

FACULTAD DE MEDICINA – GRADO EN MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO/MÁSTER DE MEDICINA

**MIOPATÍA INFLAMATORIA POR ANTICUERPOS ANTI-SRP Y SU  
RESPUESTA A TRATAMIENTOS ENDOVENOSOS: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

INFLAMMATORY MIOPATHY ASSOCIATED WITH ANTI-SRP AUTO-  
ANTIBODIES AND ITS RESPONSE TO ENDOVENOUS THERAPY:  
SYSTEMATIC REVIEW

2022



**VNiVERSIDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

AUTOR: MARÍA ESCRIBANO IGLESIAS

TUTOR: ANTONIO JAVIER CHAMORRO FERNÁNDEZ

COTUTOR: NOELIA CUBINO BOVEDA

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres, María Jesús y Julio, y a mi hermano, David, por ser manos salvavidas y promotores de mis sueños.*

*A mis abuelos, por ser refugio y razón, por los que faltan en la mesa y brillan en el cielo.*

*A Pablo, mi hogar, por demostrarme que el camino es el correcto si caminas junto a la persona correcta.*

*Al Dr. Antonio Chamorro y a la Dra. Noelia Cubino, tutor y cotutora de este trabajo, por su dedicación, sabiduría y cariño.*

*“Si me caí es porque estaba caminando. Y caminar vale la pena, aunque te caigas”*

*Eduardo Galeano*

# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
<i>Etiopatogenia.....</i>	<i>6</i>
<i>Epidemiología.....</i>	<i>6</i>
<i>Clínica.....</i>	<i>6</i>
<i>Diagnóstico.....</i>	<i>7</i>
<i>Tratamiento.....</i>	<i>8</i>
<i>Pronóstico.....</i>	<i>10</i>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>11</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<i>Análisis descriptivo.....</i>	<i>14</i>
<i>Estudio analítico .....</i>	<i>18</i>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>28</b>
<i>Bibliografía de la búsqueda.....</i>	<i>29</i>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>37</b>
<i>Anexo 1 .....</i>	<i>37</i>
<i>Anexo 2 .....</i>	<i>40</i>

## RESUMEN

**Introducción:** La miopatía inflamatoria por anticuerpos anti-SRP es un subtipo de miopatía necrosante inmunomediada caracterizada por la presencia de dichos anticuerpos. Suele presentarse con debilidad muscular aguda o subaguda, niveles muy elevados de creatinina quinasa y necrosis de miofibrillas con escaso o nulo infiltrado linfocitario en la biopsia muscular. Las guías terapéuticas proponen la terapia combinada de corticoides y un fármaco inmunosupresor como tratamiento inicial, si bien la respuesta a éstos suele ser escasa. El rituximab ha demostrado ser el tratamiento más eficaz en enfermedad refractaria.

**Material y métodos:** Se ha realizado una búsqueda sistemática en Pubmed, Embase, Web of Science y Scopus, seleccionándose aquellos pacientes con miopatía inflamatoria por anticuerpos anti-SRP que han sido tratados con tratamientos endovenosos. Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo y estadístico de diferentes variables epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas.

**Resultados:** De los 117 pacientes seleccionados, el 71,8% fueron mujeres y el 28,2% hombres. La edad media de presentación fue los 42,56 años. Respecto a la clínica, el 85,5% de los sujetos presentaron debilidad muscular. Las manifestaciones extramusculares afectaron a la mitad de los pacientes (52,1%), predominando la manifestación pulmonar (17,9%). El tratamiento de inicio más utilizado fueron corticoides (50,42%) seguido de corticoides en combinación con inmunoglobulinas intravenosas (72,60%). Un 23,7% de los pacientes recibieron corticoides intravenosos. Los corticoides asociados a otro inmunosupresor fueron la base del tratamiento en remisión (24,78%). Hasta 31 pacientes tuvieron respuesta completa al rituximab (26,5%), 19 a inmunoglobulinas intravenosas (16,2%) y 17 al recambio plasmático (14,5%). El empleo de pulsos de metilprednisolona resultó significativo en la reducción del número de brotes de los pacientes, demostrando un menor tiempo hasta alcanzar la remisión de la enfermedad ( $p < 0,05$ ). El codiagnóstico de otra enfermedad se asoció a un mayor número de brotes ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los datos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos de los sujetos del estudio coinciden con los de diferentes revisiones literarias. La revisión sistemática llevada a cabo demuestra las ventajas que podrían presentar los pulsos de corticoides como terapia inicial de esta patología, así como la reducción del número de recaídas si se responde de forma completa al rituximab y/o recambio plasmático.

**Palabras clave:** *Plasmaféresis, Recambio plasmático, Rituximab, Inmunoglobulina intravenosa, anti-SRP, antiSRP, partícula de reconocimiento de la señal.*

## ABSTRACT

**Introduction:** Anti-SRP associated myopathy is a subgroup of immune-mediated necrotizing myopathy characterized by the presence of the aforementioned autoantibodies. It usually presents with acute or subacute muscle weakness, markedly elevated creatine kinase levels and necrosis of fibers with minimal or no inflammation on muscle biopsy. Treatment guidelines propose a combination of corticosteroids and an immunosuppressive agent as first-line therapy, although poor response to conventional therapy seems to be the rule. Rituximab has demonstrated to be an effective treatment in refractory disease.

**Methods:** Intensive research has been done in Pubmed, Embase, Web of Science and Scopus databases selecting anti-SRP associated myopathy patients who received endovenous therapy. A descriptive and statistical analysis of epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic variables were carried out.

**Results:** Of the 117 patients selected, 71,8% of subjects were women and 28,2% men. The mean age of onset was 42,56 years. Regarding the clinical manifestations, 85,5% of them presented muscle weakness. Extramuscular manifestations affected half of the patients (52,1%). Interstitial lung disease was the most relevant extramuscular manifestation (17,9%). The most commonly used initial treatment was corticosteroids (50,42%) followed by corticosteroids in combination with intravenous immunoglobulins (72,60%). Intravenous corticosteroids were used in 23.7% of patients. Corticosteroids associated with another immunosuppressant were the mainstay of treatment in remission (24,78%). Up to 31 patients had complete response to Rituximab (26,5%), 19 to Intravenous Immunoglobulin (16,2%) and 17 to Plasma exchange (14,5%).

The use of methylprednisolone pulses was significant in reducing the number of patients flare-ups and demonstrated a shorter time to disease remission ( $p < 0,05$ ). Co-diagnosis of another disease was associated with a higher number of flares ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** The epidemiological, clinical and diagnostic data of the study subjects coincide with those of different literature reviews. This systematic review demonstrates the advantages that corticosteroid pulses could present as initial therapy, as well as the reduction of relapses if there is a complete response to rituximab and/or plasma exchange.

**Key words:** *Plasmapheresis, plasma exchange, Rituximab, Intravenous immunoglobulin, anti-SRP, antiSRP, signal recognition particle.*

## INTRODUCCIÓN

Las miopatías o enfermedades del músculo estriado son un grupo de trastornos que provocan cambios estructurales o funcionales en los mismos<sup>1</sup>. Éstas pueden ser de causa congénita o adquirida, constituyendo las miopatías inflamatorias (MI) el grupo más frecuente dentro de las miopatías adquiridas<sup>2</sup>.

Las MI son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por debilidad muscular, enzimas musculares elevadas y biopsia muscular anormal. Se han tipificado clásicamente en tres subtipos: dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión. Éstas han sido reconocidas durante mucho tiempo como subtipos de MI, cada una de ellas distinguida por un infiltrado inflamatorio característico en la biopsia muscular<sup>3</sup>.

En los últimos veinte años, se han objetivado pacientes con miositis y biopsias musculares que presentan necrosis de las miofibrillas con escaso o nulo infiltrado linfocitario. A este subgrupo de pacientes se les denominó bajo el nombre de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), constituyendo el cuarto grupo etiológico dentro de las MI<sup>4</sup>.

Aproximadamente un 19% de las MI se corresponden con MNIM. En ellas resulta especialmente útil la determinación de autoanticuerpos, además de los hallazgos histopatológicos. Hasta la fecha, dos diferentes autoanticuerpos han sido descritos en la MNIM: anticuerpos frente a la partícula de reconocimiento de la señal (anti-SRP) y a anticuerpos frente a la proteína 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (anti-HMGCR)<sup>5</sup>. No obstante, hasta en un 12% de sujetos no llegan a detectarse autoanticuerpos, estableciéndose otro subgrupo de pacientes con MNIM seronegativa<sup>6</sup>.

La miopatía anti-SRP es un subtipo de MNIM caracterizada por la presencia de dichos autoanticuerpos. Fueron caracterizados por primera vez en 1986 por *Reeves et al*, siendo asociados posteriormente a pacientes con cuadros graves de MI. Su ligando se encuentra en unas proteínas ribonucleares con actividad GTPasa implicadas en el transporte proteico al retículo sarcoplasmático<sup>7,45</sup>.

### Etiopatogenia

La patogénesis de la enfermedad permanece desconocida, si bien existen varias teorías sin que ninguna haya logrado destacar sobre otras. El mayor número de casos diagnosticados en otoño sugiere la posibilidad de un desencadenante infeccioso o ambiental<sup>7</sup>. Se ha descrito una predisposición inmunogénica con mutaciones en algunos alelos DR del complejo mayor de histocompatibilidad. En población caucásica no se asocia a ningún marcador genético hasta la fecha<sup>6</sup>.

### Epidemiología

Una revisión de 46 publicaciones desde 1966 hasta 2013 estimó que la prevalencia global de las MI idiopáticas se encontraba entre los 2.4-33.8 casos por cada 100.000 habitantes. Afirmó que muchos pacientes eran diagnosticados erróneamente de polimiositis, lo cual dificulta determinar la proporción real de pacientes con MNIM. En torno a un 5-15% de los pacientes diagnosticados de MI idiopática presentan anticuerpos anti-SRP<sup>6</sup>.

La edad media de presentación oscila entre los 40 o 50 años, si bien puede diagnosticarse durante la infancia<sup>6</sup>. Tanto en niños como en adultos se ha observado una mayor prevalencia en el sexo femenino. En cuanto al diagnóstico según grupos étnicos, a diferencia de otras miopatías, no se ha demostrado un claro predominio de la población africana sobre la población caucásica o asiática<sup>3</sup>.

### Clínica

La presentación clínica típica consta de debilidad muscular proximal de instauración aguda o subaguda. En una gran proporción de pacientes llega a ser la única manifestación de la enfermedad, aunque puede aparecer otra sintomatología como disfagia (30-70%), mialgias o pérdida de peso coincidiendo con los brotes. En la infancia suele presentarse con debilidad muscular lentamente progresiva, en ocasiones difícilmente diferenciable de la distrofia muscular<sup>3</sup>.

La afectación extramuscular más frecuente es la enfermedad pulmonar intersticial (Tabla 1), que aparece en el 23-38% de los pacientes. Sin embargo, su presencia no suele ser relevante ya que en muchos casos no implica síntomas asociados ni alteración de las pruebas funcionales respiratorias. Desde el punto de vista cardíaco, los últimos estudios sugieren que la aparición de dolor torácico, palpitaciones o síntomas congestivos, así

como alteraciones electrocardiográficas o en pruebas de imagen (ecocardiografía, cardi resonancia magnética) están presentes en un rango amplio de sujetos (2-40%). La prevalencia de otras manifestaciones no musculares es inferior al 10%<sup>6</sup>.

Debido a su escasa relación con la miopatía anti-SRP, la aparición de estos fenómenos junto a la afectación muscular debe incitar a descartar otro tipo de MI, a pesar de encontrar datos objetivos de necrosis en la biopsia<sup>3</sup>.

Manifestación	Miopatía Anti-SRP
<b>Muscular</b>	
<i>Esquelético</i>	
Déficit muscular	+++
Nivel de creatina quinasa (UI/l)	4,000-8,000
Daño muscular	++
<i>Cardiaco</i>	
Miocarditis asociada	+
<b>Extramuscular</b>	
Presencia de enfermedad pulmonar intersticial (%)	20-40
Riesgo de malignidad	-

**Tabla 1:** Fenotipo de la miopatía necrosante inmunomediada asociada a anticuerpos anti-SRP. Modificado de: Dalakas MC. *Inflammatory Muscle Diseases. N Engl J Med.* 2015;372(18):1734-47.

### Diagnóstico

La detección de autoanticuerpos es imprescindible para clasificar a los pacientes con MNIM. Niveles muy altos de creatina quinasa (CK) junto con clínica típica en un paciente con anticuerpos anti-SRP positivos permite establecer el diagnóstico de esta entidad sin necesidad de recurrir a la biopsia muscular. En aquellos casos seronegativos será necesario realizarla para poder establecer el diagnóstico de MNIM<sup>3</sup>. Histopatológicamente destaca la necrosis de fibras musculares con focos regenerativos pero leve o ausente infiltrado inflamatorio<sup>3,6</sup>.

Los pacientes afectados por MNIM presentan niveles de CK más elevados con respecto al resto de las miopatías. En concreto, la miopatía anti-SRP se acompaña de unos niveles de CK diez veces superiores al límite de la normalidad, con una media situada en 4.700 IU/L. La elevación enzimática puede anteceder a la clínica, así como su descenso puede darse antes de la mejora sintomática tras el inicio del tratamiento. En individuos con una larga evolución de la enfermedad se pueden encontrar niveles de CK normales debido a la sustitución del tejido muscular por tejido graso y aparición de fibrosis<sup>3,5</sup>.

En los casos en los que los niveles de CK no permitan valorar la actividad de la enfermedad la resonancia magnética puede ser útil. En ella puede apreciarse tanto la afectación aguda como el daño crónico muscular, siendo una herramienta principalmente empleada para valorar daño global y seguimiento. Aún así, no permite diagnosticar la enfermedad ya que no discrimina los diferentes subtipos de MNIM<sup>3,6</sup>.

La electromiografía es otra prueba frecuente en el estudio de las miopatías, ayudando en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades. Confirma el patrón de afectación miopática (potenciales de unidad motora polifásicos, de duración y amplitud disminuida a la activación voluntaria con incremento de la actividad espontánea). Además, sirve como instrumento guía para seleccionar dónde realizar la biopsia<sup>3,7,10</sup>.

### Tratamiento

La miopatía anti-SRP es una patología con baja prevalencia a nivel mundial. En los casos registrados se trata de una entidad con una respuesta muy variable al tratamiento. Ello ha desembocado en una falta de evidencia científica que permita obtener algoritmos terapéuticos estandarizados. No obstante, existen propuestas realizadas por expertos que se basan en abordajes empíricos<sup>3</sup>.

Se recomienda comenzar el tratamiento con corticoides a altas dosis, 1mg/kg/día de prednisona. Los pulsos de metilprednisolona son una opción en aquellos pacientes con presentación grave (debilidad muscular de instauración rápida, disfagia o fallo respiratorio). Las guías de tratamiento recomendadas por el “European Neuromuscular Centre” proponen una primera línea de tratamiento basada en la combinación de corticoides y un ahorrador de corticoides como el metotrexato<sup>9</sup>.



<i>Miopatía anti-SRP y anti-HMGCR</i>	
<b>Tratamiento de mantenimiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir <b>corticoides orales</b> a la dosis más baja tolerada y lo antes posible (manteniendo el máximo beneficio)</li> <li>• Continuar <b>metotrexato</b> durante al menos 2 años en remisión (después reducir dosis progresivamente: 2,5mg/semana cada mes)</li> <li>• Continuar <b>rituximab</b> cada 6 meses, al menos durante 2 años en remisión</li> <li>• Si administradas, las <b>IVIG</b> se reducen o retiran según tolerancia</li> </ul>

*Figura 1: Traducido de: Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y, Amato A, et al. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. Neuromuscul Disord. 2018;28(1):87-99.*

### Pronóstico

El pronóstico de las MNIM es más infausto que en otras miositis. Un porcentaje significativo, aproximadamente la mitad de los pacientes, continúa con debilidad muscular tras cuatro años de tratamiento inmunosupresor, siendo las formas de aparición precoz las de peor pronóstico<sup>3,6</sup>. Este desenlace está relacionado con la extensión del daño muscular, que depende del tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo desde la aparición de los síntomas y duración del tratamiento. Además, la presencia de cardiopatía en estos pacientes reduce significativamente la supervivencia global<sup>6</sup>.

Los niveles de CK se han objetivado como el marcador pronóstico más fiable de la aparición de un nuevo brote<sup>3</sup>. La mayoría de los autores defiende que un inicio precoz de la inmunoterapia intensiva mejora el pronóstico a corto plazo de estos pacientes. Así mismo, se ha descrito que los sujetos que realizan fisioterapia una vez recuperados de un brote obtienen una mejor calidad de vida a medio y largo plazo, ya que constituye otro pilar fundamental de la recuperación funcional<sup>6</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

Debido a la escasez de evidencia científica que valore las alternativas terapéuticas y la respuesta a las mismas en pacientes con miopatía anti-SRP, se plantea el presente trabajo en relación con el tema en cuestión.

## OBJETIVOS

- Objetivo principal: Valorar la efectividad de las distintas alternativas terapéuticas en pacientes con miopatía anti-SRP.
- Objetivo secundario:
  - Analizar las características epidemiológicas, clínicas y diagnósticas de los pacientes con miopatía anti-SRP tratados con fármacos endovenosos.
  - Detectar cuál de los tratamientos conlleva mejores resultados en la remisión de la enfermedad.
  - Estudiar cuáles son los factores de peor pronóstico en esta selección de pacientes.
  - Valorar la evolución de marcadores biológicos de daño muscular tras el tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado la búsqueda en las bases de datos Pubmed, Embase, Scopus y Web of Science, seleccionando los artículos que incluyesen información sobre la miopatía anti-SRP y su respuesta al tratamiento hasta enero de 2022. Se han empleado los siguientes términos de búsqueda: “anti-SRP”, “antiSRP”, “signal recognition particle”, “plasmapheresis”, “plasma exchange”, “Rituximab”, “intravenous immunoglobulin”. En la búsqueda se han empleado los operadores AND y OR de la siguiente forma: (“plasmapheresis” OR “plasma exchange” OR “Rituximab” OR “intravenous immunoglobulin”) AND (“anti-SRP” OR “antiSRP” OR “signal recognition particle”).

La búsqueda ha sido realizada por una investigadora (ME) con el asesoramiento de un supervisor (ACh).

Los criterios para incluir los artículos en este estudio han sido:

- Diagnóstico de miopatía con anticuerpos anti-SRP.
- Tratamiento con fármacos endovenosos.

Las variables recogidas para el análisis de este trabajo quedan expuestas en el **Anexo 1**.

La variable “respuesta parcial en brote” se refiere a la mejoría del paciente tras la adición del fármaco sin la resolución del brote. La variable “respuesta completa en brote” se refiere a la resolución del brote tras la adición del fármaco. La variable “respuesta nula en brote” se refiere a la ausencia de mejoría tras añadir el fármaco.

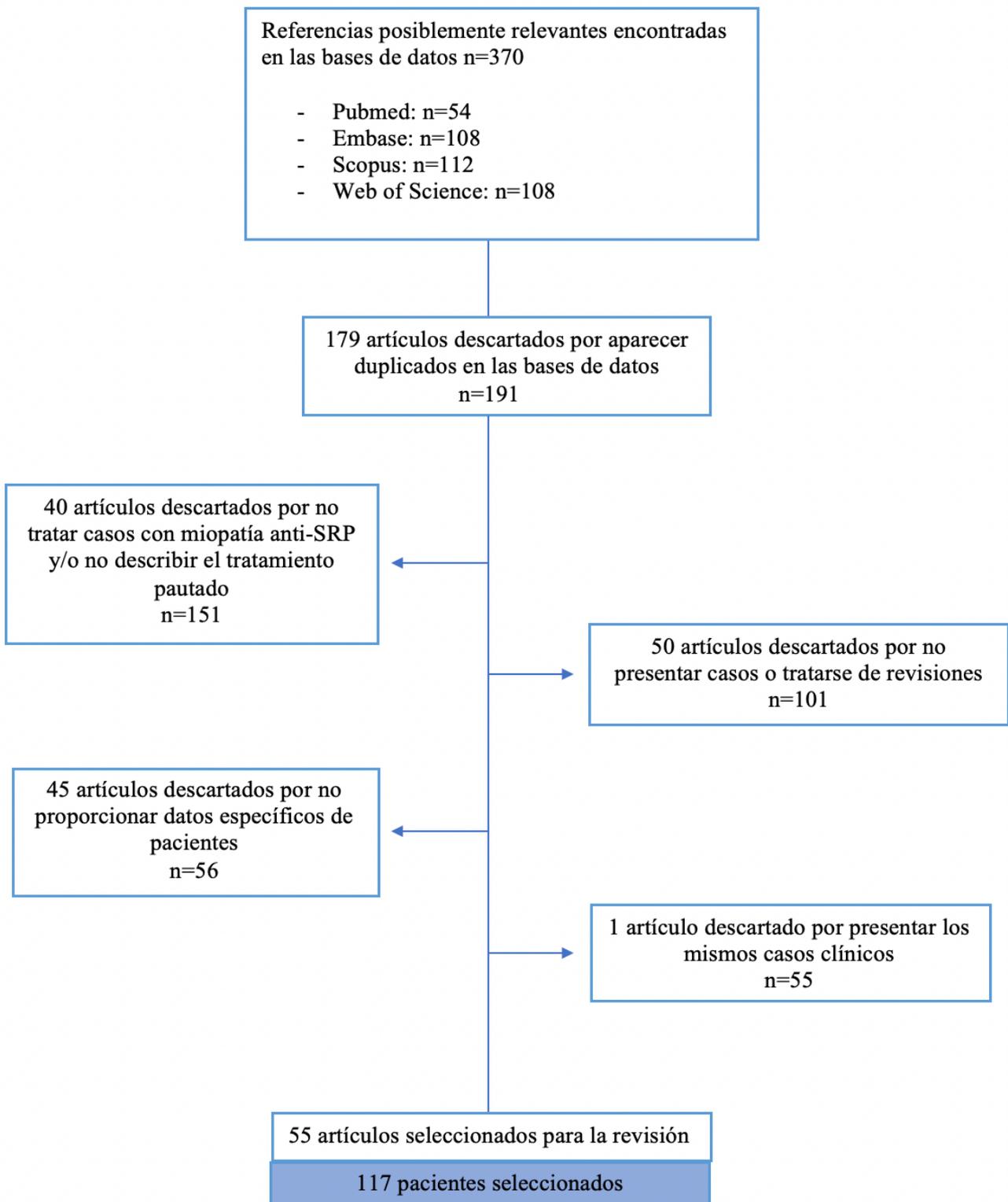
Los datos incluidos en el estudio fueron recogidos para su análisis estadístico mediante el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Ante la gran cantidad de variables se han seleccionado para el análisis aquellas más relevantes desde el punto de vista clínico y práctico.

Se realizó la Prueba de Chi-cuadrado y la Prueba exacta de Fisher para valorar asociación estadística entre las variables cualitativas. La prueba t de Student para muestras independientes se empleó para estudiar la asociación estadística entre variables cualitativas dicotómicas y variables cuantitativas. La prueba t dependiente para muestras apareadas se empleó para evaluar variables cuantitativas en diferentes momentos en el tiempo.

El análisis de varianza (ANOVA) de una vía determinó si existían diferencias estadísticamente significativas entre las medias de tres o más grupos. En último lugar, se realizó el coeficiente de correlación de Pearson para analizar la relación estadística entre dos variables cuantitativas.

## **RESULTADOS**

Como resultado de la búsqueda se encontraron 370 artículos con los criterios empleados, de los cuales se han descartado 315. Las causas del descarte quedan reflejadas en la figura 2:



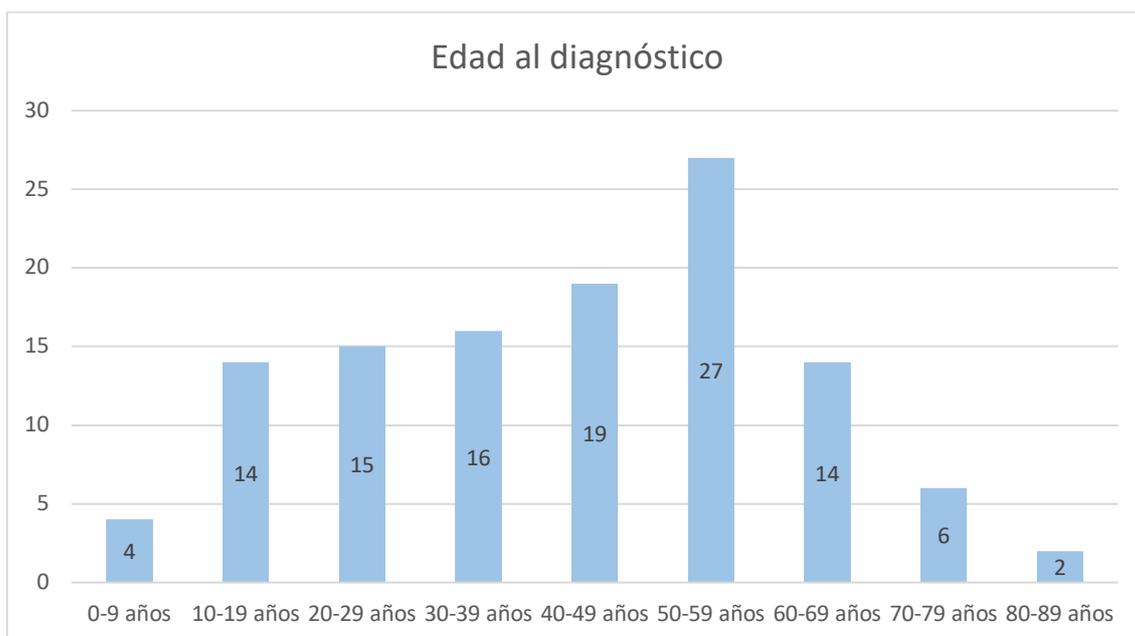
*Figura 2: Diagrama de flujo de la revisión sistemática.*

De los 55 artículos seleccionados, se han extraído los datos clínicos de 117 pacientes, ordenándolos en una tabla de variables para observar la distribución de estas. Posteriormente, se procedió a realizar un análisis descriptivo y estadístico.

### Análisis descriptivo

Atendiendo a la distribución por sexo, 84 eran mujeres y 33 hombres, lo que representa un 71,8% y un 28,2% del total respectivamente.

La edad media de presentación fue los 42,56 años, con valores entre los 4 y 87 años. Estratificados por decenios, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en el quinto decenio de vida (23,07%). La población pediátrica (menos de 18 años) representa el 12,82% (Figura 3).

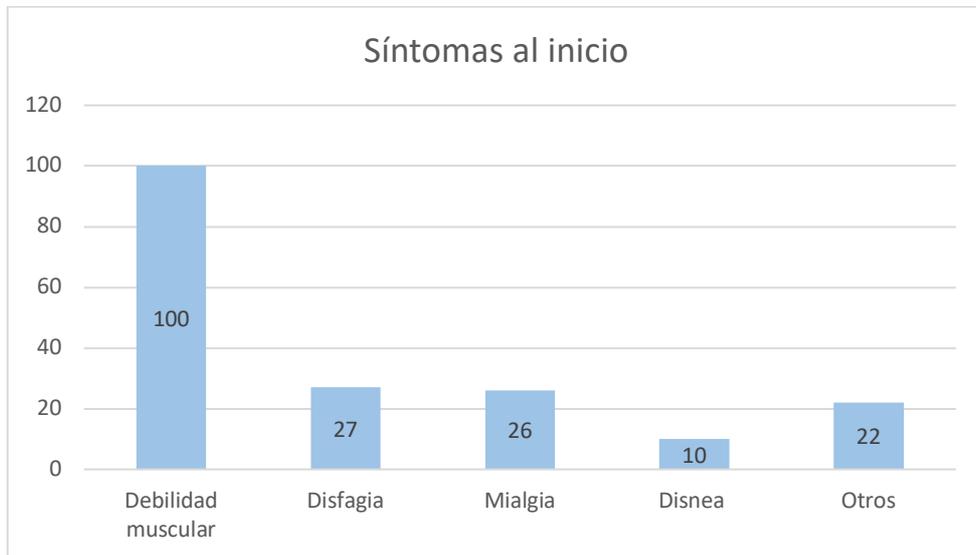


**Figura 3:** Distribución según la edad al diagnóstico.

Respecto a la etnia, 33 pacientes eran asiáticos (28,2%), 23 caucásicos (19,7%), 13 americanos (11,1%) y 10 africanos (8,5%).

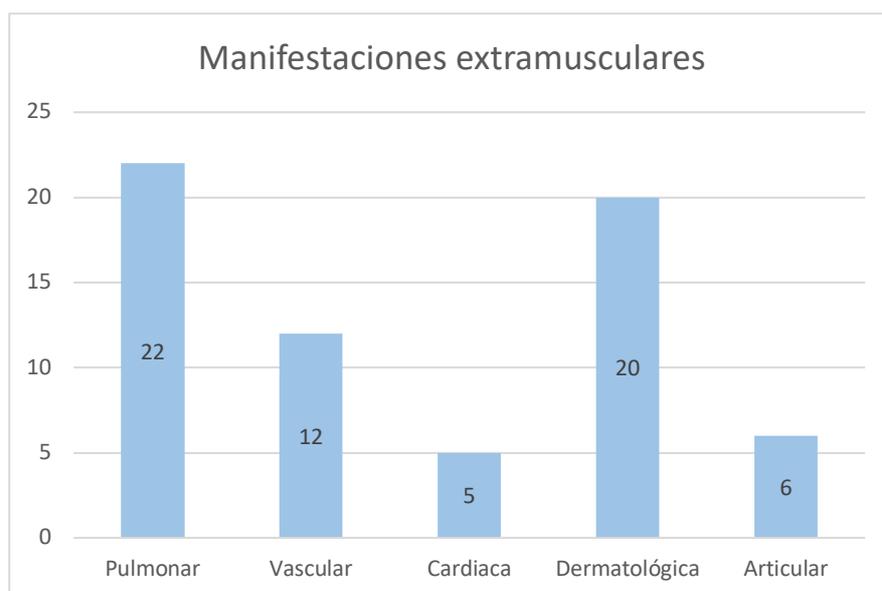
El síntoma de inicio más frecuente fue la debilidad muscular, presente en 100 pacientes (85,5%), seguido de la disfagia presente en 27 pacientes (23,1%), la mialgia en 26

(22,2%) y la disnea en 10 (8,5%). Hasta 22 pacientes (18,8%) presentaron otra sintomatología, principalmente astenia o anorexia (Figura 4).



**Figura 4:** Distribución de los síntomas al inicio de la enfermedad.

Se constataron manifestaciones extramusculares en 61 pacientes (52,1%) siendo la más prevalente la pulmonar (17,9%), seguida de la afectación dermatológica (17,1%), fenómeno de Raynaud (10,3%), afectación articular (5,1%) y afectación cardíaca (4,3%) (Figura 5).



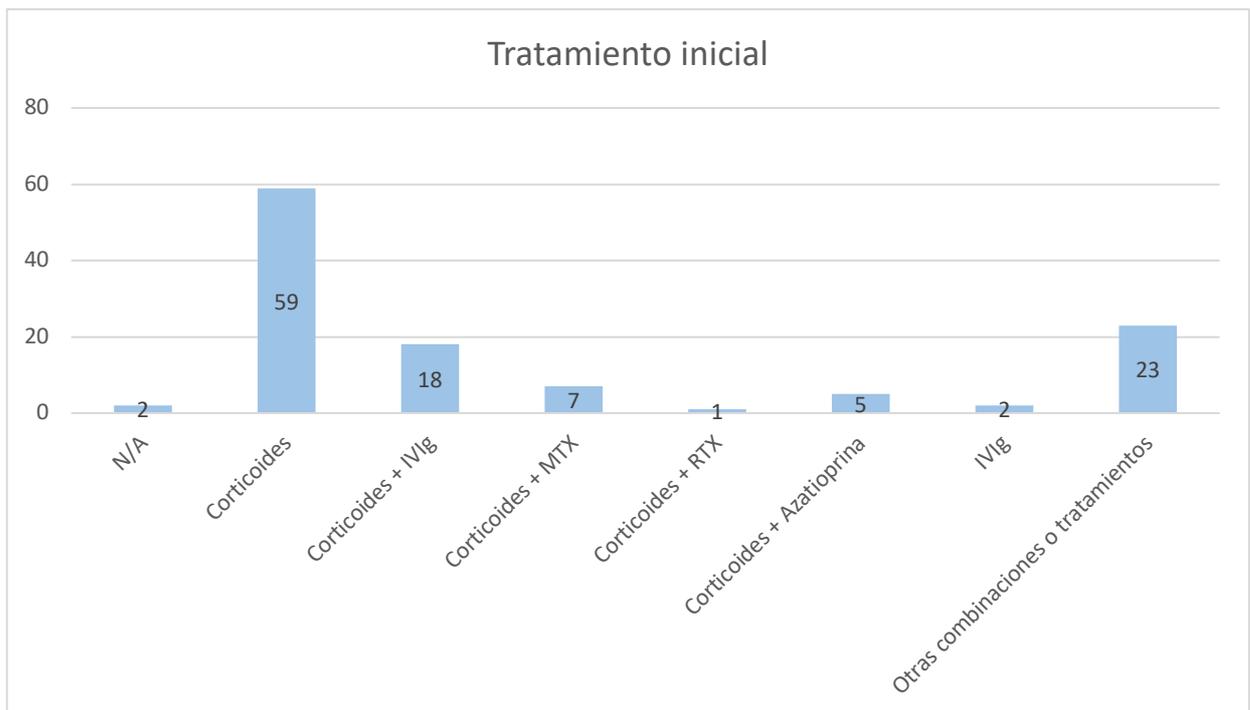
**Figura 5:** Distribución de las manifestaciones extramusculares.

La media de CK al diagnóstico fue de 9727,28 UI/l con valores entre 68 y 56000 UI/l. Tras recibir tratamiento fue de 850,96 UI/l con valores entre 13 y 6200 UI/l.

Los anticuerpos anti-SRP al diagnóstico resultaron positivos en 114 pacientes (97,4%) y negativos en un paciente (0,9%). Tras recibir tratamiento, permanecieron positivos en trece pacientes (11,1%) y se negativizaron en cinco pacientes (4,3%). En la mayoría de los estudios no constaban datos de esta última variable.

El tratamiento de inicio más utilizado fueron los corticoides en monoterapia (50,42%), seguido de los corticoides en combinación con IGIV (15,38%) (Figura 6).

De los pacientes que recibieron corticoides, 85 los recibieron por vía oral (72,60%). Los pulsos de corticoides, definidos como dosis intravenosas de más de 100 mg de metilprednisolona durante 3-5 días, se prescribieron en 32 pacientes (23,7%).

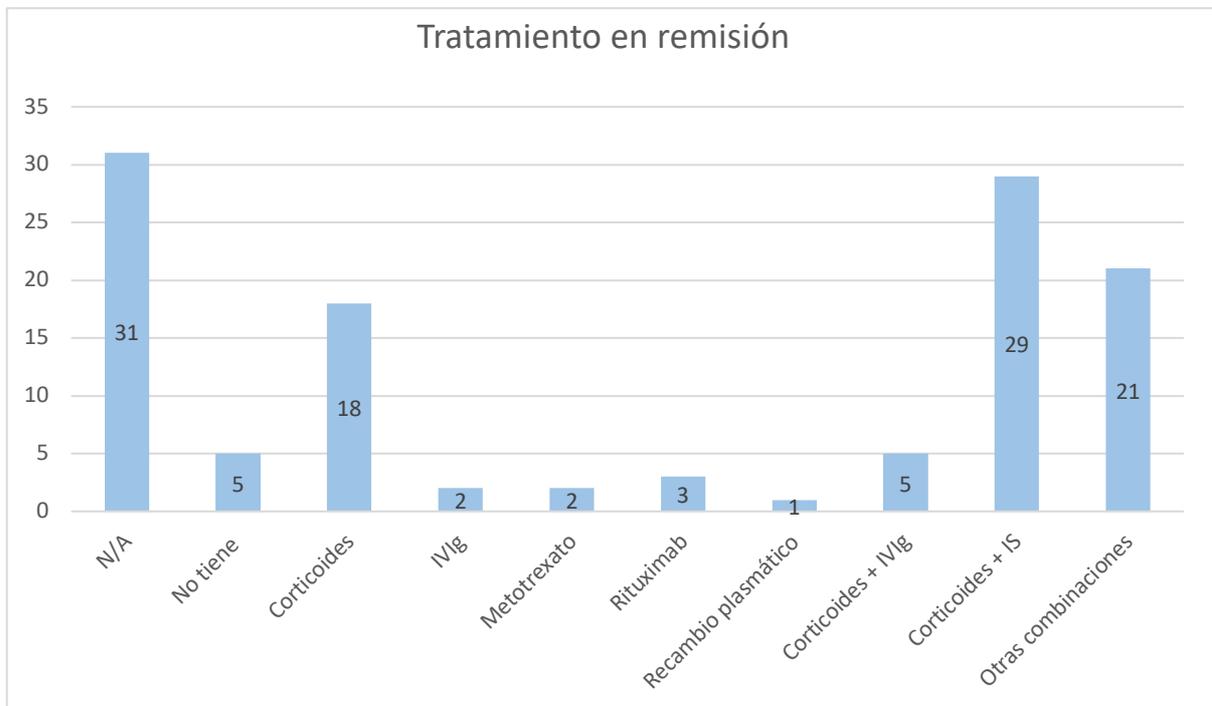


**Figura 6:** Distribución del tratamiento inicial.

El tratamiento en remisión más empleado fueron las terapias combinadas. Los corticoides en combinación con otro inmunosupresor se utilizaron en 24,78% de los pacientes. Los

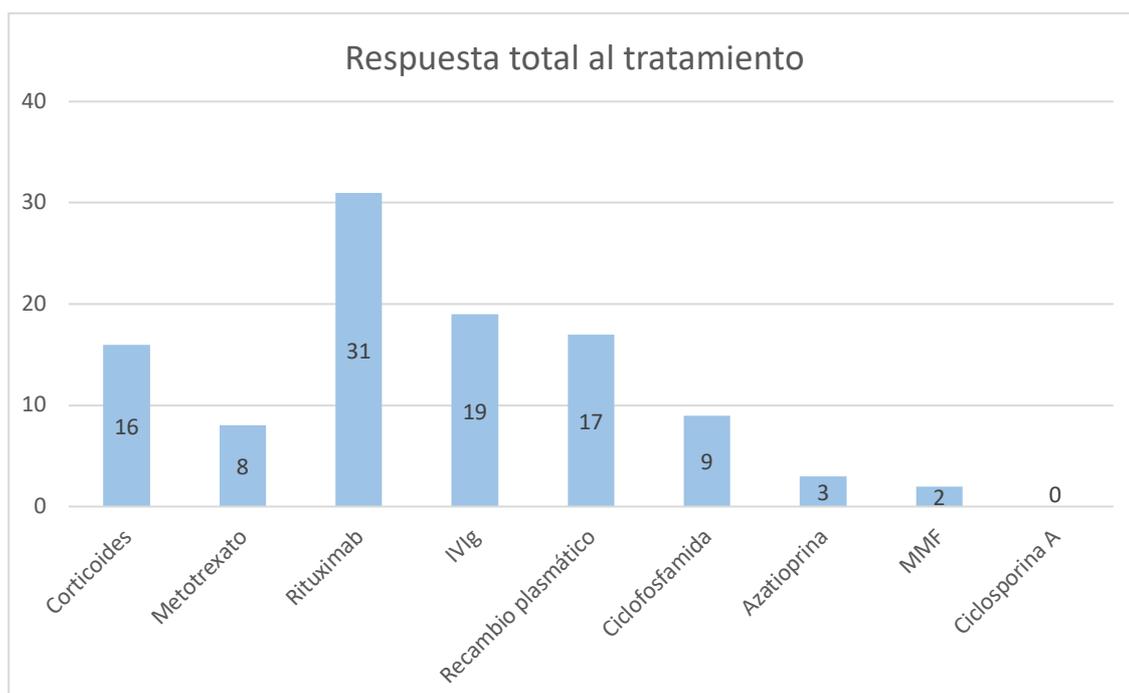
inmunosupresores más utilizados fueron rituximab (2,56%) y metotrexato (1,7%). Cinco pacientes recibieron corticoides junto con dosis periódicas de IGIV (4,27%). Hasta 21 pacientes del estudio recibieron combinaciones de metotrexato, rituximab, IGIV y RP (17,95%).

Un número importante de pacientes recibieron tratamiento en monoterapia: 18 pacientes recibieron corticoides (15,38%), 3 rituximab (2,56%), 2 metotrexato (1,7%) y 2 IGIV (1,7%). El RP fue el tratamiento en remisión de un solo paciente (0,85%). Cinco pacientes del estudio no tuvieron tratamiento en remisión (4,27%) (Figura 7).



**Figura 7:** Distribución del tratamiento en remisión.

Respecto a la respuesta total a los tratamientos utilizados, 31 pacientes tuvieron respuesta total al rituximab (26,5%), 19 a las IGIV (16,2%), 17 al RP (14,5%), 16 a los corticoides (13,7%) y 8 al metotrexato (6,8%) (Figura 8).



**Figura 8:** Distribución de la respuesta total a los diferentes tratamientos.

La media de brotes fue de 1,34 con una variabilidad entre 1 y 6 brotes. El tiempo medio desde el inicio de tratamiento hasta la remisión fue de 28,91 meses con una variabilidad entre 0 y 492 meses.

Las enfermedades concomitantes son poco frecuentes, apareciendo en 11,1% de los sujetos del estudio. Hasta 6 pacientes fueron diagnosticados de enfermedad neoplásica (5,13%), si bien fueron considerados hallazgos independientes. En total, se registraron 8 fallecimientos (6,84%). El estudio descriptivo de todas las variables recogidas queda expuesto en el **Anexo 2**.

### Estudio analítico

Se demostró asociación significativa entre la respuesta total a los fármacos (excepto al metotrexato) y la existencia de recaídas, así como la asociación entre recibir pulsos de corticoides y responder de forma completa a RP y ciclofosfamida. Además, se estableció asociación entre iniciar el tratamiento con corticoides orales y responder de forma completa a las IGIV y la ciclofosfamida. La ausencia de codiagnóstico de otra enfermedad se relacionó con una respuesta total al rituximab. Todo ello se refleja en la Tabla 2.

	N	Recaída (N=35)	No recaída (N=57)	Valor p
Respuesta total a corticoides	14	6 (37,5%)	8 (50%)	0,021
Respuesta total a metotrexato	7	2 (25%)	5 (62,5%)	0,252
Respuesta total a rituximab	29	9 (29,03%)	20 (64,52%)	0,003
Respuesta total a IGIV	18	5 (26,31%)	13 (68,42%)	0,001
Respuesta total a ciclofosfamida	9	0 (0%)	9 (100%)	0,013
Respuesta total a recambio plasmático	7	2 (11,76%)	5 (29,41%)	0,001

	N	Pulsos de corticoides (N=31)	No pulsos de corticoides (N=86)	Valor p
Respuesta total a metotrexato	8	2 (25%)	6 (75%)	0,343
Respuesta total a rituximab	31	6 (19,35%)	25 (80,64%)	0,253
Respuesta total a IGIV	19	7 (36,84%)	12 (63,16%)	0,312
Respuesta total a ciclofosfamida	9	6 (66,66%)	3 (33,33%)	0,020
Respuesta total a recambio plasmático	17	1 (5,88%)	16 (94,12%)	0,041

	N	Corticoides orales (N=85)	No corticoides orales (N=28)	Valor p
Respuesta total a metotrexato	8	6 (75%)	2 (25%)	0,799
Respuesta total a rituximab	29	20 (64,52%)	9 (29,03%)	0,698
Respuesta total a IGIV	19	8 (42,1%)	11 (57,89%)	0,000
Respuesta total a ciclofosfamida	9	2 (22,22%)	7 (77,77%)	0,006
Respuesta total a recambio plasmático	17	13 (76,47%)	4 (23,53%)	0,754

	N	Codiagnóstico con otra enfermedad (N=13)	No codiagnóstico con otra enfermedad (N=102)	Valor p
Respuesta nula a corticoides	47	5 (10,20%)	42 (85,71%)	0,274
Respuesta nula a metotrexato	21	2 (9,1%)	19 (86,36%)	0,319
Respuesta nula a rituximab	6	0 (0%)	6 (85,71%)	0,022
Respuesta nula a IGIV	28	2 (6,9%)	26 (89,65%)	0,729
Respuesta nula a ciclofosfamida	3	0 (0%)	3 (100%)	1,000
Respuesta nula a recambio plasmático	2	0 (0%)	2 (100%)	0,720

	N	Codiagnóstico con otra	No codiagnóstico con otra	Valor p
		enfermedad (N=13)	enfermedad (N=102)	
Manifestación pulmonar	21	7 (33,33%)	14 (66,66%)	0,053
Éxitus	8	2 (25%)	6 (75%)	0,543

*Tablas 2A, 2B, 2C, 2D, 2E: Análisis estadístico de variables cualitativas mediante Prueba Chi-cuadrado y Prueba exacta de Fisher.*

Los pacientes que recibieron pulsos de corticoides intravenosos presentaron menor número de brotes y menor tiempo hasta remisión de forma significativa. Por otro lado, los sujetos que recibieron exclusivamente corticoides por vía oral presentaron mayor número de brotes sin reducción en el tiempo hasta la remisión. Finalmente, se demostró asociación entre el número de brotes y el codiagnóstico de otra enfermedad. Estos resultados quedan recogidos en la Tabla 3.

No se pudo estudiar la asociación entre el número de brotes y el número de éxitus ya que en los pacientes fallecidos no se especificaban el número de brotes padecidos.

	Número de brotes hasta remisión		Valor p
	Intervalo de confianza (95%)		
	Límite inferior	Límite superior	
Sexo	-0,229	1,063	0,194
Manifestaciones extramusculares	-0,256	0,651	0,386
Codiagnóstico con otra enfermedad	0,138	0,640	0,003
Pulsos de corticoides	0,072	0,720	0,018
Corticoides orales	-0,881	-0,083	0,019
Respuesta total a corticoides	-1,125	0,175	0,142
Respuesta total a MTX	-2,229	0,092	0,066
Respuesta total a RTX	-1,609	0,644	0,389
Respuesta total a IGIV	-0,654	0,392	0,617
Respuesta total a PE	-1,157	3,157	0,326
Respuesta total a ciclofosfamida	-0,621	3,207	0,140

	Tiempo hasta remisión		
	Intervalo de confianza (95%)		Valor p
	Límite inferior	Límite superior	
Sexo	-56,098	43,783	0,805
Manifestaciones extramusculares	-1,773	83,923	0,060
Codiagnóstico con otra enfermedad	-86,455	145,698	0,610
Pulsos de corticoides	3,250	63,395	0,031
Corticoides orales	-42,161	56,062	0,777
Respuesta total a corticoides	-37,961	73,380	0,525
Respuesta total a MTX	-91,350	100,663	0,921
Respuesta total a RTX	-24,346	104,623	0,209
Respuesta total a IGIV	-69,894	48,210	0,712
Respuesta total a PE	-48,606	330,960	0,086
Respuesta total a ciclofosfamida	-27,305	103,505	0,223

	Niveles de CK al diagnóstico		
	Intervalo de confianza (95%)		Valor p
	Límite inferior	Límite superior	
Sexo	-4860,821	949,230	0,185
Manifestaciones extramusculares	-3503,710	3716,660	0,954
Codiagnóstico con otra enfermedad	-1330,342	9848,404	0,134
Pulsos de corticoides	-5942,765	2051,320	0,337
Respuesta total a corticoides	-4993,226	5886,883	0,871
Respuesta total a MTX	-1453,142	16870,059	0,097
Respuesta total a RTX	-11141,124	2351,040	0,194
Respuesta total a IGIV	-1495,741	10017,623	0,144
Respuesta total a PE	-13310,406	8221,023	0,626
Respuesta total a ciclofosfamida	-9114,691	5877,996	0,652

*Tabla 3A, 3B, 3C: Análisis estadístico de variables cualitativas dicotómicas y cuantitativas mediante Prueba “t” de Student.*

Se objetivó un descenso significativo de los niveles de CK después de aplicar los tratamientos recogidos en este estudio, independientemente de los mismos. La mayor reducción se apreció en aquellos pacientes a los que se les administró RTX o IGIV (Tabla 4).

	Niveles de CK antes-después			
	CK media al diagnóstico	CK media tras tratamiento	Diferencia	Valor p
Respuesta total a corticoides	6689,82	915,36	5774,46 (86,32%)	0,001
Respuesta total a RTX	14447,35	631,25	13816,1 (95,63%)	0,000
Respuesta total a IVIG	9003,79	353,21	8650,58 (96,08%)	0,000
Respuesta total a RP	7110,53	628,33	6482,2 (91,16%)	0,002

**Tabla 4:** Análisis estadístico antes-después de los niveles de CK.

En el análisis ANOVA, no se demostró relación significativa en la comparativa del tratamiento inicial con los brotes y el tiempo hasta remisión ( $p > 0,05$ ). Así como tampoco el coeficiente de correlación de Pearson demostró relación lineal significativa en el análisis de los niveles de CK con el número de brotes y el tiempo hasta remisión ( $p > 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

Presentamos la primera revisión sistemática realizada en las cuatro bases de datos principales (PubMed, Embase, Scopus y Web of Science) sobre la MI por anticuerpos anti-SRP y su respuesta a los tratamientos endovenosos, si bien se han encontrado cinco revisiones clásicas<sup>9,11,12,13,17</sup>.

Respecto a los datos demográficos de los 117 pacientes incluidos en el estudio, la mayoría fueron mujeres (71,8%), lo cual coincide con lo descrito por otros autores<sup>9,13</sup>. La enfermedad se diagnosticó en un rango muy amplio de edades, siendo la edad media de presentación de 42,56 años, similar a la media descrita en la literatura<sup>3</sup>. La mayoría de los sujetos fueron diagnosticados en el quinto decenio de vida, aunque, en otros estudios, la mayoría se diagnosticaron entre los 38,4 y los 51,3 años<sup>22</sup>.

En cuanto a la etnia, predomina la raza asiática (28,2%) seguida de la raza caucásica (19,7%). Estos resultados se asemejan a los hallados en la literatura<sup>6,9</sup>.

El síntoma de inicio más frecuente del estudio fue la debilidad muscular, siendo los músculos más afectados el psoas y el deltoides, al igual que en otros estudios<sup>13</sup>. De acuerdo con las revisiones literarias, la disfagia está presente en 23-38% de los pacientes<sup>6</sup>, su prevalencia en este estudio es 23,1%.

La manifestación extramuscular más frecuente fue la pulmonar en forma de enfermedad intersticial pulmonar. Estuvo presente en 17,9% de los pacientes del estudio, porcentaje menor de lo descrito en la literatura actual<sup>6</sup>. La prevalencia de otras manifestaciones extramusculares es menor del 10%, dato similar a lo observado en este estudio<sup>3</sup>. Esto podría significar que dentro de la fisiopatología de la miopatía anti-SRP el aparato respiratorio es una diana importante y debe ser tenida en cuenta desde el punto de vista clínico. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de antiRo52 y las manifestaciones pulmonares como así ocurre en otras miopatías inflamatorias.

Se estableció asociación estadística entre la presencia de otra enfermedad y el número de brotes. No se pudieron establecer diferencias entre las distintas enfermedades asociadas debido al escaso número de datos en estas variables. Además, la ausencia de enfermedad concomitante influyó en la respuesta total al rituximab. Estos resultados podrían indicar que otras enfermedades, principalmente neoplásicas y/o autoinmunes, afectan en la respuesta al tratamiento, siendo necesarios más estudios relacionados. En la actualidad, no existen datos que demuestren relación entre miopatía anti-SRP y cáncer, como tampoco se ha demostrado en los datos del presente trabajo<sup>3</sup>.

En los estudios publicados hasta la fecha, los niveles de CK al diagnóstico difieren de unos autores a otros, desde 4700 UI/L hasta 16167 UI/L según la fuente<sup>3,13</sup>. Es decir, si bien los niveles elevados de CK sirven en el proceso diagnóstico de la enfermedad, en el momento de abordar inicialmente al paciente las cifras son variables dentro de la elevación característica. Como novedad, tal y como se demuestra en el análisis estadístico, los niveles de la enzima no se correlacionan con la respuesta al tratamiento, número de brotes de enfermedad y tiempo hasta remisión. Por tanto, la cuantificación de las cifras de CK probablemente solo aporten información a cerca del inicio de un brote, como ya había sido mencionado en la literatura<sup>3</sup>.

La disminución en los niveles de CK cuando la respuesta al tratamiento es total es similar, independientemente del tratamiento. Esto seguramente traduzca el hecho de que una vez que el paciente recibe el fármaco o tratamiento adecuado, la afectación muscular cesa. Si bien, las IGIV son las que más descenso proporcional muestran en el valor medio de CK. A tenor de la falta de estudios a cerca de la repercusión del tratamiento en la CK, nuevos estudios deberán ser llevados a cabo.

Pocos estudios comparan los resultados histopatológicos de las miopatías inmunomediadas<sup>3</sup>. Pese a este déficit, hasta el 88% de los sujetos del estudio fue sometido a una biopsia muscular, siendo compatible con el diagnóstico de MNIM en el 74,4% de los casos. Ello podría estar justificado porque es un procedimiento más coste-efectivo que el análisis bioquímico.

El uso de prednisona 1mg/kg/día es el estándar terapéutico de inicio, lo cual coincide con los resultados del estudio. Hasta 72,6% de los pacientes comenzaron el tratamiento con corticoides orales. Algunos autores recomiendan empezar con dosis altas de metilprednisolona (>100mg/día)<sup>9</sup>, que fue administrado en el 26,5% de los pacientes del estudio. El tratamiento con pulsos corticoideos resultó en un menor número de brotes y en una disminución del tiempo desde el diagnóstico hasta la remisión de la enfermedad. Además, dichos pacientes mostraron una mejor respuesta a corticoides orales, RP y ciclofosfamida. Aquellos pacientes tratados con corticoides orales tuvieron una mejor respuesta a ciclofosfamida e IGIV, aunque padecieron un mayor número de brotes sin una disminución significativa en el tiempo transcurrido hasta la remisión.

Estos resultados son novedosos y no se han encontrado análisis similares en las publicaciones previas incluidas en este trabajo. Los pulsos de metilprednisolona a más de 100mg/día podrían ser considerados como una mejor opción en el abordaje inicial del brote frente a la corticoterapia oral o en menor dosis. Nuevos estudios son necesarios para consolidar estos hallazgos y establecer comparativas posológicas.

Como en otras enfermedades de perfil inflamatorio, la asociación de un fármaco inmunosupresor permite disminuir la dosis corticoidea. Sin embargo, no existen ensayos clínicos aleatorizados que guíen a la hora de escoger un inmunosupresor<sup>9</sup>. El uso de estos fármacos no resultó estadísticamente significativo para la reducción del tiempo hasta

remisión o la aparición de un nuevo brote. La heterogeneidad en el uso de estos dificulta las comparaciones, por lo que nuevos estudios al respecto aportarían más datos relevantes.

En caso de enfermedad refractaria, el fármaco que ha demostrado tener una mayor eficacia es el rituximab, especialmente en pauta combinada con corticoides<sup>13</sup>. En nuestro estudio, solo un paciente recibió rituximab como terapia inicial junto con corticoides, mientras que en remisión lo recibieron un 10,25%, bien de forma combinada (6,8%) o en monoterapia (3,41%). Hasta 41 pacientes recibieron en algún momento de la evolución de su enfermedad rituximab (35,04%), respondiendo de forma completa al mismo 31 individuos. Estos pacientes presentaban menos recaídas de la enfermedad, aunque no se encontraron diferencias significativas entre aquellos sujetos que recibieron rituximab ni en el número de brotes, ni en el tiempo hasta la remisión. Sin embargo, la mejoría clínica tras su uso fue evidente en la mayoría de los pacientes, como ya se reflejó en otros estudios previos. En 2010, Valiyil et al. publicaron una serie de casos en la que seis de ocho pacientes refractarios a otros tratamientos respondieron de forma significativa y mantenida al rituximab<sup>61</sup>. Estos beneficios fueron demostrados en un estudio longitudinal publicado por Pinal-Fernández et al. en 2017<sup>14</sup>. Xiong et al. publicaron en 2021 la primera revisión sistemática sobre los efectos del rituximab en pacientes con miopatía anti-SRP refractaria demostrando de nuevo los buenos resultados de este, en especial en las pacientes de raza africana; aunque concluían la necesidad de mejores criterios y estudios para valorar la eficacia del rituximab como primera línea de tratamiento<sup>15</sup>.

En definitiva, la ausencia de significación estadística del presente análisis puede justificarse por la falta de longitudinalidad de los estudios previos. La mayoría de las publicaciones abandona el seguimiento del paciente tras la resolución del primer y/o segundo brote. Esto dificulta el determinar si el rituximab condiciona una mejor evolución de la enfermedad a medio y largo plazo con respecto a otros fármacos.

Existen resultados de eficacia muy limitada en cuanto al RP como tratamiento. Diversos autores coinciden en la falta de estudios que analicen su efecto. Según los expertos, esta escasez está condicionada por el auge del rituximab en los últimos años, el cual ha aplazado de forma significativa otros inmunosupresores<sup>9</sup>. En 2006, Arlet et al. publicaron dos casos de miopatía anti-SRP que mejoraron de forma notable al ser tratados con corticoides y RP seguido de rituximab<sup>17</sup>. Se aplicó RP al 18,8% de los sujetos del estudio, obteniendo una respuesta completa en el 77,27%. Al igual que con rituximab, los

pacientes con respuesta completa presentaron menos recaídas en el tiempo de seguimiento. No se demostró diferencia estadísticamente significativa con respecto al número de brotes ni el tiempo hasta remisión. Probablemente se pueda extraer la misma conclusión que con los datos referentes al rituximab, siendo necesarios más estudios extendidos en el tiempo para determinar la efectividad a medio y largo plazo, dado que el RP no se encuentra incluido en la mayoría de algoritmos terapéuticos actuales.

Las MNIM suponen un problema de salud complejo debido a la morbimortalidad asociada. Los fallecimientos suelen estar en relación con cáncer y/o afectación cardíaca<sup>6</sup>. En cambio, los estudios hasta la actualidad no se centran en estos datos. Es probable que exista un sesgo de publicación al no redactarse los casos más graves o con fallecimientos tempranos, repercutiendo en la ausencia de series longitudinales. Por ello, y lo anteriormente referido, se requieren nuevos estudios dirigidos en un futuro.

Las limitaciones para este estudio fueron:

- Gran variabilidad en el abordaje de cada uno de los casos y en las variables recogidas para cada paciente.
- Escasez de estudios longitudinales con tamaños muestrales elevados.
- Presentamos un análisis univariante, no controlando el efecto de terceros factores que podrían actuar como modificadores del efecto o factores de confusión.

## **CONCLUSIONES**

- Se presenta la primera revisión sistemática en la literatura sobre la miopatía inflamatoria por autoanticuerpos anti-SRP y su respuesta a tratamientos endovenosos.
- Los pulsos de metilprednisolona de más de 100 mg/día podrían ser considerados una mejor opción en el abordaje inicial de la enfermedad frente a la corticoterapia oral o en menor dosis.
- La respuesta total al rituximab y/o recambio plasmático se traduce en una disminución significativa del número de recaídas tras un brote de enfermedad.
- El diagnóstico de enfermedades concomitantes en pacientes con MNIM se traduce en un mayor número de brotes de enfermedad.

- Se constata un descenso significativo de las cifras de CK tras la administración de los tratamientos endovenosos seleccionados.
- La ausencia de consenso en el manejo terapéutico que se observa en los datos recogidos, así como la ausencia de algoritmos de tratamiento estandarizados, hacen patente la necesidad de estudios orientados a este propósito.
- Se requieren ensayos clínicos para valorar la efectividad de los distintos tratamientos a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grau JM, Casademont J, Cardellach F. Enfermedades musculares. En: Rozman C, Cardellach F. Farreras Rozman. Medicina Interna. 18th ed. Barcelona: Elsevier España; 2016. p. 1483-1495.
2. Dalakas MC. Polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 19a ed. México: McGraw-Hill; 2016. p. 2194-2202.
3. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Current Rheumatology Reports*. 2018;20(4):21.
4. Merlonghi G, Antonini G, Garibaldi M. Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM): A myopathological challenge. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2022 [citado 31 Ene 2022];21(2):102993. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997221002731>
5. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734-47.
6. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):689–701.
7. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(6):612–9.
8. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y, Amato A, et al. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(1):87-99.

9. Weeding E, Tiniakou E. Therapeutic Management of Immune-Mediated Necrotizing Myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2021;7(2):150–60.
10. Álvarez Fiallo R, Santos Anzorandia C, Medina Herrera E. Diagnóstico electromiográfico de las enfermedades neuromusculares. *Rev Cub Med Mil [Internet]*. 2007 [citado 31 Ene 2022];36(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572007000100008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572007000100008&lng=es)
11. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(12).
12. Goyal NA, Mozaffar T. Novel Therapeutic Options in Treatment of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(9).
13. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(6):612-619.
14. Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, Albayda J, Paik J, Danoff SK, et al. Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. *Arthritis Care Res*. 2017;69(2):263-270.

#### Bibliografía de la búsqueda

15. Almeida S, Braga M, Santos MJ. Juvenile dermatomyositis with anti-signal recognition particle antibodies: a case report. *Acta Reumatol Port*. 2016; 41(2):162-164.
16. Arlet J-, Dimitri D, Pagnoux C, Boyer O, Maisonobe T, Authier F- et al. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with

- antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord.* 2006;16(5):334-336.
17. Binns EL, Moraitis E, Maillard S, Tansley S, McHugh N, Jacques TS, et al. Effective induction therapy for anti-SRP associated myositis in childhood: A small case series and review of the literature. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15(1).
  18. Borukhson L, Yee P, Baburaj K, Bhalara S. E036 Anti-signal recognition peptide myopathy successfully treated with intravenous immunoglobulin and maintenance mycophenolate mofetil. *Rheumatology.* 2019;58(Suppl.3).
  19. Cui B-, Tian Y-, Ma X-, Yin G, Xie Q. Belimumab for Immune-Mediated Necrotizing Myopathy Associated With Anti-SRP Antibodies: A Case Report and Retrospective Review of Patients Treated With Anti-B-Cell Therapy in a Single Center and Literature. *Front Immunol.* 2021;12.
  20. Curtin D, Costigan D, McCarthy C, Jansen M, Farrell M, Reid V, et al. Novel antibody associations in immune-mediated necrotising myopathy without inflammation. *Ir J Med Sci.* 2016;185(4):941-943.
  21. Deligny C, Goëb V, Dueymes M, Kahn V, Dehlinger V, Baptiste GJ, et al. Rituximab for patients with myopathy associated with anti signal recognition particle antibodies: Comment on the article by Valiyil et al. *Arthritis Care Res.* 2011;63(3):460.
  22. Della Marina A, Pawlitzki M, Ruck T, van Baalen A, Vogt N, Schweiger B, et al. Clinical course, myopathology and challenge of therapeutic intervention in pediatric patients with autoimmune-mediated necrotizing myopathy. *Child.* 2021;8(9).
  23. De Souza FHC, Miozzi R, Shinjo SK. Necrotising myopathy associated with anti-signal recognition particle (anti-SRP) antibody. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):766-771.

24. Dmitri D, Andre C, Roucoules J, Hosseini H, Humbel R-, Authier F-. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: Clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology. *Muscle Nerve*. 2007;35(3):389-395.
25. Doré M, Frenette AJ, Mansour A-, Troyanov Y, Bégin J. Febuxostat as a Novel Option to Optimize Thiopurines' Metabolism in Patients With Inadequate Metabolite Levels. *Ann Pharmacother*. 2014;48(5):648-651.
26. Fernandes das Neves M, Caetano J, Oliveira S, Delgado Alves J. Immune-mediated necrotising myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle treated with a combination of rituximab and cyclophosphamide. *BMJ Case Rep*. 2015.
27. Fernández-Torrón R, De Munain AL, Camaño P, García-Bragado F. Rapidly reversible winging scapula. *Arthritis Rheum*. 2015;67(9):2502.
28. Garcia-Rosell M, Moore S, Pattanaik D, Menon Y, Bertorini T, Carbone L. Signal recognition antibody-positive myopathy and response to intravenous immunoglobulin G (IVIG). *J Clin Rheumatol*. 2013;19(4):214-217.
29. Hara A, Amano R, Yokote H, Ijima M, Zeniya S, Uchihara T, et al. Secondary cardiac involvement in anti-SRP-antibody-positive myopathy: An 87-year-old woman with heart failure symptoms as the first clinical presentation. *BMC Neurol*. 2020;20(1).
30. Harada Y, Guntrum D, Veerapandiyan A, Mammen A, Herrmann D. Successful recovery of anti-SRP myopathy with subcutaneous methotrexate after 17 years of poor response to immunomodulation. *Neurology [Internet]*. 2020 [citado 31 Ene 2022];94(15):1139. Disponible en: [https://n.neurology.org/content/94/15\\_Supplement/1139](https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1139)
31. Ikeda T, Takeuchi H, Takahashi K, Nakamura H, Kunii M, Katsumoto A, et al. Tonsillectomy Improved Therapeutic Response in Anti-SRP Myopathy With Chronic Tonsillitis. *Front Immunol*. 2020;11(595480).

32. Kamo H, Hatano T, Kanai K, Aoki N, Kamiyama D, Yokoyama K, et al. Pembrolizumab-related systemic myositis involving ocular and hindneck muscles resembling myasthenic gravis: A case report. *BMC Neurol.* 2019;19(184).
33. Kawabata T, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, et al. A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle. *Brain Dev.* 2012;34(10):877-880.
34. Komiya H, Hagihara M, Tanaka K, Tada M, Joki H, Koyano S, et al. Case of immune-mediated necrotizing myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: Dramatic improvement after rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone therapy for intravascular large B-cell lymphoma. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2018;9(3):177–181.
35. Kusumoto T, Okamori S, Masuzawa K, Asakura T, Nishina N, Chubachi S, et al. Development of necrotizing myopathy following interstitial lung disease with anti-signal recognition particle antibody. *Intern Med.* 2018;57(14):2045-2049.
36. Lenzi L, Falzone R, Rossi S, Chiusole M, Bassetti D, Mattarei M. Rare disease or lack of knowledge? A case report of anti SRP myopathy. *Ital J Med.* 2013;7:69.
37. Luca NJC, Atkinson A, Hawkins C, Feldman BM. Anti-signal recognition particle-positive juvenile polymyositis successfully treated with rituximab. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1483-1485.
38. Maalouf N, Al-Lahham T. Necrotizing myopathy with signal recognition particle antibodies. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2012;13(3):180.
39. Maeshima K, Kiyonaga Y, Imada C, Iwakura M, Hamasaki H, Haranaka M, et al. Successful treatment of refractory anti-signal recognition particle myopathy using abatacept. *Rheumatology.* 2014;53(2):379-380.
40. Malkan A, Cappelen-Smith C, Beran R, Griffith N, Toong C, Wang M-, et al. Anti-synthetase syndrome associated with anti PL-12 and anti-Signal recognition particle

- antibodies and a necrotizing auto-immune myositis. *J Clin Neurosci.* 2015;22(2):396-398.
41. Matthews E, Parton M, Phadke R. Dramatic and sustained response to rituximab therapy in anti-SRP related myopathy with additional mitochondrial features. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41(Suppl.1):47-48.
  42. Mazedo C, Cunha R, Ferreira PG, Barcelos A, Aguiar R. Myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies with pulmonary involvement and response to rituximab. *Rheumatol Int.* 2021.
  43. Mecoli CA, Lahouti AH, Brodsky RA, Mammen AL, Christopher-Stine L. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in immune-mediated necrotizing myopathies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(5).
  44. Mehta P, Dorsey-Campbell R, Dassan P, Nelson-Piercy C, Viegas S. Difficult case: Rituximab in anti-SRP antibody myositis in pregnancy. *Pract Neurol.* 2019;19(5):444-446.
  45. Mizumaki K, Maeda S, Ikawa Y, Matsushita T, Takehara K, Hamaguchi Y. A case of dermatomyositis with the anti-signal recognition particle antibody that was successfully treated with prednisolone and intravenous immunoglobulin therapy. *J Dermatol.* 2019;46(7):e251-e253.
  46. Momomura M, Miyamae T, Nozawa T, Kikuchi M, Kizawa T, Imagawa T, et al. Serum levels of anti-SRP54 antibodies reflect disease activity of necrotizing myopathy in a child treated effectively with combinatorial methylprednisolone pulses and plasma exchanges followed by intravenous cyclophosphamide. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):529-531.
  47. Nakamura K, Sugai A, Saji E, Kasuga K, Onodera O. Refractory myositis affecting the intrinsic muscles of the hand. *Intern Med.* 2020;59(9):1211-1214.

48. Nakamura T. Coexistence of Anti-SRP and Anti-SS-A/Ro Antibodies in Inflammatory Myopathy: Does the Association Occur by Chance? A Case Report. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(6):822–8.
49. Nóvoa Medina FJ, Gutiérrez Martínez J, González González Y, Romero Díaz B, Machín García S, Rosas Romero A. Rituximab therapy in necrotizing autoimmune myopathy associated with anti-SRP antibody: A clinical case review. *Reumatol Clin*. 2018;14(6):379-381.
50. Ohta R, Mukaino A, Kinoshita I, Tsujihata M, Suzuki S. A case of an anti-SRP myopathy with enlargement of the thymus. *Clin Neurol*. 2014;54(10):798-802.
51. Ram D, Phadke R, Manzur A, Muntoni F, Hughes MI. The trap of anti-SRP myopathy: Myositis or dystrophy? *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(Suppl.1):31–32.
52. Sampson JB, Smith SM, Smith AG, Singleton JR, Chin S, Pestronk A, et al. Paraneoplastic myopathy: response to intravenous immunoglobulin. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(5):404-408.
53. Savey L, Bussone G, Lannuzel A, Goulvestre C, Guillevin L, Mouthon L. Necrotizing myopathy associated with anti-SRP auto-antibodies: Transient efficacy of a therapeutic strategy associating plasma exchanges and rituximab. *Presse Med*. 2012;41(10):1035-1037.
54. Sharma R, Veerapaneni P, Kapoor N, Sheng S, Elkhider H, Nalleballe K, et al. Curious case of progressive weakness. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2020;21(3):180.
55. Takada T, Hirakata M, Suwa A, Kaneko Y, Kuwana M, Ishihara T, et al. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod Rheumatol*. 2009;19(2):165.
56. Takeguchi-Kikuchi S, Hayasaka T, Katayama T, Kano K, Takahashi K, Saito T, et al. Anti-signal recognition particle antibody-positive necrotizing myopathy with

- secondary cardiomyopathy: The first myocardial biopsy: The multimodal imaging-proven case. *Intern Med.* 2019;58(21):3189-3194.
57. Thaisethhawatkul P, McComb R. SRP antibody associated necrotizing myopathy mimicked LGMD: A case report. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2016 [citado 31 Ene 2022];86(Suppl.16):3.126. Disponible en: [https://n.neurology.org/content/86/16\\_Supplement/P3.126](https://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P3.126)
58. Thiébaud M, Terrier B, Menacer S, Berezne A, Bussone G, Goulvestre C, et al. Antisignal recognition particle antibodies-related cardiomyopathy. *Circulation.* 2013;127(5):e434-e436.
59. Tiwana H, Kaur D. Anti-SRP myopathy in 2 different ethnic groups. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2018;19(3):164–165.
60. Triplett JD, Pamphlett R, Wang M-, Yiannikas C. Anti-SRP associated necrotizing autoimmune myopathy presenting with asymptotically elevated creatine kinase. *Muscle Nerve.* 2019;59(3):E17-E19.
61. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: A case series. *Arthritis Care Res.* 2010;62(9):1328-1334.
62. Wantke F, Kneussl M, Hubner M, Derfler K, Brücke T, Schmaldienst S. Signal recognition particle (SRP) positive myositis in a patient with cryptogenic organizing pneumonia (COP). *Rheumatol Int.* 2010;30(10):1361-1365.
63. Whelan BR, Isenberg DA. Poor response of anti-SRP-positive idiopathic immune myositis to B-cell depletion. *Rheumatology.* 2009;48(5):594-595.
64. Xiong A, Yang G, Song Z, Xiong C, Liu D, Shuai Y, et al. Rituximab in the treatment of immune-mediated necrotizing myopathy: a review of case reports and case series. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14.

65. Ying S, Li S, Tang S, Sun Q, Fang D, Li Y, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy initially presenting as erythema nodosum. *J Inflamm Res.* 2020;13:471-476.
66. Yi WX, Wei CJ, Wu Y, Bao XH, Xiong H, Chang XZ. Long-term rituximab treatment of refractory idiopathic inflammatory myopathy: A report of 3 cases. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021;53(6):1191–1195.
67. Zhang H, Sun Y, Liu H, Cheng X, Ye J, Hu Q, et al. Plasma exchange therapy in refractory inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibody: a case series. *Rheumatology.* 2021;0:1-6.
68. Zhao Y, Liu X, Zhang W, Yuan Y. Childhood autoimmune necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle antibodies. *Muscle Nerve.* 2017;56(6):1181-1187.
69. Kruse RL, Albayda J, Vozniak SO, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of refractory necrotizing autoimmune myopathy. *J Clin Apher.* 2022;1-10.

# ANEXOS

## Anexo 1. Variables recogidas para el estudio descriptivo.

Variables cuantitativas
Edad
Análisis de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"><li>- Niveles de CK al diagnóstico (UI/l)</li><li>- Niveles de CK tras el tratamiento (UI/l)</li><li>- Niveles de LDH al diagnóstico (UI/l)</li><li>- Niveles de aldolasa al diagnóstico (UI/l)</li></ul>
Número de brotes hasta remisión
Tiempo hasta remisión

Variables cualitativas
Autor
Fecha de publicación
Sexo
Etnia
Antecedentes familiares de enfermedad autoinmune
Presencia de otra enfermedad autoinmune
Síntomas al inicio de la enfermedad <ul style="list-style-type: none"><li>- Debilidad muscular</li><li>- Disnea</li><li>- Astenia</li><li>- Disfagia</li><li>- Mialgia</li><li>- Otros</li></ul>
Manifestaciones extramusculares: <ul style="list-style-type: none"><li>- Pulmonar</li><li>- Vascular: Fenómeno de Raynaud</li><li>- Cardíaca</li><li>- Dermatológica</li></ul>

- Articular
Positividad anticuerpos Anti-SRP:
- Al inicio de la enfermedad
- Tras tratamiento
Positividad de otros Autoanticuerpos:
- Positividad Ac anti-Ro52
Codiagnóstico con otra enfermedad:
- Autoinmune
- Neoplásica
- Otros
Realización biopsia muscular:
- Biopsia muscular compatible con miopatía anti-SRP
Realización estudio neuromuscular:
- Estudio neuromuscular compatible con miopatía anti-SRP
Tratamiento inicial
Tratamiento inicial con corticoides orales
Tratamiento con pulsos de corticoides (más de 100 mg de metilprednisolona durante 3-5 días)
Tratamiento en remisión
Respuesta parcial en brote a:
- Corticoides
- Metotrexato
- Rituximab
- Inmunoglobulinas intravenosas
- Recambio plasmático
- Ciclosporina A
- Ciclofosfamida
- Azatioprina
- Micofenolato de mofetilo
Respuesta total en brote a:
- Corticoides
- Metotrexato
- Rituximab

- Inmunoglobulinas intravenosas
- Recambio plasmático
- Ciclosporina A
- Ciclofosfamida
- Azatioprina
- Micofenolato de mofetilo

Respuesta nula en brote a:

- Corticoides
- Metotrexato
- Rituximab
- Inmunoglobulinas intravenosas
- Recambio plasmático
- Ciclosporina A
- Ciclofosfamida
- Azatioprina
- Micofenolato de mofetilo

Otros tratamientos

Efectos adversos:

- Tipo de efecto adverso

Éxito

Anexo 2. Estudio descriptivo de las variables recogidas para el estudio.

	Válidos	N/A	Media	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
<b>Edad</b>	117	0	42,56	46	83	4	87
<b>Niveles de CK al diagnóstico (UI/L)</b>	114	3	9727,28	7000	55932	68	56000
<b>Niveles de CK tras tratamiento (UI/L)</b>	69	48	850,96	283	6187	13	6200
<b>Niveles de LDH al diagnóstico (UI/L)</b>	20	97	1504,85	974	4158	395	4553
<b>Niveles de Aldolasa al diagnóstico (UI/L)</b>	10	107	114,2	105,5	233	30	263
<b>Número de brotes hasta remisión</b>	61	56	1,34	1	5	1	6
<b>Tiempo desde tratamiento inicial hasta tratamiento en remisión (meses)</b>	49	68	28,91	3	492	0	492

	Valores	Frecuencia	Porcentaje
<b>Sexo</b>	<i>Hombre</i>	33	28,20%
	<i>Mujer</i>	84	71,80%
<b>Raza</b>	<i>N/A</i>	38	32,50%
	<i>Africana</i>	10	8,50%
	<i>Asiática</i>	33	28,20%
	<i>Americana</i>	13	11,10%
	<i>Caucásica</i>	23	19,70%
<b>Antecedentes familiares de enfermedad autoinmune</b>	<i>N/A</i>	33	28,20%
	<i>No</i>	83	70,90%
	<i>Sí</i>	1	0,90%
<b>Presencia de otra enfermedad autoinmune</b>	<i>N/A</i>	0	0,00%
	<i>No</i>	110	94,00%
	<i>Sí</i>	7	6,00%
<b>Síntomas al inicio: debilidad muscular</b>	<i>N/A</i>	2	1,70%
	<i>No</i>	15	12,80%
	<i>Sí</i>	100	85,50%
<b>Síntomas al inicio: disnea</b>	<i>N/A</i>	39	33,30%
	<i>No</i>	68	58,10%
	<i>Sí</i>	10	8,50%
<b>Síntomas al inicio: astenia</b>	<i>N/A</i>	25	21,40%
	<i>No</i>	86	73,50%
	<i>Sí</i>	6	5,10%
<b>Síntomas al inicio: disfagia</b>	<i>N/A</i>	40	34,20%
	<i>No</i>	50	42,70%
	<i>Sí</i>	27	23,10%
<b>Síntomas al inicio: mialgia</b>	<i>N/A</i>	38	32,50%
	<i>No</i>	53	45,30%
	<i>Sí</i>	26	22,20%
<b>Síntomas al inicio: anorexia</b>	<i>N/A</i>	24	20,50%
	<i>No</i>	81	69,20%
	<i>Sí</i>	12	10,30%
<b>Síntomas al inicio: otros</b>	<i>N/A</i>	24	20,50%
	<i>No</i>	71	60,70%
	<i>Sí</i>	22	18,80%

<b>Manifestaciones extramusculares</b>	<i>N/A</i>	2	1,70%
	<i>No</i>	54	46,20%
	<i>Sí</i>	61	52,10%
<b>Manifestación extramuscular: pulmonar</b>	<i>N/A</i>	16	13,70%
	<i>No</i>	80	68,40%
	<i>Sí</i>	21	17,90%
<b>Manifestación extramuscular: vascular (Fenómeno de Raynaud)</b>	<i>N/A</i>	2	1,70%
	<i>No</i>	103	88,00%
	<i>Sí</i>	12	10,30%
<b>Manifestación extramuscular: cardiaca</b>	<i>N/A</i>	2	1,70%
	<i>No</i>	110	98,00%
	<i>Sí</i>	5	4,30%
<b>Manifestación extramuscular: dermatológica</b>	<i>N/A</i>	2	1,70%
	<i>No</i>	95	81,20%
	<i>Sí</i>	20	17,10%
<b>Manifestación extramuscular: articular</b>	<i>N/A</i>	16	13,70%
	<i>No</i>	95	81,20%
	<i>Sí</i>	6	5,10%
<b>Positividad Ac anti-SRP al inicio de la enfermedad</b>	<i>N/A</i>	2	1,70%
	<i>No</i>	1	0,90%
	<i>Sí</i>	114	97,40%
<b>Positividad Ac anti-SRP tras tratamiento</b>	<i>N/A</i>	99	84,60%
	<i>No</i>	5	4,30%
	<i>Sí</i>	13	11,10%
<b>Positividad otros Ac</b>	<i>N/A</i>	9	7,70%
	<i>No</i>	77	65,80%
	<i>Sí</i>	31	26,50%
<b>Positividad Ac anti-Ro52</b>	<i>N/A</i>	9	7,70%
	<i>No</i>	87	74,40%
	<i>Sí</i>	21	17,90%
<b>Biopsia muscular</b>	<i>N/A</i>	2	1,70%
	<i>No</i>	12	10,30%
	<i>Sí</i>	103	88,00%
<b>Biopsia muscular compatible con miopatía necrosante</b>	<i>N/A</i>	24	20,50%
	<i>No</i>	6	5,10%
	<i>Sí</i>	87	74,40%
<b>Estudio neuromuscular</b>	<i>N/A</i>	5	4,30%
	<i>No</i>	40	34,20%
	<i>Sí</i>	72	61,50%
<b>Estudio neuromuscular compatible con miopatía necrosante</b>	<i>N/A</i>	44	37,60%
	<i>No</i>	4	3,40%
	<i>Sí</i>	69	59,00%
<b>Codiagnóstico con otra enfermedad</b>	<i>N/A</i>	2	1,70%
	<i>No</i>	102	87,20%
	<i>Sí</i>	13	11,10%
<b>Tipo de enfermedad concomitante</b>	<i>N/A</i>	2	1,70%
	<i>No</i>	102	87,20%
	<i>Autoinmune</i>	6	5,10%
	<i>Neoplásica</i>	6	5,10%
	<i>Otros</i>	1	0,90%

<b>Tratamiento inicial</b>	<i>N/A</i>	2	1,70%
	<i>Azatioprina + Corticoides</i>	5	4,27%
	<i>Corticoides</i>	59	50,42%
	<i>Corticoides + IVIg</i>	18	15,38%
	<i>Corticoides + Metotrexato</i>	7	5,98%
	<i>Corticoides + Rituximab</i>	1	0,85%
	<i>IVIg</i>	2	1,70%
<b>Pulsos de corticoides (más de 100 mg de Metilprednisona durante 3-5 días)</b>	<i>Otras combinaciones o tratamientos</i>	23	19,66%
	<i>N/A</i>	0	0%
	<i>No</i>	86	73,50%
<b>Tratamiento inicial corticoides orales</b>	<i>Sí</i>	31	26,50%
	<i>N/A</i>	4	3,40%
	<i>No</i>	28	23,90%
<b>Tratamiento en remisión</b>	<i>Sí</i>	85	72,60%
	<i>N/A</i>	31	26,49%
	<i>No tiene</i>	5	4,27%
	<i>Corticoides</i>	18	15,38%
	<i>Corticoides + IVIg</i>	5	4,27%
	<i>Corticoides + Inmunosupresor</i>	29	24,78%
	<i>IVIg</i>	2	1,70%
	<i>Metotrexato</i>	2	1,70%
	<i>Recambio plasmático</i>	1	0,85%
<b>Respuesta parcial a corticoides</b>	<i>Rituximab</i>	3	2,56%
	<i>Otras combinaciones o tratamientos</i>	21	17,95%
	<i>N/A</i>	15	12,80%
<b>Respuesta total a corticoides</b>	<i>No</i>	49	41,90%
	<i>Sí</i>	53	45,30%
	<i>N/A</i>	15	12,80%
<b>Respuesta nula a corticoides</b>	<i>No</i>	86	73,50%
	<i>Sí</i>	16	13,70%
	<i>N/A</i>	15	12,80%
<b>Respuesta parcial a metotrexato</b>	<i>No</i>	53	45,30%
	<i>Sí</i>	49	41,90%
	<i>N/A</i>	78	66,70%
<b>Respuesta total a metotrexato</b>	<i>No</i>	22	18,80%
	<i>Sí</i>	17	14,50%
	<i>N/A</i>	78	66,70%
<b>Respuesta nula a metotrexato</b>	<i>No</i>	31	26,50%
	<i>Sí</i>	8	6,80%
	<i>N/A</i>	78	66,70%
<b>Respuesta parcial a rituximab</b>	<i>No</i>	17	14,50%
	<i>Sí</i>	22	18,80%
	<i>N/A</i>	76	65,00%
<b>Respuesta total a rituximab</b>	<i>No</i>	7	6,00%
	<i>Sí</i>	34	29,10%
	<i>N/A</i>	76	65,00%
<b>Respuesta nula a rituximab</b>	<i>No</i>	10	8,50%
	<i>Sí</i>	31	26,50%
	<i>N/A</i>	76	65,00%
<b>Respuesta nula a rituximab</b>	<i>No</i>	34	29,10%
	<i>Sí</i>	7	6,00%
	<i>N/A</i>	76	65,00%

<b>Respuesta parcial a inmunoglobulinas iv.</b>	<i>N/A</i>	56	47,90%
	<i>No</i>	29	24,80%
	<i>Sí</i>	32	27,40%
<b>Respuesta total a inmunoglobulinas iv.</b>	<i>N/A</i>	56	47,90%
	<i>No</i>	42	35,90%
	<i>Sí</i>	19	16,20%
<b>Respuesta nula a inmunoglobulinas iv.</b>	<i>N/A</i>	56	47,90%
	<i>No</i>	32	27,40%
	<i>Sí</i>	29	24,80%
<b>Respuesta parcial a recambio plasmático</b>	<i>N/A</i>	95	81,20%
	<i>No</i>	2	1,70%
	<i>Sí</i>	20	17,10%
<b>Respuesta total a recambio plasmático</b>	<i>N/A</i>	95	81,20%
	<i>No</i>	5	4,30%
	<i>Sí</i>	17	14,50%
<b>Respuesta nula a recambio plasmático</b>	<i>N/A</i>	95	81,20%
	<i>No</i>	20	17,10%
	<i>Sí</i>	2	1,70%
<b>Respuesta parcial a ciclosporina A</b>	<i>N/A</i>	112	95,70%
	<i>No</i>	3	2,60%
	<i>Sí</i>	2	1,70%
<b>Respuesta total a ciclosporina A</b>	<i>N/A</i>	112	95,70%
	<i>No</i>	5	4,30%
	<i>Sí</i>	0	0,00%
<b>Respuesta nula a ciclosporina A</b>	<i>N/A</i>	112	95,70%
	<i>No</i>	2	1,70%
	<i>Sí</i>	3	2,60%
<b>Respuesta parcial a ciclofosfamida</b>	<i>N/A</i>	100	85,50%
	<i>No</i>	3	2,60%
	<i>Sí</i>	14	12,00%
<b>Respuesta total a ciclofosfamida</b>	<i>N/A</i>	100	85,50%
	<i>No</i>	8	6,80%
	<i>Sí</i>	9	7,70%
<b>Respuesta nula a ciclofosfamida</b>	<i>N/A</i>	100	85,50%
	<i>No</i>	14	12,00%
	<i>Sí</i>	3	2,60%
<b>Respuesta parcial a azatioprina</b>	<i>N/A</i>	89	76,10%
	<i>No</i>	20	17,10%
	<i>Sí</i>	8	6,80%
<b>Respuesta total a azatioprina</b>	<i>N/A</i>	89	76,10%
	<i>No</i>	25	21,40%
	<i>Sí</i>	3	2,60%
<b>Respuesta nula a azatioprina</b>	<i>N/A</i>	89	76,10%
	<i>No</i>	8	6,80%
	<i>Sí</i>	20	17,10%
<b>Respuesta parcial a micofenolato de mofetilo</b>	<i>N/A</i>	105	89,70%
	<i>No</i>	8	6,80%
	<i>Sí</i>	4	3,40%
<b>Respuesta total a micofenolato de mofetilo</b>	<i>N/A</i>	105	89,70%
	<i>No</i>	10	8,50%
	<i>Sí</i>	2	1,70%
<b>Respuesta nula a micofenolato de mofetilo</b>	<i>N/A</i>	105	89,70%
	<i>No</i>	4	3,40%
	<i>Sí</i>	8	6,80%

<b>Recaída</b>	<i>N/A</i>	25	21,40%
	<i>No</i>	57	48,70%
	<i>Sí</i>	35	29,90%
<b>Recaída tras retirada de rituximab</b>	<i>N/A</i>	76	65,00%
	<i>No</i>	40	34,20%
	<i>Sí</i>	1	0,90%
<b>Otros tratamientos</b>	<i>No tiene</i>	94	80,30%
	<i>6-mercaptopurina</i>	1	0,90%
	<i>Tacrolimus</i>	10	8,50%
	<i>Anticuerpos Monoclonales</i>	2	1,70%
	<i>Cirugía</i>	1	0,90%
	<i>Leflunomide</i>	2	1,70%
	<i>Vitamina D</i>	3	2,60%
	<i>Otros</i>	4	3,40%
<b>Efectos adversos</b>	<i>N/A</i>	34	29,10%
	<i>No</i>	63	53,80%
	<i>Sí</i>	20	17,10%
<b>Tipo de efecto adverso</b>	<i>No efecto adverso</i>	63	53,80%
	<i>N/A</i>	33	28,20%
	<i>Alérgico</i>	2	1,70%
	<i>Dermatológico</i>	2	1,70%
	<i>Metabólica</i>	2	1,70%
	<i>Gastrointestinal</i>	2	1,70%
	<i>Hematológico</i>	2	1,70%
	<i>Infeccioso</i>	8	6,80%
	<i>Renal</i>	1	0,90%
	<i>Vascular</i>	1	0,90%
<b>Éxito</b>	<i>N/A</i>	7	6,00%
	<i>No</i>	102	87,20%
	<i>Sí</i>	8	6,80%