

11244
19



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE REUMATOLOGIA**

**“TRATAMIENTO DE LAS MIOPATIAS
INFLAMATORIAS IDIOPATICAS EN UNA SERIE DE
PACIENTES MEXICANOS”**

T E S I S

Para obtener el título de posgrado en la
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA

P R E S E N T A :

Dr. Ulises Velasco Tobón.

Asesores: Dr. Jorge Fuentes de la Mata.

Dr. Antonio Fraga Mouret.

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2002.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE REUMATOLOGIA**

**“TRATAMIENTO DE LAS MIOPATIAS INFLAMATORIAS
IDIOPÁTICAS EN UNA SERIE DE PACIENTES MEXICANOS”**

T E S I S

**Para obtener el título de posgrado en la
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA**

P R E S E N T A :

Dr. Ulises Velasco Tobón*

Asesores: Dr. Jorge Fuentes de la Mata**

Dr. Antonio Fraga Mouret***

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2002.

*Medico Residente de segundo año de Reumatología, CMN Siglo XXI, HE.

**Medico Reumatólogo Adscrito al Servicio de Reumatología, CMN Siglo XXI, HE.

***Jefe del Departamento Clínico de Reumatología del CMN Siglo XXI, HE.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
21 FEB 2002
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS

DR. JORGE PUENTES DE LA MATA
MÉDICO REUMATOLOGO ASESOR DE TESIS

DR. ANTONIO FRAGA MOURET
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

DR. JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE DIV. DE EDUC. E INV. MEDICAS



SECRETARÍA DE ESPECIALIZACION
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UN. N. A. M.

PROTOCOLO NUM. 2001-716-0148

"Nunca consideres el estudio como un deber, sino como una oportunidad para penetrar en el maravilloso mundo del saber".

Albert Einstein

A mi padre, porque me ha enseñado a ser hombre dedicado y responsable;

A mi madre, porque ha estado presente cuando la he necesitado;

A mis hermanos, porque me han indicado que yo solo debo resolver mis problemas;

A mi novia, porque me ha corregido inteligentemente en mis momentos de desorientación;

**A aquellos que me enseñan a arriesgar lo poco que se tiene en pos de conseguir algo mejor
y que en esta vida triunfa el que trasciende, fracase o no.**

C O N T E N I D O

Página

RESUMEN.....	05
MARCO TEORICO:	
a) Antecedentes.....	06
b) Planteamiento del problema.....	10
c) Objetivos.....	11
MATERIAL Y METODO:	
a) Diseño del estudio y Universo de trabajo.....	12
b) Definición operacional de las Variables.....	13
c) Criterios de inclusión y exclusión.....	15
d) Consideraciones éticas y análisis estadístico.....	16
e) Procedimientos.....	17
RESULTADOS:	18
DISCUSIÓN:	20
CONCLUSIÓN:	23
BIBLIOGRAFÍA:	24

RESUMEN:

Título: "TRATAMIENTO DE LAS MIOPATIAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS (MI) EN UNA SERIE DE PACIENTES MEXICANOS"

Objetivo: Describir las terapias utilizadas en el tratamiento de las MI y reportar cualquier tendencia específica.

Material y métodos: Se incluyeron 46 pacientes mayores de 18 años de edad con MI que acuden a la consulta externa de Reumatología del CMN S XXI, en una revisión retrospectiva. El diagnóstico de MI se basó en los criterios propuestos por Bohan y Peter en 1975. Los datos colectados y caracterizados fueron: sexo, edad al diagnóstico, fecha de inicio de los síntomas, tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, valores iniciales de laboratorio, resultados de la electro miografía y biopsia muscular, el tipo y duración del tratamiento, así como la necesidad de requerir terapia adicional y el desarrollo de cualquier efecto colateral del tratamiento. Los expedientes se evaluaron en busca de evidencia de otra enfermedad del tejido conjuntivo y búsqueda de neoplasia. Se hizo un intento en evaluar la respuesta al tratamiento para lo cual se propusieron las siguientes definiciones: a) Remisión de la enfermedad, b) Recaída de la enfermedad y, c) Refractariedad de la enfermedad.

Resultados: De los 46 pacientes incluidos, 36 pacientes tuvieron diagnóstico de Dermato-miositis (DM) y 10 diagnóstico de Polimiositis (PM). La relación Mujer/ Hombre fue de 2:1 (31 mujeres vs. 15 hombres). El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 44.9 años (rango 22-76 años). El promedio de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 6.34 meses. Tanto las electro miografías como las biopsias musculares fueron anormales en todos los pacientes evaluados.

Al momento del diagnóstico en el servicio, 28 pacientes fueron tratados solo con esteroides (60.86%) y 18 con una combinación (39.13%). De estos 46 pacientes, solo 5 (10.86%) eran tratados al final del seguimiento con Prednisona (PDN) únicamente. Así mismo, 23 pacientes alcanzaron la remisión (50%), 11 están inactivos (23.91%) y 12 activos (26.08%). El agente inmuno supresor adicionado al régimen con esteroide en pacientes con recaída fue el metotrexate (MTX).

En el grupo de DM, cinco pacientes fueron tratados únicamente con esteroide, 17 con PDN y MTX, 11 con PDN y AZA, 2 con triple esquema (1 con PDN, AZA y MTX, y otro con PDN; MTX e IGG IV) y uno con PDN y ciclosporina (CsA). En el subgrupo de PDN sola, 3 alcanzaron la remisión de la enfermedad, 1 permaneció activo y otro está inactivo. En el subgrupo de PDN y MTX, 9 están en remisión, 4 inactivos y 4 activos; en el subgrupo de PDN y AZA, 7 están en remisión, 1 inactivo y 3 activos. El paciente tratado con PDN y CsA se encuentra en remisión, y los pacientes con triple esquema se encuentran inactivos.

Dentro del grupo de PM, al final del seguimiento, ocho pacientes fueron tratados con PDN y MTX alcanzando 3 remisión, 3 inactividad y 2 permanecieron activos; los 2 pacientes restantes permanecieron activos aún con triple esquema (1 con PDN, MTX y Azatioprina [AZA], y el otro con PDN, MTX e inmunoglobulina humana [IgGh]).

La hiperglucemia secundaria fue la efecto colateral más común (17.4%). Un paciente desarrolló hipertensión arterial (2.1%). No se documentaron complicaciones por uso de metotrexate; en dos pacientes se documentó leucopenia por uso de Azatioprina.

Conclusiones: Nuestro estudio tuvo resultados similares a los datos publicados en cuanto sexo, edad, frecuencia estacional, hallazgos electromiográficos y pronóstico. En cuanto al tratamiento se demostró una tendencia en el tratamiento combinado de esteroide e inmunosupresor pero sin una superioridad entre los esquemas utilizados.

ANTECEDENTES.

Las enfermedades inflamatorias del músculo son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por debilidad proximal e inflamación no supurativa del músculo esquelético. Tradicionalmente se han utilizado los términos *dermatomiositis* y *polimiositis* para representar estas enfermedades. Sin embargo, es más apropiado utilizar el término *miopatía inflamatoria idiopática* (MII) para describir a todo el grupo y reservar los términos polimiositis (PM) o dermatomiositis (DM) para trastornos más específicos.⁽¹⁻⁷⁾

Actualmente las MII se clasifican clínicamente en 7 grupos de acuerdo a los criterios de Wortmann⁽¹⁾. Estos grupos son: 1) Polimiositis idiopática, 2) Dermatomiositis idiopática, 3) Dermatomiositis juvenil, 4) Dermatomiositis amiopática, 5) Miositis asociada a enfermedad del tejido conectivo, 6) miositis asociada a cáncer y, 7) miositis por cuerpos de inclusión. Esta clasificación tiene muchas semejanzas con las clasificaciones de Whitaker⁽⁸⁾ y Targoff.⁽⁹⁾

Los cálculos precisos de la prevalencia de las MII son difíciles debido a que las enfermedades son relativamente raras y carecen de criterios diagnósticos específicos aceptados universalmente. Los cálculos de la incidencia oscilan entre 1.5 a 8.4 casos por millón. La incidencia parece estar en aumento, aunque esto puede ser simplemente el reflejo del mayor conocimiento y del diagnóstico más preciso. En forma global, la edad de inicio de las MII tiene una distribución bimodal, con picos entre los 10 y 15 años de edad en los niños y entre 45 y 60 años en adultos. La edad de inicio de la miositis asociada a otra enfermedad de la colágena es similar a la edad del trastorno asociado. Tanto la miositis asociada a neoplasia como la miositis por cuerpos de inclusión son más frecuentes después de los 50 años de edad. Las mujeres se afectan dos veces más frecuentemente que los hombres, con la excepción de la miositis por cuerpos de inclusión, que afecta a los hombres dos veces más.^(1-7, 10, 11)

Para el diagnóstico de las MII se utilizan, sin desmeritar las diferentes series de criterios que se han publicado⁽¹²⁻¹⁴⁾, las normas presentadas por Bohan y Peter⁽³⁾, hace 25 años, y es justo reconocer que estos criterios han demostrado globalmente un excelente desempeño en numerosos estudios con una sensibilidad del 91-93%.

Las manifestaciones extra-musculares, como son la afección pulmonar, cardiaca o gastrointestinal, pueden presentarse de una forma variada y tiene un significado importante en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. La disfagia es el síntoma gastrointestinal más común y se debe a debilidad esofágica, alteración de la peristalsis o disfunción cricofaríngea. La debilidad de los músculos respiratorios puede originar atelectasias e infecciones pulmonares. La fibrosis pulmonar o enfermedad intersticial pulmonar es un factor de mal pronóstico. La miocarditis generalmente es subclínica pero puede ocasionar insuficiencia cardiaca o arritmias intratables.^(1, 4, 7)

El tratamiento de las miopatías inflamatorias es en gran parte empírico. Los *glucocorticoides* son los medicamentos convencionales de primera línea para cualquier MII. Inicialmente se administra prednisona en una dosis diaria de 1 Mg./ Kg./ día, pero en casos severos la dosis diaria puede dividirse o utilizar metilprednisolona intravenosa. Se puede observar mejoría clínica en las primeras semanas o gradualmente en 3-6 meses. Generalmente, mientras más pronto se inicie la prednisona, más rápido y más eficazmente funciona. Hasta un 90% de los pacientes mejoran por lo menos parcialmente, con este tratamiento y 50-75% de estos alcanzan una remisión completa.

Si un paciente no responde al tratamiento con glucocorticoides se agrega otro fármaco, generalmente agentes inmuno-supresores, usados como agentes "ahorradores de esteroides" en el escenario de complicaciones serias inducidas por esteroides, por recaída de la enfermedad después de repetidos intentos, para enfermedad rápidamente progresiva con severas manifestaciones extra- musculares, o simplemente como una respuesta al fracaso de la prednisona como agente único.^(1, 4, 7) Los más comúnmente usados son la *azatioprina* (AZA) o *metotrexato* (MTX). El MTX se administra semanalmente en dosis de 5 -15 Mg. por vía oral o 15-50 Mg. por vía intravenosa. La dosis típica de AZA es de 2-3 Mg./ Kg./ día (máximo 150 Mg./ día).⁽¹⁵⁾

En un intento por reducir los efectos colaterales de esta terapia, Nzeusseu et al trataron pacientes con PM-DM con una dosis inicial baja de esteroides (< 0.5 Mg. /Kg./ día) pero siempre unido a otra droga inmunosupresora. Los pacientes con dosis bajas de cortico-esteroides lograron un pronóstico similar comparado con los que recibieron regímenes altos de corticoesteroides. Aunque el estudio es pequeño (25 pacientes), retrospectivo y no controlado, su diseño incluye una medición del estado funcional y enfatiza el beneficio potencial de la terapia inmunosupresora no esteroidea en el tratamiento de las Miositis.⁽¹⁶⁾

La *ciclosporina A* (CsA) ha sido reportada como eficaz en el tratamiento de las MII tanto en adultos como en la infancia. Vencovsky et al, midieron su efectividad en comparación con MTX en 36 pacientes (20 con DM y 16 con PM) con miositis severa y activa. Los pacientes se asignaron en un grupo con MTX a dosis de 7.5-15 Mg./ semana o CsA a 3-3.5 Mg. /Kg. /día por lo menos 6 meses después de haber recibido >3 semanas de prednisona (0.5- 1 Mg. /Kg. /día). Los resultados mostraron que ambos regímenes fueron efectivos en el tratamiento de la miositis y sin diferencias significativas entre ambos grupos. Las dosis de ambos fármacos fueron bajas en este estudio y una combinación de MTX y CsA debe considerarse en futuros estudios.⁽¹⁷⁾

Estudios retrospectivos y reportes de casos sugieren que la *inmunoglobulina intravenosa* es útil en la DM y PM; sin embargo, esta terapia es más convincente para la DM como lo demuestra un estudio aleatorizado, placebo-controlado en 15 pacientes que recibieron 1 gr. /Kg. /día x 2 días dados cada 24 días por un total de 3 meses.⁽¹⁸⁾ Todavía no se ha reportado un estudio controlado para PM o para miositis por cuerpos de inclusión.⁽¹⁹⁾

En las MII, la *ciclofosfamida* (CFA) oral se reserva para el tratamiento de la enfermedad intersticial pulmonar o vasculitis. La CFA puede ser iniciada a dosis de 50 Mg. /día y se disminuye hasta que la enfermedad este controlada o el recuento leucocitario sea suprimido. Un estudio prospectivo de pulsos con CFA IV en enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conjuntivo. La CFA se administro a dosis de 500 Mg. /m² cada 4 semanas por 9 ciclos en unión a una dosis de 100 Mg. de prednisona. Este estudio mostró su utilidad; AZA oral se administró subsecuentemente para mantener la enfermedad en remisión.^(20, 22)

Tacrolimus (FK506), un inmunosupresor de células T CD4+ relacionado a la ciclosporina, ha mostrado resultados prometedores. Ocho pacientes con PM que habían fallado a múltiples agentes inmunosupresores fueron tratados con tacrolimus. Todos los pacientes tuvieron mejoría de la fuerza muscular, de los niveles de creatinfosfoquinasa, del estado funcional. La dosis de esteroide promedio fue disminuida en un 80% y las manifestaciones extra-musculares también mejoraron.⁽²¹⁾

Puede utilizarse *hidroxicloroquina* para las lesiones cutáneas de la DM, aunque no tiene efecto sobre la miositis. La hidroxicloroquina es útil para las lesiones cutáneas de naturaleza refractaria en la DM, pero se ha sugerido que la adición de quinacrina, 100 Mg./día, es mejor para las lesiones persistentes.^(23,24)

La *sobrevida* de los pacientes con MI se ha incrementado durante las últimas décadas a rangos de 80% a los cinco años. Esta mejora es resultado de muchos factores, incluidos un diagnóstico temprano y mejora en el tratamiento.^(1,4,7)

Diversos estudios han implicado que los *factores de mal pronóstico* incluyen una mayor edad al diagnóstico, el diagnóstico de Polimiositis, asociación con malignidad o afección cardíaca, una larga duración de la debilidad previa al diagnóstico. Otros estudios, usando la mortalidad como el desenlace y métodos analíticos multivariados han identificado a la fiebre, disfagia, aspiración, raza negra, sexo femenino, afección cardíaca y pulmonar, falla para inducir a la remisión, el diagnóstico de Miositis por cuerpos de inclusión o la presencia de anticuerpos anti-sintetasa o de partículas de reconocimiento de señal, como los factores adversos. Los hallazgos serológicos de un curso benigno son los anticuerpos anti-Mi2, anti-PM-Scl y anti-U1RNP.^(1,4,7)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el tratamiento utilizado y con mejor evolución clínica en el centro de referencia "Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades" para las miopatías inflamatorias idiopáticas?

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

OBJETIVOS.

1. GENERAL:

Determinar el tratamiento farmacológico utilizado en las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) en una serie de pacientes mexicanos.

2. ESPECIFICOS:

- Caracterizar las características demográficas de los pacientes con MII.**
- Establecer el tratamiento farmacológico con mejor respuesta en los pacientes con MII.**

MATERIAL Y METODOS:

1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio Observacional, Descriptivo, Transversal y Retrospectivo

2. UNIVERSO DE TRABAJO.

Todos los pacientes con diagnóstico de alguna miopatía inflamatoria idiopática(MII) según la clasificación de Wortmann⁽¹⁾ que acuden a la consulta externa de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

3. VARIABLES:

A. VARIABLE INDEPENDIENTE:

- MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA (MI):

Se define como el grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias del músculo estriado de etiología desconocida, caracterizadas clínicamente por debilidad muscular proximal e inflamación no supurativa del músculo esquelético. Serán clasificados como positivos para la enfermedad si cumplen los criterios de clasificación de Bohan y Peter. ⁽²⁾

B. VARIABLES DEPENDIENTES:

- SEXO:

Condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino.

- EDAD.

Lapso de tiempo transcurrido a partir de la fecha del nacimiento hasta la fecha de la recolección de datos; se registrará en años cumplidos.

- REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Mejoría clínica de la fuerza muscular (usando un sistema objetivo del grado de fuerza muscular)⁽²⁶⁾ con normalización de las enzimas creatinfosfoquinasa(CK), deshidrogenasa láctica(DHL), alanin amino transferasa(ALT) y aspartato amino transferasa(AST), por lo menos durante 1 año, y con una dosis menor de 10 Mg. de prednisona con o sin otro tratamiento inmunosupresor.

- RECAIDA DE LA ENFERMEDAD:

Pacientes con MII que durante el periodo de observación presenten datos clínicos de actividad (disminución de la fuerza muscular y /o elevación de enzimas CK, DHL, AST y ALT) que ameriten el reinicio o aumento de la dosis de prednisona y /o inmunosupresor.

- REFRACTARIEDAD DE LA ENFERMEDAD.

Pacientes con MII que no presenten mejoría clínica (usando un sistema objetivo del grado de fuerza muscular) y bioquímica (disminución por lo menos al doble de los valores normales de las enzimas musculares) en 4 – 6 meses del tratamiento con prednisona a dosis igual ó >1 Mg./ Kg. /día con o sin otro tratamiento inmunosupresor.

- ENFERMEDAD INACTIVA.

Mejoría clínica de la fuerza muscular y/ o normalización bioquímica con una dosis de prednisona de 10 Mg./ día con o sin otro inmunosupresor, pero sin completar un año con esta dosis.

- ENFERMEDAD ACTIVA.

Sin mejoría clínica ni bioquímica con una dosis de prednisona de 1 Mg./ Kg./ día durante cuatro meses.

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1) Pacientes de ambos sexos
- 2) Pacientes mayores de 18 años
- 3) Pacientes con diagnóstico de alguna miopatía inflamatoria idiopática.

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que no cumplan o halla omisiones en cualquiera de los criterios de inclusión.

5. CONSIDERACIONES ETICAS.

Sin implicaciones éticas ya que los sujetos de estudio no serán expuestos a riesgo alguno.

6. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará estadística descriptiva para cada una de las variables a estudiar, con lo que se determinarán medias, desviaciones estándar, porcentajes, etc., utilizando un análisis descriptivo.

7. PROCEDIMIENTOS.

Se identificaron 54 pacientes con diagnóstico de Miopatía Inflamatoria en el Hospital de Especialidades, CMN S XXI, entre julio de 1977 y Julio del 2001. Después de la revisión completa de los expedientes clínicos, 5 pacientes se excluyeron dado que presentaban un diagnóstico final diferente (AR, LES, ESP) y 3 se excluyeron por tener una miopatía inflamatoria secundaria (hiper-paratiroidismo, hipotiroidismo y por estatinas). El diagnóstico de MII se baso en los criterios propuestos por Bohan y Peter en 1975⁽⁹⁾. Una vez establecido el diagnóstico, se clasificaron en base a los criterios de Wortmann⁽¹¹⁾. De esta forma, se seleccionó a 46 pacientes con diagnóstico establecido de una Miopatía Inflamatoria Idiopática.

A estos pacientes se les revisó su historial (expediente) clínico para realizar la recolección de la información por el médico residente encargado del proyecto. Los datos colectados y caracterizados fueron: sexo, edad al momento del diagnóstico, fecha de inicio de los síntomas, tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, valores iniciales de laboratorio, resultados de la electro-miografía y biopsia muscular, el tipo y duración del tratamiento, terapia adicional requerida y el desarrollo de cualquier efecto colateral del tratamiento. Ya capturada la información esta se proceso siguiendo los siguientes pasos: A) Revisión: corroborar que todos los formularios están completamente llenados con datos congruentes con las variables, B) clasificación de la información de acuerdo a las variables en estudio, y C) Comparación de los diferentes esquemas terapéuticos utilizados.

RESULTADOS:

De los 46 pacientes incluidos en este estudio, 36 pacientes tuvieron diagnóstico de Dermato-miositis (27 con DM idiopática definida, 6 con probable DM, 2 con DM asociada a enfermedad del tejido conjuntivo y 1 con diagnóstico de posible DM, el cual fue incluido por la alta sospecha clínica) y 10 diagnóstico de Polimiositis (6 con PM idiopática definida, 2 con probable PM y 2 con PM asociada a enfermedad del tejido conjuntivo). [Tabla 1]

En la **Tabla 2** se muestran algunas de las características demográficas. La *relación Mujer-Hombre* (M:H) fue de 2:1 (31 Mujeres vs. 15 Hombres). El promedio de *edad* al momento del diagnóstico fue de 44.9 años (rango 22-76 años). El promedio de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 6.34 meses (rango de 2 semanas a 22 meses). Hubo un *predominio estacional* en el inicio de los síntomas de los casos de Dermatomiositis que fue el invierno (15 casos).

Se realizó *electro miografía* en 42 de 46 pacientes (91.3%). El reporte electromiográfico se consideró positivo si presentaba patrón miofático. De estos 42 pacientes, 16 (38%) presentaron la tríada electromiográfica mencionada en los criterios de Bohan y Peter⁽²⁾. Se realizó *biopsia muscular* en 34 de 46 pacientes (73.9%). Los hallazgos histológicos de las biopsias musculares fueron anormales en todas las muestras. Solo dos biopsias presentaron cambios inespecíficos. No se realizó microscopía electrónica a ninguna muestra de biopsia.

Al momento del diagnóstico en el servicio, 28 pacientes fueron tratados solo con esteroides (60.9%) y 18 con terapia combinada (39.1%) [Tabla 3]. Durante el seguimiento, de los 28 pacientes que iniciaron con prednisona como terapia única, a 23 pacientes se les adicionó un inmunosupresor: 8 por enfermedad severa, 13 como "ahorradores de esteroide" y a 2 se les adicionó MTX por presentar recaída.

De los 46 pacientes estudiados, 16 presentaron recaídas: 2 en el grupo de prednisona, 8 en el de PDN + MTX, 5 en el PDN + AZA y 1 en el de PDN+ MTX + IgGh (Tabla 4); 8 de los cuales permanecen activos, 7 alcanzaron la remisión y 1 esta inactivo. Todas las recaídas fueron tratadas con incremento de la dosis de esteroide y el agente inmunosupresor adicionado fue el metotrexate (2 casos).

Al final del seguimiento, de los 46 pacientes, solo 5 han sido tratados con esteroide únicamente(10.9%). Así mismo, 23 pacientes tuvieron remisión(50%), 11 están inactivos(23.91%) y 12 activos(26.08%). Las modalidades de tratamiento incluyeron: 1) PDN(n=5), 2)PDN y MTX(n=25), 3) PDN y AZA (n=11), 4)PDN, MTX y AZA(n=2), 5)PDN, MTX e IgGh (n=2), y 6)PDN y CsA (n=1). [Tabla 5]

En el grupo de las DERMATOMIOSITIS, cinco pacientes fueron tratados únicamente con esteroide, 17 con PDN y MTX, 11 con PDN y AZA, 2 con triple esquema (1 con PDN, AZA y MTX, y otro con PDN, MTX e IGG IV) y uno con PDN y CsA. En el subgrupo de prednisona sola, 3 alcanzaron la remisión de la enfermedad, 1 permaneció activo y otro esta inactivo. En el subgrupo de PDN y MTX, 9 están en remisión, 4 inactivos y 4 activos; en el subgrupo de PDN y AZA, 7 están en remisión, 1 inactivo y 3 activos. El paciente tratado con PDN y CsA se encuentra en remisión , y los pacientes con triple esquema se encuentran inactivos. Dentro del grupo de las POLIMIOSITIS ocho pacientes fueron tratados con PDN y MTX alcanzando 3 remisión, 3 inactividad y 2 permanecieron activos; los 2 pacientes restantes permanecieron activos aún con triple esquema (1 con PDN, MTX y AZA, y el otro con PDN, MTX e IGG IV) [Tabla 5].

Dentro del grupo de DM, 12 pacientes(26%) presentaron afección extra-muscular, distribuidos de la siguiente forma: 8 pacientes tuvieron afección esofágica, de los cuales, 5 se encuentran en remisión al final del seguimiento, uno enzimáticamente activo y dos inactivos; 2 pacientes tuvieron tanto afección esofágica como cardíaca, encontrándose uno activo y el otro inactivo; un paciente con afección esofágica y pulmonar se encuentra en remisión; por último, un paciente con afección pulmonar se encuentra en remisión. En el grupo de las PM, tres pacientes(30%) presentaron manifestación extra-esofágica: dos pacientes presentaron afección esofágica, y al final del seguimiento uno se encuentra en remisión y otro con actividad de la enfermedad. Un solo paciente presento afección tanto pulmonar y cardíaca y actualmente se encuentra activo de la enfermedad.

Los efectos colaterales observados por el uso de esteroide fueron hiperglucemia secundaria en 8 pacientes(17.4%), de los cuales solo 3 presentaban carga genética para DM2; sólo un paciente desarrollo hipertensión arterial(2.2%). No se documentaron complicaciones por uso de metctrexate. En dos pacientes se documento leucopenia por uso de Azatioprina.

ANÁLISIS DOCUMENTAL
1991 APTM/10/11

DISCUSIÓN:

Las Miopatías Inflammatorias idiopáticas(MII) son un grupo heterogéneo de síndromes que difieren considerablemente en su presentación clínica, hallazgos patológicos, curso de la enfermedad, respuesta a la terapia y pronóstico. Las formas más comunes de MII son la Polimiositis(PM) y Dermatomiositis (DM). En este estudio revisamos la experiencia de casi 25 años en las MII en un intento por identificar las presentaciones clínicas más comunes y valorar el desenlace de los tratamientos instaurados.

Estudios previos^(1,2,4,7) han reportado un predominio femenino en las MII, con un rango de 2:1. Igualmente, nuestra revisión documento un predominio en esta proporción del sexo femenino. El promedio de edad reportado (pico en la edad adulta) es entre 45 y 64 años de edad, y nuestro estudio revelo un promedio de 44.9 años. Dado que las tendencias epidemiológicas de nuestro estudio son similares a los reportes establecido previamente en MII, extrapolamos que nuestro grupo pequeño de pacientes parece tener una adecuada representación de pacientes con MII.

Los hallazgos de laboratorio al inicio de la sintomatología mostraron que los niveles de CK y AST y ALT no se encontraron comúnmente elevados en el grupo de DM; no fue posible determinar el valor promedio de CK en las MII por no contar con el dato en todos los expedientes clínicos.

La base del tratamiento de las MII son los esteroides sistémicos. Tradicionalmente una dosis de 0.5 a 1 Mg./ Kg. de peso de prednisona o su equivalente es la terapia inicial^(23,24). En nuestro estudio siete pacientes recibieron una dosis inicial de 0.5 Mg./ Kg./día de prednisona(6 en el grupo de DM y 1 en el de PM) y veintiuno una dosis de 1 Mg./ Kg./ día (15 con DM y 6 con PM).

Se ha estipulado que el tratamiento debe continuar por un mes más después de que la Miositis se ha inactivado clínica y enzimáticamente, después de lo cual la dosis debe disminuirse y suspenderse. Sin embargo, 25% de los pacientes no responden a esta

terapia y 25-50% desarrollan efectos colaterales relacionados a los esteroides. Por esto, se propone agregar medicamentos "ahorradores de esteroides", principalmente inmuno supresores, tales como MTX, AZA, CFA, micofenolato, clorambucil o CsA, siendo efectivos para inducir o mantener la remisión. No obstante, no hay un estudio placebo-controlado, doble-ciego, que muestre la efectividad de cualquiera de estos agentes⁽²³⁾.

Dieciocho de nuestros pacientes recibieron desde un inicio terapia combinada (15 con DM y 3 con PM). Al final del seguimiento solo 5 pacientes (todos en el grupo de DM) terminaron con una dosis de 1 Mg./ Kg. /día de PDN como monoterapia; el resto de pacientes que inicio con monoterapia esteroidea, requirieron adición de un Inmunosupresor por falta de respuesta al tratamiento y/ o enfermedad severa(n = 3), recaída(n = 2) o como ahorrador de esteroide(n = 13).

En uno de nuestros pacientes con DM y afección esofágica y miocárdica utilizamos una dosis alta de prednisona (o su equivalente), metotrexate e inmunoglobulina G, con lo que se obtuvo inactividad de la enfermedad rápidamente, esto en base a muchos reportes de Dalakas, et al. ^(18, 23, 24) Sin embargo, una paciente con PM y afección esofágica no respondió a este triple esquema. Marie I. et al⁽²⁷⁾ mencionan que la buena respuesta al uso de IgGh en PM está en relación al tiempo de evolución de la enfermedad; en nuestro paciente la enfermedad tenía más de 1 año de iniciada la sintomatología.

Ahora bien, comparando el esquema de monoterapia con PDN con los dos esquemas que combinan un inmunosupresor (PDN + MTX y PDN + AZA) no encontramos una diferencia estadísticamente significativa. Reconocemos que nuestro estudio involucra un pequeño grupo de pacientes, pero la evaluación de los datos recolectados revelo que no hay una tendencia en el tratamiento de los pacientes con MII.

En nuestro estudio no se encontró una diferencia significativa entre los diferentes esquemas terapéuticos utilizados en las miopatías inflamatorias idiopáticas, pero podemos aseverar que en enfermedad crónica o con afección extra muscular se debe implementar terapia combinada de forma temprana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Como sabemos, cada uno de los auto-anticuerpos específicos de Miositis –los anti sintetasa, anti partículas de reconocimiento de señal(Anti-SRP), y anticuerpos antiMi2– parecen definir a cada síndrome la suficientemente de los otros en su epidemiología, hallazgos clínicos, severidad de la miositis, inmuno genética, respuesta al tratamiento y pronóstico. Los pacientes con PM y enfermedad intersticial pulmonar producen anticuerpos contra proteínas de traslocación, incluyendo Jo1, Pl7 y Pl12, los cuales son histidil, treonil y alanil tRNA sintetetas, respectivamente. Incluidos también dentro de este grupo están los anticuerpos a la glicil e isoleucina tRNA sintetetas, así como también los antígenos Mas y Fer, los cuales son componentes moleculares del aparato de traslocación. Anticuerpos Anti-SRP ocurren en pacientes con PM sin enfermedad intersticial, y los anticuerpo contra Mi2 ocurren en pacientes con DM. Estos anticuerpos no se han reportado en otras enfermedades del tejido conectivo.^(1,4,7, 14)

De lo anterior podemos deducir que, aunque no fue posible determinar el perfil de auto-anticuerpos específicos en nuestros paciente, los cuatro pacientes con PM que se encuentran activos al final del seguimiento (dos con afección extra muscular y dos sin ella) muy probablemente tengan Anti-SRP, y los 8 pacientes con DM activa (6 sin afección extra-muscular y 2 con ella) quizás tengan Anti- Jo1 (u otros anti-sintetasas). Los 28 pacientes con DM en remisión o inactivos (10 con afección extra-muscular) probablemente tengan Anti-Mi2.

Por otra parte, la exacta naturaleza de la relación entre malignidad y miositis ha creado controversia. La mayoría de la evidencia señala una asociación entre dermatomiositis y malignidad. La relación con la polimiositis es mucho menor. Los primeros cinco años después del diagnóstico de DM tienen el mayor riesgo para malignidad. El cáncer de ovario parece ser el más común en DM. Varios autores sugieren que la DM puede ser un síndrome para-neoplásico y que ambos están relacionados.^(28, 29) En nuestro estudio, ningún paciente se asocio con neoplasia ni desarrollo algún cáncer durante el tiempo de seguimiento.

CONCLUSIÓN.

Nuestra serie de pacientes y la revisión de la literatura en inglés no pueden establecer un esquema de tratamiento "estándar" en pacientes con 1) enfermedad inicial, 2) enfermedad crónica, ni en 3) pacientes con afección extra-muscular severa. Sin embargo, evaluando los resultados de algunos tratamientos en reporte de casos o series de casos, debemos tener en mente el inicio de prednisona con metotrexate y/ o azatioprina para obtener un mayor beneficio en los pacientes. Recalamos la necesidad de combinar drogas convencionales con nuevos agentes en los pacientes con miopatía inflamatoria refractaria. Los beneficios de las distintas terapias son difíciles de clarificar dado la falta de estudios controlados a largo plazo que incluyan un número grande de pacientes

El tratamiento debe ser individualizado, tomando en cuenta los factores pronósticos, la severidad de la enfermedad y los factores de riesgo para los eventos adversos asociados con cada una de las terapias. La terapia óptima está basada en un diagnóstico correcto, un entendimiento del médico con el paciente y un entendimiento del paciente acerca de su enfermedad. Dado que los grupos clínicos y serológicos difieren en la rapidez de inicio de la MI, severidad de la enfermedad, respuesta al tratamiento y curso clínico, esta información puede ser de utilidad para decidir que tan rápidamente hay que iniciar una terapia agresiva y como modificar subsecuentemente el tratamiento.

Finalmente podemos preguntar ¿Qué terapias son óptimas para cada uno de los grupos clínico-serológicos?. Esta pregunta requiere importantes investigaciones y la cooperación y dedicación de médicos y grupos de investigadores para intentar responderla en las próximas décadas.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Wortmann RL, " Inflammatory Diseases of Muscle and other Myopathies", En Kelley's TEXTBOOK OF RHEUMATOLOGY", 6th ed., 2001; 1273-1296.
2. Ramos-Niembro, F. "Enfermedades reumáticas, Criterios y diagnóstico", 1^a. Edición, 1999; 171-195.
3. Bohan A, Peter JB. "Polymyositis and dermatomyositis". N Eng J Med 1975; 292:344-47 (first part); 403-04 (second part).
4. Miller FW, "Inflammatory Myopathies: Plymyositis, dermatomyositis and related conditions", En Koopman WJ "ARTHRITIS AND ALLIED CONDITIONS", 14th ed. , 2001; 1562-1589.
5. Miller FW, "Classification and prognosis of inflammatory muscle diseases". Rheumatic Dis Clin North Am, 1994; 20:811-826.
6. Love LA, Leff R, Frasser DD, et al. "A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine 1991; 70: 360-74.
7. Medsger TA, "Inflammatory Muscle Diseases; Clinical features", En Klippel HK, "RHEUMATOLOGY" 2nd ed., 1998, 7.13.1-7.13.14.
8. Whitaker JN. "Inflammatory myopathy: a review of etiologic and pathogenic factors". Muscle & Nerve 1982; 5:573-592. ,
9. Targoff IN, Miller F, Medsger TA, et al. "Classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies". Curr Op Rheumatol 1997; 9:527-535.
10. Hochber MC. "Epidemiology of polymyositis/ dermatomyositis". The Mount Sinai J Med. 1988; 55:447-452.
11. Shamin EA, Rider LG y Miller FW. "Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies". Curr Opin Rheumatol 2000; 12:482-91.
12. Medsger TA. Oddis CV. "Classification and diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis". J Rheumatol 1995; 22: 581-85.
13. Tanimoto K, Nakako K, Kano S, et al. "Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis". J Rheumatol 1995; 22:668-74.
14. Targoff IN. "Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies". Curr Opin Rheumatol.2000; 12:475-481
15. Bruch TW, "Prednisone and azathioprine for polymyositis". Arthritis Rheum 1981, 24:45-48.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. Nzeusseu A, Brion F, Lefebvre C, et al. "Functional outcome of myositis patients: can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results?. Clin Exper Rheum 1999, 17:441-46.
17. Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, et al. "Ciclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis". Scand J Rheumatol 2000, 29: 95-102.
18. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. "A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis". N Eng J Med 1993, 329: 1993-2000.
19. Villalba L, Adams EM. "Update on therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis". Cur Opin Rheum 1996, 8:544-51.
20. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. "Treatment of refractory myositis". Arthritis Rheum 1998, 41:392-399.
21. Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, et al. "Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease". Lancet 1999, 353:1762-63.
22. Yoshida T, Koga H, Saitoh F, et al, "Pulse intravenous cyclophosphamide treatment for steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with polymyositis". Intern Med 1999, 38:733-38.
23. Odiss CV. "Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis". Curr Opin Rheumatol 2000, 12:492-97.
24. Ghate J, Katsambas A, Augerinou G, et al. "A therapeutic update on dermatomyositis/polymyositis." Intern J Dermatol 2000, 39:81-87.
25. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al. "Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis". N Eng J Med 1992, 326:130-34.
26. Moxley III RT. "Evaluation of neuromuscular function in inflammatory myopathy". Rheum Dis Clin North Am 1994; 20:827-43.
27. Marie I, Hachulla E, Levesque H, et al. "Intravenous Immunoglobulins as treatment of life threatening Esophageal Involvement in Polymyositis and Dermatomyositis". J Rheumatol 1999;26: 2706-09).
28. Yazici Y y Lawrence JK. "The association of malignancy with myositis". Curr Opin Rheumatol 2000, 12:498-500.
29. Hill CL, Zhang Y, et al. "Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population- based study". Lancet 2001; 357:96-100.

Tabla 1. Miopatías inflamatorias idiopáticas en el CMN S XXI

1. DERMATOMIOSITIS IDIOPÁTICA:		34
Definido	27	
Probable	06	
Posible	01	
2. POLIMIOSITIS IDIOPÁTICA:		08
Definido	6	
Probable	2	
3. DERMATOMIOSITIS JUVENIL :		00
4. MIOSITIS ASOC. A ENF. DEL TEJ. CONJ.:		04
DM y AR:	01	
DM y ES:	01	
PM y SAF:	01	
PM y SS:	01	
5. MIOSITIS ASOCIADA A NEOPLASIA:		00
6. MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN		00
7. DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA		00

Tabla 2. Características de los pacientes con MII incluidos en el estudio

<i>Característica</i>	<i>MII</i>	<i>DM</i>	<i>PM</i>
Sexo (M / H)	31 / 15	24 / 12	7 / 3
Edad (años)	44.9	44.6	45.9
Tiempo entre inicio de síntomas y el Dx. (meses)	6.3	6.5	6.6

Tabla 3. Tratamiento inicial de las MII en el CMN S XXI.

<i>Esquema</i>	<i>DM</i>	<i>PM</i>
PDN (0.5 Mg./ Kg./ día)	06	01
PDN (1 Mg. / Kg./ día)	15	06
PDN + MTX	09	01
PDN + AZA	06	01
PDN + MTX + AZA	00	01

Tabla 4. Recaídas por grupos de tratamiento durante la evolución.

<i>Esquema</i>	<i>Recaídas</i>
PDN	02
PDN + MTX	08
PDN + AZA	05
PDN + MTX + IgGh	01

Tabla 5. Evaluación final del tratamiento de las MI en el CMN S XXI.

	DERMATOMIOSITIS.	POLIMIOSITIS
1) PDN 1 mg./kg/día:	5	0
REMISION	3 (60%)	
INACTIVO	1	
ACTIVO	1	
2) PDN + MTX:	17	8
REMISION	09 (52.9%)	3 (37.5%)
INACTIVO	04	3
ACTIVO	04	2
3) PDN + AZA:	11	0
REMISION	07 (63.6%)	
INACTIVO	01	
ACTIVO	03	
4) PDN + MTX + AZA	1	1
REMISION	0	0
INACTIVO	1	0
ACTIVO	0	1(refractario)
5) PDN + MTX + IGG IV	1	1
REMISION	0	0
INACTIVO	1	0
ACTIVO	0	1
6) PDN + CSA:	1 (REMISION)	