectar una EPI, estos síntomas no son lo suficientemente sensibles. ^(20,22,26).

Para el estudio de la EPI, una herramienta muy utilizada actualmente es la tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR). Se trata de una técnica de imagen radiológica que permite observar los diferentes patrones radiológicos de una EPI con alta resolución⁽²⁵⁾. Por tanto, las lesiones intersticiales se agrupan en cinco patrones básicos⁽²⁵⁾:

- Patrón lineal-reticular.
- Patrón nodular.
- Patrón en «vidrio deslustrado» o «vidrio esmerilado»
- Patrón quístico.
- Patrón de condensación o consolidación

El patrón en «vidrio deslustrado» es una opacidad o una zona con un leve aumento de la densidad pulmonar de distribución a menudo geográfica, sin borrar las estructuras vasculares que contiene (*Imagen 6*)⁽²⁵⁾.

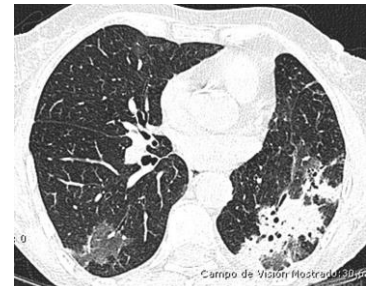


Imagen 6. Patrón en «vidrio deslustrado»

En el TACAR que le realizaron a nuestra paciente se observaron opacidades parcheadas de atenuación en vidrio deslustrado con predominio en campos medios e inferiores y consolidaciones.

A pesar de que el diagnóstico clínico y radiológico sugieren este proceso, debe haber un consenso clínico-radiológico-patológico para clasificarlo como EPI⁽²⁵⁾. Así pues, los patrones histopatológicos más importantes y los más reportados son⁽¹⁸⁾:

- Neumonía intersticial no específica
- Neumonía intersticial usual
- Daño alveolar difuso
- Neumonía organizada

El patrón de neumonía organizada o neumonía criptogénica de organización hace referencia a una proliferación del tejido de granulación que obstruye los conductos y espacios adyacentes alveolares (*Imagen 7*)⁽²⁵⁾.

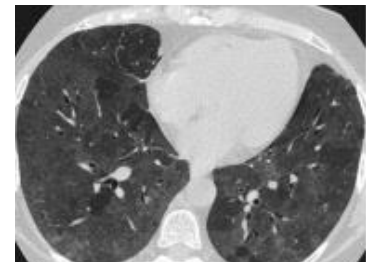


Imagen 7. Patrón de neumonía organizada

Según el diagnóstico anatomopatológico que le realizaron a la paciente, presentaba el parénquima pulmonar con el patrón tipo neumonía organizada.

Los diferentes patrones descritos hacen posible cuantificar la gravedad y la extensión de la afectación pulmonar y, por tanto, ayudan a conocer el pronóstico de la EPI y el tratamiento más apropiado⁽²⁷⁾.

3.5 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

A la paciente se le realiza una serie de exploraciones complementarias con el objetivo de confirmar el diagnóstico de dermatomiositis clínicamente amiopática y permitir también un diagnóstico diferencial de otros subtipos de miopatías inflamatorias idiopáticas.

3.5.1 Enzimas musculares

En las MII se suelen observar una elevación de los niveles plasmáticos de diferentes enzimas musculares. Estas enzimas musculares son la creatina quinasa (CK o CPK), la lactato deshidrogenasa (LDH), la aldolasa y las transaminasas (ALT y AST). Uno de los criterios diagnósticos de Bohan y Peter para clasificar a un paciente con DM es la elevación de estas enzimas durante el transcurso de la enfermedad^(1,3).

La CK es la enzima más sensible, cuyas concentraciones pueden verse aumentadas hasta 50 veces y es la que refleja con mayor precisión la actividad de la DM clásica. Sin embargo, en pacientes con DM clínicamente amiopática los niveles de estas enzimas suelen encontrarse dentro de la normalidad, pudiendo verse un poco aumentadas en el subtipo de DM hipomiopática ⁽²²⁾.

En nuestro caso, la paciente tiene los niveles de CK y LDH elevados y las transaminasas dentro de la normalidad.

La positivación de estas enzimas en pacientes con DMCA podría anunciar la evolución hacia la forma clásica de la enfermedad, por lo que será necesario un control periódico de las enzimas en estos pacientes, sobre todo, durante los dos primeros años ⁽¹⁾.

3.5.2 Estudio inmunológico: ANAs

En los últimos 20 años, la investigación de autoanticuerpos en pacientes con enfermedades reumáticas ha sido de gran importancia, ayudando a identificar diversos subtipos clínicos de ciertas enfermedades aunque su valor diagnóstico sea limitado ⁽¹¹⁾.

Como ya mencionamos anteriormente, existen dos grandes grupos de autoanticuerpos relacionados con las MII, los específicos de miositis (MSA) y los asociados a miositis (MAA)⁽¹¹⁾.

Con respecto a los MAA, los que destacan son el anti-PM/scl, anti-Ku y anti-U1RNP que se presentan principalmente en síndromes de superposición ⁽¹⁾.

El anti-PM/SCL y el anti-Ku se asocian a esclerodermia sistémica con DM o polimiositis y el anti-U1RNP está asociado a enfermedad mixta del tejido conjuntivo y también se detecta en pacientes con miositis asociada a síndrome de sobreposición ^(1,11).

Dentro de los MSA destacan los autoanticuerpos que se dirigen contra diversas enzimas sintetetasas (tRNA sintetetasas) que se encuentran en el citoplasma de las células ⁽¹¹⁾. Cuando estos autoanticuerpos están presentes en el suero de los pacientes, tienen un valor predictivo positivo elevado ⁽¹⁾.

A día de hoy se han identificado ocho autoanticuerpos de este tipo, cuyas dianas inmunológicas exactas las podemos observar en la Tabla 4: anti-Jo1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Ha y anti-Zo. La detección de alguno de estos autoanticuerpos en los pacientes está asociada al síndrome antisintetasa y a la polimiositis ^(1,11).

Otro MSA importante es el anticuerpo anti-Mi-2, cuya diana inmunológica es una enzima helicasa del núcleo celular. Este fue uno de los primeros autoanticuerpos en asociarse a miopatías inflamatorias y en concreto, se asocia a pacientes con DM clásica ^(1,11).

En 2005 se descubrió otro autoanticuerpo del grupo de MSA que fue hallado en el suero de pacientes japoneses con DMCA. Se trata del anticuerpo anti-CADM-140 dirigido contra MDA5 (proteína asociada a la diferenciación de melanoma 5), que se ha asociado con la forma amiopática y con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva ⁽¹⁵⁾. Hasta la identificación de este autoanticuerpo se había comprobado que, en pacientes con DMCA, al contrario que la forma clásica, no se hallaban autoanticuerpos específicos de miositis clásicos ⁽²⁾.

Los ANAs se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células Hep-2 (células de carcinoma de laríngeo humano) que son usadas como sustrato. Con esta técnica se pueden obtener diferentes patrones y los más frecuentes en estos pacientes son los patrones citoplasmáticos granulares finos y gruesos ^(11, 29).

Los resultados se obtienen tras diluir la sangre varias veces hasta que desaparece por completo la fluorescencia, considerando como ANAs positivos aquellos que siguen brillando tras 160 disoluciones (título 1/160) ⁽³⁾.

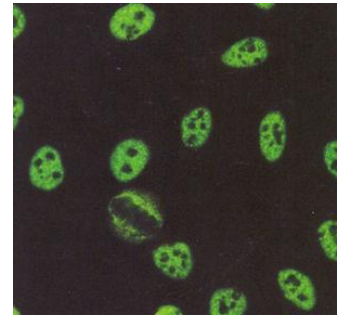


Imagen 8. Patrón granular fino: tinción del núcleo con gránulos finos

En el caso de nuestra paciente, se hallaron ANAs con patrón citoplasmático granular fino y con un título de 1/160. En el estudio inmunológico que se le realizó, no se detectaron MAA ni tampoco los específicos de miositis clásicos. Una vez considerado el diagnóstico de DMCA se pidió una analítica para detectar el anti-CADM140/DMA5 pero no se halló, esto pudo ser debido a que los corticoides administrados a la paciente pueden negativizar los resultados. Sin embargo, la clínica y el patrón descrito por los ANAs sugieren el diagnóstico de DMCA.

3.5.3 Cribado neoplásico

En 1916 fue descrita por primera vez la asociación entre DM y neoplasia y corresponde a un 20-40% de las dermatomiositis. Se demostró que los pacientes diagnosticados con DM y polimiositis tenían mayor riesgo de desarrollar cáncer que la población general. El riesgo era mayor en aquellos pacientes mayores de 45 años y en aquellos que presentaban DM ^(1,2). Las principales neoplasias asociadas a DM son los tumores sólidos y dentro de ellos destacan los carcinomas. Los tumores más frecuentes en estos pacientes eran los de pulmón, colon, mama y ovario ⁽³⁰⁾.

Con respecto a la DM amiopática, aunque se han descrito algunos casos aislados de neoplasia en estos pacientes, aun no hay suficientes datos poblacionales ni estudios que avalen una asociación positiva entre este subtipo de DM y el cáncer ⁽²⁾.

A raíz de una serie de estudios realizados en estos pacientes y desde un punto de vista clínico, se han sugerido una serie de factores protectores y de riesgo de neoplasia que podemos observar en la siguiente tabla ^(1, 2, 30).

FACTORES DE RIESGO	FACTORES DE PROTECCIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Edad >45-50 - Sexo masculino en asiáticos - Lesiones necróticas en la piel - Vasculitis cutánea - Inicio brusco de miositis - Eritema periungueal - Pacientes refractarios al tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Artralgias - Fenómeno de Raynaud - Enfermedad pulmonar intersticial - Compromiso miocárdico

Tabla 6. Principales factores de riesgo y de protección de neoplasias desde un punto de vista clínico³⁰.

En los exámenes de laboratorio realizados, se han hallado los marcadores tumorales CA-125 y CA 19-9 que están relacionados con el desarrollo de cáncer en estos pacientes. También se

ha descrito que los pacientes con niveles elevados de la enzima LDH o con la presencia de anti-Jo1, tienen mayor riesgo de compromiso pulmonar y por tanto menor riesgo de neoplasia ^(1,30).

A día de hoy no existe una estrategia específica de búsqueda de neoplasia en estos pacientes. Sin embargo, todos los autores coinciden en que debe ser obligatorio realizar un estudio para descartar la neoplasia en los pacientes diagnosticados con DM. La mayoría concluye que este cribado neoplásico debe incluir un examen de laboratorio completo, una fibronoscopia y un TAC de tórax, abdomen y pelvis. En el caso de las mujeres también se recomienda una mamografía, una ecografía transvaginal y un dosaje del marcador tumoral CA-125 ⁽³⁰⁾.

En el caso de nuestra paciente, una vez diagnosticada con EPI asociada a DMCA, se solicitó la realización de un TAC abdominopélvico como cribado neoplásico y la conclusión fue que la paciente no presentaba neoplasia en ningún órgano.

3.6 TRATAMIENTO

En la actualidad no existe un consenso sobre cuál es el mejor tratamiento de la DMA debido a que el proceso de esta enfermedad es complicado y caprichoso y el pronóstico varía de un paciente a otro. No obstante, la gran mayoría de autores coinciden en el uso de terapias inmunomoduladoras ^(1, 22).

3.6.1 Corticoides

Los corticoides orales son el tratamiento empírico de primera línea. Según los estudios realizados, son eficaces y producen una disminución tanto de la mortalidad como de la morbilidad en estos pacientes ^(1,22).

Hay cierta discordancia sobre la dosis inicial de los corticoides, muchos autores consideran que la mejor estrategia es empezar con dosis elevadas (1-2mg/kg/día) durante 3-4 semanas y hacer reducciones posteriores, ya que lo consideran más efectivo, se reduce la duración del tratamiento y a su vez, las posibilidades de efectos secundarios ⁽²²⁾.

El corticoide de elección es la prednisona, cuya dosis inicial es de 0.5 a 1.5mg/kg/día. Esta dosis se mantiene hasta que la enzima CK se normaliza y después se reduce hasta alcanzar una dosis de 5 a 10 mg/día durante un año ⁽¹⁾.

Puede haber pacientes que sean refractarios a los corticoides, en cuyo caso habrá que recurrir a otros fármacos, como los inmunosupresores⁽²²⁾.

3.6.2 Inmunosupresores

Además de los casos refractarios a los corticoides, existen ciertas situaciones en las que recurriremos a los inmunosupresores, tales como la reagudización del proceso o pacientes con EPI rápidamente progresiva ^(1,3,22).

- El metotrexato es el primero de este grupo que se recomienda. Generalmente la dosis inicial es de 7.5 a 10mg/semana hasta llegar a 25mg/semana ⁽¹⁾.
- La azatiopina también se usa en el tratamiento de la DM aunque su inicio de acción no es tan rápido como el metotrexato. Su dosis inicial es de 2 a 3mg/kg/día hasta llegar a 50mg/día⁽¹⁾.
- La ciclofosfamida es otro inmunosupresor que parece estar indicado para pacientes con EPI rápidamente progresiva. Se usa conjuntamente con la prednisona a dosis de 0.5 a 1g/m² ⁽¹⁾.

- El rituximab es un anticuerpo monoclonal que ha demostrado una eficacia moderada en pacientes refractarios al tratamiento habitual. En los estudios publicados se administraba una dosis única de 375mg/m², repetida cuatro semanas seguidas o 1g, repetido dos semanas después ⁽²⁸⁾.
- El tacrolimus ha demostrado su efectividad en pacientes con DM/PM que eran refractarios a otros tratamientos. En los pocos pacientes en los que se ha estudiado, se observó una mejoría clínica de los síntomas musculares, cutáneos y pulmonares ⁽²⁸⁾.
- También se ha estado investigando el uso de las inmunoglobulinas intravenosas y los resultados son prometedores, sin embargo, su coste es demasiado elevado ^(1,22).

3.6.3 Otros procedimientos

A parte del tratamiento mencionado, existen otros procedimientos usados en pacientes con dermatomiositis.

La plasmaféresis es una técnica que consiste en una depuración extracorpórea de la sangre del paciente para eliminar patógenos, partículas grandes, cualquier inmunocomplejo circulante u otro componente que haya en el plasma y que esté implicado en la respuesta inmune patológica ⁽³¹⁾.

El uso de esta técnica en estos pacientes aún es controvertido, esto es debido a que los estudios realizados han arrojado resultados variables. En un ensayo controlado realizado a pacientes con DM y PM y tratados con plasmaféresis y leucoféresis, no se mostró que estas técnicas fuesen efectivas ^(28,32). En otro estudio, la plasmaféresis mostró ser efectiva sobre la mayoría de los pacientes, sin embargo, estos estaban tratados a su vez con prednisona y ciclofosfamida, por lo que la efectividad de esta técnica no puede separarse de la producida por los inmunosupresores ⁽²⁸⁾.

La hemoperfusión de polimixina B es otro procedimiento usado originalmente para eliminar endotoxinas de la sangre en situaciones de shock séptico. Esta técnica fue usada en pacientes con EPI rápidamente progresiva asociada a DMCA cuyo pronóstico era desfavorable. Los resultados mostraron una notable reducción de los niveles séricos del autoanticuerpo anti-CADM-140/MDA5 ^(33,34). No obstante, se debe seguir investigando este terreno ya que no se disponen de muchos datos.

Si miramos el tratamiento que recibió nuestra paciente (*Págs 5-6: 1.6 Evolución médica y 1.7 Tratamiento al alta*), podemos observar que recibió corticoides, inmunosupresores y así como la plasmaféresis y la hemoperfusión con polimixina B. Con este tratamiento, la paciente presentó una mejoría clínica significativa de las manifestaciones cutáneas y pulmonares, reduciéndose los niveles de ANAs y de las enzimas musculares.

4. CONCLUSIONES

- Las MII han sido objeto de estudio, sin embargo, la DMCA ha sido considerada el elabón perdido de este grupo durante mucho tiempo.
- Las manifestaciones cutáneas de esta entidad son indistinguibles de la forma clásica, siendo la principal diferencia con ésta la ausencia de debilidad muscular.
- La afectación pulmonar es una complicación grave de la DMCA siendo uno de los principales factores de mortalidad y morbilidad de esta enfermedad.

- La tecnología moderna como el TAC de alta resolución, constituye una herramienta muy sensible para detectar signos tempranos de la EPI.
- El autoanticuerpo anti-CADM-140/MDA5 está presente en pacientes con EPI rápidamente progresiva asociada a DMCA y no se asocia a neoplasias. Constituye una nueva vía para el diagnóstico de esta entidad.
- Los escasos estudios realizados no avalan una asociación positiva entre este subtipo y la neoplasia, al contrario de lo que ocurre en la forma clásica; sin embargo, el cribado neoplásico es esencial en estos pacientes.
- No existe consenso sobre el tratamiento óptimo para esta enfermedad, no obstante, la mayoría de los autores coinciden en la administración de corticoides, principalmente prednisona, e inmunosupresores.
- Con el tratamiento administrado nuestra paciente presentó una mejoría clínica significativa, pudiendo recibir el alta hospitalaria. No obstante, se deben seguir realizando controles por si se produce una evolución a la forma clásica de la DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. José Ibañez M, Bolomo G, Sierra G, Miraglia E, Arena G, Chiavassa AM. Dermatomiositis: presentación de 16 casos y revisión de la bibliografía. Vol. 44, Med Cutan Iber Lat Am. 2016
2. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. Reumatol Clínica. 2009. Vol 5. Págs 216-22.
3. De DAR, Caso UN, De R, Literatura LA, Orrego GV, Llanos EA, et al. Amyopathic dermatomyositis: case report and literature review. Dermatología Peruana. 2008. Vol. 18
4. Irazoque-Palazuelos F, Barragán-Navarro Y. Epidemiología, etiología y clasificación. Reumatol Clínica. 2009. Vol 5. Págs 2-5.
5. Selva O'Callaghan A, Trallero Araguás E. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. Reumatol Clínica. 2008. Vol 4. Págs 197-206.
6. Dermatomiositis: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento. Fundación Española de Reumatología.
7. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Muscle Nerve 2003. Vol 27. Págs 407-25
8. Pérez-Pérez LC, Suárez-Amor Ó, Sánchez-Aguilar D, Ginarte M, Pereiro M, Toribio J. Dermatomiositis clínicamente amiopática: presentación de tres casos. Actas Dermosifiliogr. 2005. Vol 96. Págs 295-8.
9. Bielsa I. Nuevos autoanticuerpos en la dermatomiositis. Actas Dermosifiliogr. 2009. Vol 100. Págs 182-9.
10. Rula A. Hajj-ali, MD. Polimiositis y dermatomiositis. Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo. Department of Rheumatic and Immunologic Disease, Cleveland Clinic. Manual MSD.
11. García-De La Torre I, García-Valladares I. Alteraciones de laboratorio y autoanticuerpos. Reumatol Clínica. 2009. Vol 5. Págs 16-9.
12. Pinheiro,Dr. Pedro. Anticuerpos antinucleares (ANA) - ¿Qué Significa ANA Positivo? MD.Saúde.
13. Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP. Dermatología
14. Polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM) - Enfermedades reumática. Medicina Interna Basada en la Evidencia.
15. Aguayo Ortiz R, Abal Díaz L, Casanova Seuma JM. Dermatomiositis. Piel.Elsevier. 2011. Vol 26. Págs 330-40.
16. Medrano Ramírez G. Manifestaciones clínicas. Reumatol Clínica. 2009. Vol 5. Págs 13-5.
17. Universidad de Guayaquil. CY, Universidad Estatal de Milagro AC, Universidad Técnica de Babahoyo (Ecuador) CJ, Coronel Reinoso MJ. Revista científica mundo de la investigacion y el conocimiento. Vol. 2, N°. 3. 2018. Págs 510-526.

18. Alonso Rodríguez-Criollo J, Jaramillo-Arroyave D. Fenómeno de Raynaud A review of Raynaud's phenomenon.
19. Joven BE, Carreira PE. Síndrome de Raynaud: etiología y manejo. *Reumatol Clínica*. 2008. Vol 4. Nº 2. Págs 59-66.
20. L. Domínguez Juncal AX y CP. Enfermedad pulmonar intersticial en la dermatomiositis. Servicio Pneumol Hospital Clínic, Barcelona.
21. Strauss' KW, Gonzalez-Buritica² H, Khamashta² MA, Hughes² GR V. Polymyositis dermatomyositis: a clinical review. *Postgraduate Medical Journal*. 1989. Vol 65
22. A. Campoa G de la RRC. Dermatomiositis y polimiositis. Enfermedades sistémicas autoinmunes (II). Servicio de Enfermedades Autoinmunes Hospital Clínic. 2003 .Vol 15. Nº1. Págs 43-56.
23. Sociedad Española de Reumatología. X, Sirvent E, Reina D. Revista española de reumatología : órgano oficial de la Sociedad Española de Reumatología. *Revista Española de Reumatología*. La Sociedad. 2004. Vol 31. Págs 514-520
24. Faíny Mallama, C. Capilaroscopia en Atención Primaria. 2015
25. Giménez Palleiro A, Franquet T. Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. *Semin la Fund Española Reumatol*. 2013. Vol 14. Págs 97-105.
26. Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005.Vol 17. Págs 701-6.
27. Asociación Colombiana de Reumatología. M, González Naranjo LA, Pantoja Márquez AE, Ramírez Gómez LA, Vásquez Duque GM. *Revista colombiana de reumatología*. [Internet]. Vol. 16, *Revista Colombiana de Reumatología*. Asociación Colombiana de Reumatología. 2009. Págs 301-309
28. Ivorra Cortés J, Quecedo E, Chalmeta Verdejo I, Fernández Llanio N, Beltrán Catalán E, Alegre Sancho J, et al. Miopatías Inflamatorias Idiopáticas. *Enfermedades reumáticas: actualización SVR*. Pág 10. Págs 169-191
29. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clínica*. 2010.Vol 6.Págs 224-230.
30. Candiz ME, D'atri G. Dermatomiositis asociada a neoplasias. *Educación Médica continua*. República Argentina.2011. Vol 17. Págs 434-440
31. Elliot Molina Suárez J. Plasmaféresis: qué es, para qué sirve y sus efectos secundarios. Elsevier. 2018
32. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled Trial of Plasma Exchange and Leukapheresis in Polymyositis and Dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1992. Vol 326. Págs 1380-1384.
33. Okabayashi H, Ichiyasu H, Hirooka S, Akaike K, Kojima K, Jodai T, et al. Clinical effects of direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column in clinically amyopathic dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial pneumonias. *BMC Pulm Med*. 2017. Vol 17.Pág 134.
34. Teruya A, Kawamura K, Ichikado K, Sato S, Yasuda Y, Yoshioka M. Successful Polymyxin B Hemoperfusion Treatment Associated With Serial Reduction of Serum Anti-CADM-140/MDA5 Antibody Levels in Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease With Amyopathic Dermatomyositis. 2013. Vol 144. Págs 1934-1936.