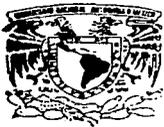


112478
1



HOSPITAL GENERAL "Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DERMATOMIOSITIS JUVENIL.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SEROLÓGICAS Y RESPUESTA AL
TRATAMIENTO EN EL HGCMN LA RAZA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. ADRIANA IVONNE CÉSPEDES CRUZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. EUNICE SOLIS VALLEJO
Titular del curso universitario de reumatología pediátrica.
Jefe del servicio de reumatología pediátrica

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. JUANITA ROMERO DIAZ
Investigador en ciencias médicas
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición
" Salvador Zubirán "



MÉXICO D.F.

AGOSTO 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

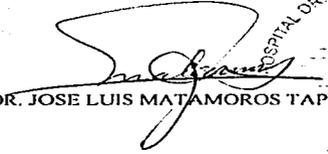
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

B

HOJA DE AUTORIZACION

JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL
Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL
LA RAZA


DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA



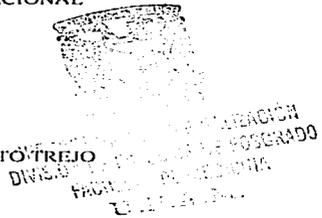
INVESTIGADOR PRINCIPAL
SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA



DRA. EUNICE SOLIS VALLEJO

JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL
LA RAZA


DR. JORGE MENA BRITO TREJO



**TRABAJA SIN
FALLA DE URGEN**

C

DEDICATORIA

A DIOS:

Por permitirme la vida hasta este momento para realizar un objetivo más en mi carrera por este mundo.

A MIS PADRES:

Porque a pesar de que cada día físicamente estamos menos tiempo juntos, ambos sabemos que hay un vínculo más fuerte que nos hace saber que ahí estamos.

A MIS HERMANOS:

Porque son una parte importante en mi vida que me han enseñado a valorar esos momentos que engrandecen el alma.

DRA. EUNICE SOLIS:

Este es uno de los momentos que no hay palabras que expresen con exactitud lo que pensamos. sólo me queda decirle que es un ejemplo a seguir y agradecerle por su enseñanza.

DRA. LILIÁN CARVAJAL:

Por su compañía y enseñanza durante este tiempo.

A todas aquellas personas que han estado a mi lado y que contribuyeron para que llegue a este momento.

¡ GRACIAS !

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TITULO

Dermatomiositis juvenil (DMJ).

**Características clínicas, serológicas y respuesta al tratamiento en el
HGCMN La Raza.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCION	4
3. ANTECEDENTES	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
5. OBJETIVOS	15
6. PACIENTES Y METODO	16
7. RESULTADOS	17
8. DISCUSION	19
9. ANEXOS	21
10. CONCLUSIONES	36
11. BIBLIOGRAFIA	37

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

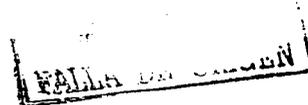
Introducción: La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una miopatía inflamatoria multisistémica de etiología incierta que afecta músculo estriado, piel y tracto gastrointestinal; clínicamente se manifiesta por debilidad muscular y lesiones dérmicas típicas, para su diagnóstico se utilizan los criterios de Bohan y Peter. Dentro del tratamiento se emplean corticosteroides, drogas citotóxicas y en ocasiones inmunoglobulinas así, como rehabilitación.

Objetivo: Describir las características clínicas, serológicas y respuesta a los esquemas de tratamiento empleados hasta el momento, en los pacientes con DMJ del servicio de reumatología pediátrica.

Pacientes y métodos: Se incluyeron pacientes con DMJ definida de enero de 1997 a junio del 2003; se realizó la recolección de datos en un formato el cual incluyó: datos generales de los pacientes, antecedentes heredo-familiares, fecha de diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad, características clínicas: debilidad muscular, presencia o ausencia de mialgias, artralgias, fiebre, heliotropo, Göttron, eritema facial, calcinosis y fenómeno de Raynaud, características serológicas: CK, DHL, TGO y TGP, reporte de electromiografía y biopsia muscular. Para evaluar el tratamiento se consideraron 2 esquemas: Tx 1 el cual incluyó prednisona + metotrexato y Tx 2 prednisona + metotrexato + ciclosporina, tiempo en que alcanzó la primera remisión, fecha y tiempo de la primera recaída y fecha y tiempo de la segunda remisión. Se empleó estadística descriptiva, *t* de student para las variables continuas o U-Mann Whitney para mediciones no paramétricas, Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado fueron incluidas en el análisis multivariado para obtener las variables predictoras de evolución. Se consideró significativa una $P < 0.05$ a dos colas.

Resultados: Se analizaron 35 pacientes de los cuales 24 fueron mujeres y 11 hombres con una relación M/H 1:1, la edad promedio de inicio fue 7.26 años, el tiempo de evolución promedio de 4.88 meses con un tiempo de seguimiento de 41 meses; el 100% de los pacientes presentó algún grado de debilidad muscular, seguido por el signo de Göttron en el 88%, eritema facial en el 86% y heliotropo en el 83%. El 96% de los pacientes elevaron DHL, CK en el 80%, TGO en el 79% y TGP en el 72%, la electromiografía se reportó con patrón miopático en el 62% y la biopsia muscular con miopatía inflamatoria en el 83%, veintidos pacientes presentaron enfermedad leve y 13 enfermedad grave. El Tx 1 lo recibieron 19 pacientes y el Tx 2, 16 observando que el 84% vs 56% alcanzó remisión con un tiempo promedio de 14.69 vs 9.78 meses respectivamente.

Conclusiones: El diagnóstico temprano y el tratamiento combinado son necesarios para alcanzar una remisión temprana y evitar formas graves de la enfermedad.



INTRODUCCION

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad poco frecuente, no tenemos por lo tanto datos estadísticos sobre evolución clínica, serológica y respuesta al tratamiento en conjunto a nivel mundial. Se han reportado características clínicas en estudios descriptivos así como respuesta con monoterapia a base de metotrexate u otros citotóxicos y gammaglobulina. Sin embargo no se han llegado a establecer normas para el tratamiento en base a las características clínicas iniciales.

Debido a esto el servicio de Reumatología pediátrica del HGCMNR se ha propuesto estudiar a su población con DMJ para normar la conducta a seguir en el tratamiento de acuerdo a la presentación clínica inicial y características serológicas en su experiencia en el servicio durante de 6 años.

TRUJOS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

La dermatomiositis juvenil es una miopatía inflamatoria multisistémica, de etiología incierta con inflamación no supurativa que afecta músculo estriado, piel y tracto gastrointestinal secundario a vasculitis por depósito de complejos inmunes y severidad variable que se presenta en menores de 16 años. En el 3% de los niños se presenta con lesiones dérmicas sin miopatía, clasificándose como amiopática.^{1,2,3}

En 1887 fue descrita por 4 diferentes investigadores; Unverricht introdujo el término de dermatomiositis al aclarar las manifestaciones cutáneas y musculares de la enfermedad refiriendo que no siempre es fatal pero tiene un pronóstico pobre, en 1912 Batten publicó las primeras descripciones histopatológicas postmortem de la enfermedad, Pearson en 1966 dividió la enfermedad de niños y adultos, Wedgwood en 1953 revisa el tratamiento a base de corticosteroides, Cook en 1963 recomienda dar tratamiento con otros agentes reportando 15 muertes de 50 niños y Sullivan en 1972 manifiesta la importancia de dar dosis altas y tratamiento a largo plazo.⁴

En la actualidad existen más de 20 clasificaciones para las miopatías inflamatorias idiopáticas siendo la más reciente la de Wortmann.⁵

Tabla 1. Clasificación de miopatías inflamatorias idiopáticas

Miopatías Inflamatorias Idiopáticas	Otras Miopatías Inflamatorias Idiopáticas
Polimiositis	Miositis asociada a eosinofilia
Dermatomiositis	Miositis osificante
Dermatomiositis juvenil infantil	Miositis localizada
Miositis asociada a enfermedades del tejido conectivo	Miositis de células gigantes
Miositis asociadas a cáncer	Secundarias a infección
Miositis por cuerpos de inclusión	Secundarias a fármacos o toxinas

La DMJ presenta una incidencia de 0.5 por cada 100,000 en EEUU. En general del 16-20% de los pacientes tienen inicio en la infancia; presenta una distribución bimodal con edad de inicio en el primer pico entre los 10 - 14 años con un promedio de 7 años y una relación M/F 1.4 - 2.7/1; el segundo pico se reporta entre los 45 - 64 años. La morbilidad de esta enfermedad no está bien definida pero incluye lipodistrofia parcial, calcificaciones patológicas e hipertensión; la asociación con malignidad es frecuente en adultos con dermatomiositis pero no en niños.^{1,5,6}

La causa de DMJ es multifactorial, algunos estudios sugieren un componente autoinmune con lesión primaria a nivel de la célula endotelial. Se ha observado que la inmunidad celular se encuentra dirigida contra antígenos musculares así como la presencia de complejos inmunes. Dentro de la patogénesis interviene la producción de una linfotoxina la cual causa necrosis muscular y la expresión de moléculas de histocompatibilidad clase

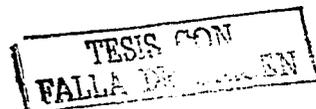
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En células musculares las cuales no se expresan normalmente. También se reporta una disregulación de apoptosis en las miofibrillas secundarias a una sobreexpresión de bcl-2 proteína la cual se refiere como evento inicial y de mantenimiento en la enfermedad mediada por complejos inmunes; se han identificado inmunoglobulinas (IgG e IgM), complemento (C3) así como complejo de ataque de membrana (C5 —9) en la pared del vaso del músculo esquelético; elevación sérica de IL - 1, IL - 2 e IL - 2R, IFN - gamma, FNT alfa durante miositis activa, aumento de moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM — 1), elevación de los niveles plasmáticos del factor VIII, fibrinopeptido como evidencia de lesión de la célula endotelial, células mononucleares las cuales liberan mediadores que inhiben la unión del calcio al retículo sarcoplásmico evitando de esta forma su contracción que clínicamente se manifiesta como debilidad. Más del 90% de los pacientes con DMJ presentan anticuerpos a antígenos celulares; los anticuerpos antinucleares se encuentran positivos entre el 40—80% como ejemplo tenemos anti-Mi-2 asociado exclusivamente a dermatomiositis presente en el 15 - 20% de los pacientes sin embargo, en DMJ solo se presentan en el 10%, los anticuerpos antisintetasa (anti Jo1, anti PL - 7, anti PL - 12, anti-Ej, anti - Oj) los cuales están presentes en el 20% de los pacientes.

El factor ambiental como desencadenante de la DMJ también se menciona principalmente con infecciones por Coxsackievirus B2 y A-9, toxoplasmosis y hepatitis B.^{1,6}

La DMJ familiar es rara pero aumenta su frecuencia de expresión cuando hay familiares con enfermedades autoinmunes. La presencia de HLA B8 y DR3 se encuentran relacionados con DMJ.^{4,7}

Los pacientes con DMJ usualmente presentan eritema y debilidad muscular. Dentro de los síntomas constitucionales se refiere fiebre mayor de 38° C, disminución de peso, fatiga y anorexia. La enfermedad se caracteriza por debilidad muscular proximal y simétrica siendo más frecuente en miembros pélvicos; los músculos afectados ocasionalmente están edematosos e indurados; aproximadamente el 10% de los niños presenta afectación de músculo faríngeo, hipofaríngeo y paladar; algunos pueden presentar artritis transitoria no deformante.



La fuerza muscular es medida en grados según la siguiente escala descrita por la British Medical Association 1943.⁶

Tabla 2. Grados de fuerza muscular.

Grado	%Función	Nivel de Actividad
0	0	No contracción muscular
1	15	Contracción no efectiva para mover articulaciones
2	25	Movimiento sin gravedad
3	50	Movimiento con gravedad
4	75	Movimiento completo con alguna resistencia
5	100	Movimiento completo con toda resistencia

La enfermedad cutánea esta presente en 3/4 partes de niños con DMJ, las lesiones son patognomónicas de esta enfermedad. Las tres manifestaciones más frecuentes son decoloración en heliotropo sobre párpado superior, pápulas de Götrron y eritema. Las pápulas de Götrron se presentan característicamente sobre la superficie extensora de las articulaciones asociándose con eritema, atrofia, descamación, coloración rojo-rosado comunes en articulaciones interfalángicas proximales principalmente, el eritema periungueal se presenta del 50 al 100% de los pacientes y se caracteriza por eritema intenso y presencia de telangiectasias, dilatación, trombosis y hemorragias, vasculopatía no inflamatoria correlacionada con enfermedad crónica, úlceras cutáneas y calcinosis. La induración y el edema de la piel y tejido subcutáneo es común; un tercio de los pacientes presentan fotosensibilidad, las úlceras gingivales ó bucales se presentan en el 10 al 45 % y son dolorosas.

La calcinosis definida como el depósito de calcio en piel, tejido subcutáneo y músculo puede presentarse como placas o nódulos subcutáneos a lo largo de grupos musculares o de forma universal; esta presente en el 40% de los pacientes; puede dar dolor con ulceración superficial y resolverse con el tiempo.

La vasculitis visceral ocurre en la minoría de los niños, tiene un pobre pronóstico y se presenta como dolor difuso, pancreatitis, melena, y hematemesis. A nivel cardiopulmonar se caracteriza por un murmullo no específico y cardiomegalia, puede ó no presentar alteración en el electrocardiograma, clínicamente se encuentra miocarditis aguda y trastornos en la conducción. El fenómeno de Raynaud es poco común en DMJ describiéndose entre el 2 y 15%, la lipodistrofia definida como disminución del tejido subcutáneo es más frecuente en cara presentándose en el 20% de los pacientes; otros datos descriptos son hirsutismo, acantosis nigricans, alargamiento de eltoris, hepatomegalia, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia.^{1, 6, 9, 10}

TESIS CON
PALA DE ORIGEN

La lesión patológica involucra músculo estriado, piel y tracto gastrointestinal. Sin embargo la intensidad de la enfermedad puede o no correlacionar con los hallazgos microscópicos.

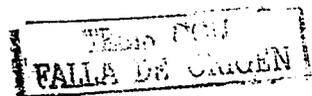
- **Músculo esquelético:** Las fibras musculares característicamente demuestran grupos de atrofia o necrosis en la periferia del fascículo; esta miopatía perifascicular es característica de DMJ y se asocia a capilaropatía no inflamatoria; otros cambios no específicos incluyen: disrupción de miofibrillas y sistemas tubulares, migración nuclear central, núcleo prominente y basofilia. La degeneración y regeneración pueden ser observadas concomitantemente; la mayoría de las biopsias musculares contienen exudado inflamatorio siendo las células inflamatorias involucradas: linfocitos T, células mononucleares localizadas en el perimisiso, perivascular, septos y fascículos.

En la microscopia de luz se demuestra degeneración focal de las miofibrillas, masas citoplásmicas, desorganización de sarcómeros, disrupción de la línea Z, desorganización de la membrana basal capilar, anomalías en la mitocondria y aumento en la formación de vacuolas. La fase de regeneración es dependiente de mioblastos mononucleares derivados de células satélites; la característica de estas fibras es su contenido alto en enzimas oxidativas y su actividad aumentada de fosfatasa alcalina.

Por inmunofluorescencia se demuestra la presencia de inmunoglobulinas en la membrana del sarcolema, CD8+, aberrante sobre-expresión de moléculas de clase I y II así como moléculas de adhesión (ICAM - 1) en fibras musculares.

Se a observado la presencia de calcio en las fibras musculares dañadas.

- **Vasos sanguíneos:** La DMJ es considerada primariamente como una vasculopatía sistémica; la vasculitis necrotizante resulta del depósito de complejos inmunes afectando arteriolas, capilares y vénulas del músculo estriado, tracto gastrointestinal, piel y tejido subcutáneo.
- **Capilares:** Se observa oclusión microvascular e infarto sin embargo, no son específicos de DMJ pues se han descrito en otras enfermedades del tejido conectivo, infecciones y tumores.
- **Arterias:** Es una vasculitis secundaria a complejos inmunes afectando las arterias musculares de pequeño calibre provocando secundariamente infarto del músculo. Se observa depósitos de inmunoglobulinas (IgM e IgG) y C3 en las venas perimisiales.
- **Venas:** Se encuentra infiltrado de células mononucleares perivascuales e intramural.
- **Tejido conectivo:** No se sabe bien sobre la autoinmunidad del tejido conectivo y la colágena; sin embargo se conoce que el músculo contiene colágena tipo I y III fundamentalmente en el endomisio y perimisiso, la membrana basal contiene colágena-tipo IV y los vasos sanguíneos pequeños tipo V.



- **Piel:** Los cambios endoteliales y capilares son semejantes a los presentes en el músculo, pueden demostrar atrofia epidérmica, degeneración liquenificada de células basales, dilatación vascular e infiltración de linfocitos en la dérmis. Las pápulas de Göttron son una vasculopatía con depósitos de mucina e infiltrado mononuclear difuso sobre la dermis e hiperplasia epidérmica; sales de calcio, hidroxipatita o fluroapatita son identificadas en la piel, tejido subcutáneo y planos interfasciales del músculo.
- **Gastrointestinal:** Puede ocurrir perforación o ulceración secundaria a vasculopatía localizada a músculo estriado, la hepatitis y pancreatitis son extremadamente raras y la hepatomegalia y linfadenopatía ocurren en el 5% de los niños.
- **Corazón:** Puede describirse carditis con áreas de necrosis y fibrosis.^{1,11}

Para realizar el diagnóstico de DMJ se utilizan los criterios de Bohan y Peter publicados por primera vez en 1975 los cuales son:

- 1.- Debilidad muscular simétrica de los músculos de la cintura escapular y pélvica, de los flexores anteriores del cuello, que progresa en semanas o meses con afección de los músculos respiratorios.
- 2.- Biopsia muscular con demostración de necrosis de las fibras tipo I y II, fagocitos, regeneración con basofilia, vesículas sarcoplásmicas de los núcleos grandes y nucleolos prominentes; atrofia con distribución perifascicular, variación en el tamaño e infiltrado inflamatorio, con frecuencia perivascular.
- 3.- Elevación sérica de las enzimas musculares, en particular la creatinincinasa y con frecuencia la aldolasa, aspártato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y la deshidrogenasa láctica.
- 4.- Triada electromiográfica de: 1 - potenciales de unidades motoras poliásicas de corta duración y amplitud pequeña denominadas unidades miopáticas, 2.- demostración de irritabilidad por inserción, fibrilaciones y ondas positivas pronunciadas y 3.- descargas de alta frecuencia, bizarras de inicio y suspensión súbitas denominadas descargas "seudomiótónicas"
- 5.- Datos dermatológicos como: coloración violácea de los párpados (párpados en heliotropo) con edema periorbitario; dermatitis eritematoescamosa en el dorso de las manos (sobre todo en la piel que cubre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, signo de Göttron) y afección de rodillas, codos y maleolos.

Estos criterios abarcan las siguientes categorías diagnósticas: definida 3 o 4 criterios (más lesiones dérmicas), probable 2 criterios (más exantema), posible un criterio (más lesiones dérmicas)¹

- **Enzimas musculares:** Los niveles séricos de enzimas musculares sarcoplásmicas son importantes para el diagnóstico y monitorización de la terapia efectiva. Estas son creatinincinasa(CK), aspártato aminotransferasa (AST), deshidrogenasa láctica (DHL) y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aldolasa. El grado de elevación de estas enzimas oscila entre 20—40 veces del rango normal, rara vez los niños presentan CK normal en la fase aguda de la enfermedad y se refiere mejoría de estas 3 - 4 semanas antes de la recuperación de la fuerza muscular.¹¹

- **CK:** Cataliza la transferencia del grupo fosforil de fosfocreatinín a adenosín difosfonato en la mitocondria del músculo, cerebro y corazón. En el músculo la CK constituye el 20% de la proteína sarcoplásmica. Existen 3 isoenzimas: MM presente en el músculo y miocárdio, BB presente en cerebro y MB presente en miocárdio.

- **Transaminasas:** alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) enzimas mitocondriales y citosólicas; catalizan la transferencia de un grupo aminoácido a cetoácido, es producida principalmente en hígado. La AST se encuentra en todos los tejidos y primariamente en hígado, músculo esquelético, miocardio y riñón.

- **Aldolasa:** Presente en miocardio, hígado, corteza cerebral, riñón, eritrocitos y músculo esquelético. Enzima principal en la canalización en la conversión de 1 - 6 DFH a DHP. Existen 3 isoenzimas: A predomina en músculo, B predomina en hígado y C en cerebro.

- **DHL:** Presente en músculo, riñón, corazón, eritrocitos, cerebro, pulmón e hígado. Existen 5 isoenzimas 1 y 2 producidas principalmente en corazón y eritrocitos, 4 y 5 hígado y músculo esquelético y 3 en pulmón.

- **Electromiografía:** Los cambios característicos reportados son miopatía (aumento de la actividad a la inserción y fibrilaciones) y destrucción de las fibras (disminución en la amplitud y duración de potenciales de acción). Los cambios eléctricos de denervación son secundarios a necrosis segmentaria. La velocidad y latencia es normal.

- **Biopsia muscular:** Es esencial para realizar el diagnóstico, para evaluar la actividad en las miositis con falta de respuesta al tratamiento; usualmente se realiza en músculo deltoides o cuádriceps.

- **Laboratorio:** los hallazgos generales son elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva los cuales correlacionan con el grado de inflamación clínica, agamaglobulinemia, elevación de IgE y factor VIII. Los anticuerpos antisintetasa como Jo-1 son poco frecuentes en los niños llegándose a presentar en el 10%.

- **Gabinete:** En las radiografías; en etapa temprana se puede observar aumento de tejidos blandos a expensas de edema de músculos y tejido subcutáneo; durante la enfermedad crónica áreas de depósitos de calcio, osteoporosis de huesos largos y cuerpos vertebrales, por ultrasonido se observa aumento en la ecogenicidad de los músculos inflamados, la resonancia magnética muestra la extensión y naturaleza focal de las alteraciones musculares.^{1, 12, 14}

FALLA DE CALIDAD

Dentro del tratamiento farmacológico se encuentra la terapia con glucocorticoides; potentes anti-inflamatorios e inmunosupresores. Las moléculas de esteroides interactúan con un receptor glucocorticoesteroideo intracitoplasmático que migra al interior del núcleo en donde se une a la secuencia de DNA (respuesta elemental glucorticoides) aquí bloquea la señal para la activación de genes de transcripción de citocinas pro-inflamatorias, de colagenasa, de lipocortin bloqueando la vía de la fosfolipasa A₂, interrumpe el metabolismo de ácido araquidónico a nivel de la membrana e inhibe la producción de oxido nítrico. Se acepta como tratamiento de primera línea la prednisona con dosis inicial 1 - 2mg/Kg/día por un mínimo de 1 mes y disminución paulatina hasta llegar a 0.5mg/Kg/día reportándose una normalización de la CK en 2 — 8 semanas; otro régimen con dosis de 80— 100mg /día en días alternos por un periodo de 10 semanas, otros autores manejan pulsos con metilprednisolona en pacientes graves. Se reporta que solo el 25 % de los pacientes tratados sólo con esteroides presentan respuesta clínica completa, 61 % es parcial y el 38% normalización de los niveles de CK por lo que en la actualidad se utiliza combinado con drogas citotóxicas.¹²

El inicio de drogas inmunosupresoras se basa en la importancia para el paciente de volver a su función inicial lo antes posible utilizándose en aquellos pacientes con miositis que no responden a esteroides ó que desarrollan efectos secundarios severos; estas drogas son metotrexato (Mtx), ciclosporina A (CyA), azatioprina y ciclofosfamida denominadas citotóxicas por prevenir la división celular y causar la muerte de estas; actúan predominantemente en células que se dividen rápido tal como linfocitos T, por consiguiente tienen un efecto inmunosupresor y anti-inflamatorio. La combinación más utilizada PDN- azatioprina sin embargo esta última está siendo sustituida por metotrexato y ciclosporina por presentar menos efectos colaterales en médula ósea y oncogénesis.

Metotrexato: Análogo del ácido fólico, inhibe la vía dependiente del ácido fólico al bloquear principalmente la enzima dehidrofolato reductasa evitando la conversión de ácido fólico a dehidrofolico y ácido tetrahidrofolico inhibiendo la síntesis del anillo de las purinas y pirimidinas durante la fase G y S del ciclo celular. Los efectos biológicos dependen de la dosis utilizada, la dosis empleada en reumatología es 10 - 15mg/m² SC/semana ó 0.3 - 0.6mg/Kg /semana, tienen propiedades anti-inflamatorias e inmunosupresoras al disminuir la IL - 1, IL- 6, IL - 2R, leucotrieno B₄ e inmunoglobulinas, inhibe la proliferación de linfocitos T, favorece la apoptosis y selección clonal de células T activadas. Los efectos adversos se dividen en 1. Estomatitis, 2. Supresión de médula ósea, 3. Reacciones alérgicas y 4. Enfermedad hepática (fibrosis, cirrosis ó falla hepática). Debido a su mecanismo de acción se necesita la administración diaria de ácido fólico así como la ingesta de folatos en la dieta.

Ciclosporina: Péptido cíclico de origen fúngico que inhibe la calcineurina y elimina la proliferación mitógena inducida por células T. Para ser activo requiere de un receptor intracelular (ciclophilin) formando el complejo ciclosporina - ciclophilin el cual se une a la calcineurina bloqueando la transcripción del gen de IL - 2, inhibe la producción de IL - 3, IL - 4, IFN - g, favorece la apoptosis de células T y B e interfiere en la presentación de antígenos por células dendríticas y células de Langerhans; los efectos tóxicos referidos son: hipertensión (fibrosis intersticial ó atrofia túbular) y falla renal, alteración hepática, hipertriciosis, hiperplasia gingival y parestesias. La dosis empleada en reumatología es 3 - 5mg/Kg/día; los factores que limitan su uso clínico son: hipertensión o elevación >30%

IMPRESO CON
MILLA DE CARGEN

en la creatinina basal; los niveles séricos recomendados van 125 — 175 mcg/ml.

Azatioprina: Droga citotóxica análogo purino, inhibe la biosíntesis de purinas e interconversiones nucleótidas actuando durante la fase G1 y S. Es metabolizado a 6 - mercaptopurina (metabolito activo) en hígado y eritrocitos; suprime la función inmune mediada por células principalmente B y de monocitos al inhibir el crecimiento de células T, actividad de célula NK, producción de anticuerpos y citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. Efectos citotóxicos se observan en médula ósea (supresión), hígado (elevación de transaminasas e ictericia colestásica), pulmón (neumonitis intersticial), páncreas (pancreatitis) y piel (eritema maculopápular), la dosis utilizada es 1-5mg/Kg/día incrementando de acuerdo a tolerancia 2- 2.5mg./Kg./día.

Ciclofosfamida: Agente alquilante, derivado de la mostaza nitrogenada. Se convierte en su metabolito activo (mostaza de fosforamina) en el hígado a través del citocromo P450 de esta forma se une a la guanina del DNA rompiendo el anillo de purina, evitando la replicación celular. Su acción en el sistema inmune depende de la dosis y duración de la terapia; actúa en todas las células aún en aquellas que son mitóticamente inactivas produciendo depleción del tejido linfóide siendo más sensible la célula B, en niños a dosis bajas se observa disminución selectiva en las células T ayudadoras. Otro metabolito importante no por su función activa sino por su toxicidad a nivel de la vejiga (cistitis, fibrosis, carcinoma de células transcisionales) es la acroleína por lo que se recomienda hidratación adecuada y administración de MESNA intravenoso para evitar el contacto de esta con la mucosa de la vejiga. A dosis bajas afecta principalmente inmunidad celular y dosis intermedias la inmunidad mediada por células B. Los efectos tóxicos referidos incluyen piel y anexos (alopecia), médula ósea (supresión entre la primera y segunda semana de administración), pulmón (fibrosis). Las indicaciones para disminuir la dosis son granulocitos < 1 500/mm³, linfocitos < 500/mm³, disfunción gonadal (amenorrea, oligomenorrea, infertilidad), la dosis oral: 0.5 - 2mg /Kg./día, dosis intravenoso 0.5 - 2mg/Kg/día ó 0.5 - 1 gr/m²SC.

La inmunoglobulina: aunque su mecanismo de acción no esta bien conocido se sabe que bloquea el receptor Fc, previene la activación del complemento depositado en piel y músculo, disminuye los niveles de complejo de ataque de membrana, neutraliza anticuerpos específicos (anti-idiotipo, anti-mediadores inflamatorios como citocinas) y superantígenos, normaliza las células T y disminuye la expresión de moléculas de adhesión. Es utilizada cuando se presenta una miopatía severa, se tienen esquemas como dosis inicial única con mejoría en el 70% y mensual hasta completar de 3 - 6 meses de acuerdo a evolución clínica; también se utiliza en pacientes crónicos y refractarios al tratamiento combinada con PDN - CyA con buenos resultados. La dosis empleada es 400mg/Kg/día.

Últimamente se reporta el uso de terapia biológica (agentes anti - FNT alfa "factor de necrosis tumoral") pues se ha encontrado FNT en fibras musculares de pacientes con miositis sin embargo aún esta en fase de experimentación.

Se define como remisión de la enfermedad completa a la presencia de fuerza muscular y enzimas musculares normales, sin lesiones dérmicas y sin tratamiento; remisión parcial a la presencia de fuerza muscular y enzimas musculares normales, sin lesiones dérmicas

TRINIS O
FALLA DE ORIGEN

con tratamiento a dosis bajas < 5mg/semana. La remisión de la enfermedad con Mtx intravenoso se reporta entre 9 – 35 semanas en el 31% y con CyA en 8 semanas siendo este último utilizado en casos aislados con requerimiento permanente en ocasiones a dosis bajas.^{1,14,15,16,17}

Los esquemas de tratamiento utilizados en el servicio de nuestro hospital se normaron de acuerdo a la fuerza muscular; se clasifico como leve cuando está, es 4/5 iniciando tratamiento con triple esquema a base de PIDN 1mg/Kg/día, Mtx 7.5mg/m²SC, CyA 3mg/Kg/día continuando su seguimiento por la consulta externa; cuando la fuerza muscular es \leq 3/5 se hospitaliza para administración de metilprednisolona 30mg/Kg/día por 5 días, Mtx y CyA (dosis antes mencionadas) desde el momento de su ingreso, se valora la fuerza muscular; en caso de no presentar mejoría al termino de los pulsos con metilprednisolona se administra inmunoglobulina 400mg/Kg/día por 5 días egresándose al hospital de rehabilitación con seguimiento por la consulta externa al mes.

En el servicio de Reumatología pediátrica, la DMJ ocupa por frecuencia el 3er lugar en la consulta externa y hasta el momento se desconoce la respuesta al tratamiento y decisiones implementadas; por tal motivo es de gran interés conocer las características de nuestra población así como la respuesta que han tenido los pacientes desde el momento que se abrió esta subespecialidad en el Hospital la Raza y comparar los resultados con otros estudios a nivel mundial con el fin de determinar el tratamiento a seguir de acuerdo a la severidad de la enfermedad y guía para estudios prospectivos; por lo que este trabajo estuvo encaminado a responder esta interrogante.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas en los pacientes portadores de dermatomiositis juvenil del servicio de Reumatología pediátrica del HGCMN La Raza?

¿Cuáles son las características serológicas en los pacientes portadores de dermatomiositis juvenil del servicio de Reumatología pediátrica del HGCMN La Raza?

¿Cuál es la respuesta al tratamiento en los pacientes portadores de dermatomiositis juvenil del servicio de Reumatología pediátrica del HGCMN La Raza?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

- 1 Describir las características generales y clínicas en pacientes con DMJ del servicio de Reumatología Pediátrica del HGCMN La Raza.

2. Describir las características serológicas de los pacientes con DMJ del servicio de Reumatología Pediátrica del HGCMN La raza.

3. Describir la respuesta a los esquemas de tratamiento empleados hasta el momento en los pacientes con DMJ del servicio de Reumatología Pediátrica del HGCMN La Raza a través del tiempo, determinada ésta como presencia de remisión y recaída.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

• PACIENTES Y METODO

A partir de los registros del servicio de Reumatología pediátrica del HGCMNR, se generó la lista de pacientes portadores de DMJ que ingresaron durante el periodo de enero de 1997 a junio del 2003; se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de DMJ con enfermedad definida (3 y 4 + 5 de los criterios de diagnóstico para DMJ) con edad menor de 16 años. Se excluyeron aquellos pacientes que no tenían diagnóstico de dermatomiositis juvenil, > 16 años y que descontinuaron su vigilancia por la consulta externa por un periodo ≥ 1 año. A través de un formato de recolección de datos se obtuvo lo siguiente: datos generales de los pacientes, antecedentes heredo-familiares y fecha de diagnóstico. El tiempo de evolución de la enfermedad se consideró como el tiempo a partir del inicio del primer síntoma hasta que se hizo el diagnóstico. Se registraron las características clínicas clasificándose como *leve* cuando la fuerza muscular era 4/5 de acuerdo con la escala de la British Medical Association, *moderada* si era 3/5 ó 2/5 y *severa* si correspondía a 1/5. Asimismo, se registró la presencia ó ausencia de mialgias, artralgias, fiebre, heliotropo, Gótttron, eritema facial, calcinosis y fenómeno de Raynaud.

Hallazgos serológicos: los niveles de creatinina (CK) se registraron como normal, ≤ 5000 u/L ó ≥ 5001 u/L, de la misma manera se consideraron las alteraciones en los niveles de aspartato aminotransferasa (TGO) como normal, ≤ 270 u/L ó ≥ 271 u/L, alanino aminotransferasa (TGP) normal, ≤ 270 u/L y ≥ 271 u/L y deshidrogenasa láctica (DHL) normal, ≤ 1260 u/L y ≥ 1261 u/L.

Se registraron los resultados de la electromiografía, considerándose como positiva si el reporte era compatible con un patrón miopático. La biopsia fue registrada como positiva si el reporte histopatológico era compatible con miopatía inflamatoria.

Para evaluar el tipo de tratamiento recibido, se consideraron 2 esquemas: *tratamiento 1* (prednisona + metotrexate) y *tratamiento 2* (prednisona + metotrexate + ciclosporina) obteniéndose de cada fármaco la dosis y tiempo de administración.

Se registró el tiempo en que se alcanzó la primera remisión (en caso de presentarse), la fecha y el tiempo en que se presentó la primera recaída y, la fecha y tiempo de presentación de la 2da remisión en aquellos casos que previamente habían recaído (Anexo 1)

Se empleó estadística descriptiva, *t* de student para las variables continuas ó U-Mann Whitney para mediciones no paramétricas, Chi-cuadrada ó prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

Las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado fueron incluidas en el análisis multivariado para obtener las variables predictoras de evolución.

Se consideró significativa una $P < 0.05$ a dos colas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADO

• Características generales

Se capturaron 38 pacientes de los cuales 3 fueron excluidos: uno por abandonar la consulta, 1 debido a que el diagnóstico final fue de lupus discoide y uno por tratarse sólo de polimiositis. Se analizaron un total de 35 pacientes de los cuales 24(69%) fueron mujeres y 11(31%) hombres, teniendo una relación M:H de 2.1:1, la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 7.26 ± 2.9 años (2 - 15), el tiempo promedio de evolución a partir del primer síntoma hasta el diagnóstico fue de 4.88 ± 3.66 meses (1 - 14); la presentación de la enfermedad por estación del año fue de la siguiente manera: primavera 8 pacientes (23%), verano 11(31%), otoño 7(20%) e invierno 9(26%) pacientes, $p=NS$. Tabla 1.

• Características clínicas.

Dentro de las manifestaciones clínicas encontramos que el 100% de la población presentó algún grado de debilidad muscular, de los cuales 23(66%) pacientes presentaron debilidad cervical siendo ésta leve en 8(35%), moderada en 13(57%) y severa en 2(8%), la debilidad escapular se presentó en 33 pacientes siendo ésta leve en 7(21%), moderada en 24(73%) y severa en 2(6%), la debilidad pélvica se presentó en 34(97%) siendo esta leve en 5(15%), moderada en 27(79%) y severa en 2(6%); en 31(88%) pacientes se encontró Göttron, eritema facial en 30(86%), heliotropo en 29(83%), artralgias en 16(46%), mialgias en 15(43%), fiebre en 9(26%), otras en 7(20%) de las cuales, 3 pacientes fueron artritis, 3 disminución de la fracción de eyección con taquicardia y 1 con adenomegalias, 3(17%) pacientes presentaron fenómeno de Raynaud y 2(6%) calcinosis. Tabla 2 y figura 1.

• Marcadores serológicos

Se encontró elevación de la DHL en 27/28 (96%) pacientes del grupo total (rango normal 100 - 210 u/L), de ellos 17(63%) los valores fueron > 1261 u/L con un promedio de 1156 u/L, la elevación de la TGO (rango normal 45 u/L) se encontró en 26/33 (79%) pacientes siendo > 271 u/L en 10(38%) con un promedio de 274 u/L, se presentó elevación de la CK en 25/32 (80%) pacientes siendo ésta > 5001 u/L en 8/25 con un promedio de 5777 ± 7331 u/L, valor absoluto (rango normal 20 - 140 u/L) y la TGP se encontró elevada en 23/32 (72%) siendo > 271 u/L en 9(39%) pacientes con un promedio 165 u/L. Figura 2 y 3.

• **ELECTROMIOGRAFIA:** La Electromiografía se realizó en 29(83%) pacientes reportándose con patrón miopático en 18(62%). Figura 4

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

- **BIOPSIA:** La biopsia se realizó en 24(69%) pacientes reportándose como miopatía inflamatoria en 20(83%). Figura 4

- **TRATAMIENTO**

Los pacientes que recibieron el tratamiento 1 (PDN + Mtx) fueron 19(54%) y los pacientes que recibieron tratamiento 2 (PDN + Mtx + CsA) fueron 16(46%); de los 35 pacientes, 25(71%) de ellos alcanzaron la remisión en un tiempo promedio de 12 meses. Del grupo 1, 16(84%) alcanzaron la remisión en un promedio de 14.69 ± 18.74 (2 - 69) meses y del grupo 2, 9(56%) alcanzaron la remisión en 9.78 ± 12.3 (1 - 52) meses; de los 25 pacientes, 13(52%) presentaron recaída en un periodo de tiempo promedio de 13.2 ± 14.6 (1 - 52) meses cuya causa fue en 8(61%) pacientes por disminución de prednisona, 1(8%) por exposición solar, 1(8%) por disminución de metotrexato y 2(15%) no se logró documentar la causa. De este último grupo (13 pacientes), 9(69%) alcanzaron remisión, 4 del grupo 1 y 5 del grupo 2. Figura 5 y 6.

Para evaluar la gravedad y su respuesta al tratamiento, se realizaron 2 constructos a los cuales denominamos como: *enfermedad grave* y *enfermedad leve*, ambos estuvieron constituidos por 6 variables. El primero incluyó debilidad muscular cervical, escapular y pélvica moderada ó grave, CK > 5001 u/L, DHL > 1261 u/L y TGO > 271 u/L. En el segundo, debilidad muscular cervical, escapular y pélvica normal ó leve, CK < 5000 ó normal, DHL < 1260 u/L ó normal, y TGO < 270 u/L ó normal. Se considero como positiva si se presentaron $\geq 4/6$ variables.

Encontramos una distribución homogénea de la enfermedad en ambos grupos de tratamiento de acuerdo a la gravedad. En el grupo 1; doce pacientes (63%) presentaron enfermedad leve vs 10(62%) en el grupo 2; $p = 0.97$. En 7 pacientes del grupo 1(37%) se documento enfermedad grave vs 6(38%) en el grupo de tratamiento 2; $p = 0.97$. El tiempo de seguimiento para el grupo 1 fue de 54.9 ± 31.7 (1-120) meses y para el tratamiento dos; 25.4 ± 20.7 (2 - 72) meses; $p = 0.003$.

Cuando evaluamos la respuesta al tratamiento en cada uno de los grupos, se encontró que 16(84%) pacientes del grupo 1 alcanzaron la remisión vs 9(56%) del grupo 2; $p = 0.06$. El tiempo promedio en que obtuvieron la remisión cada uno de los grupos fue de 14.69 ± 18.14 v 9.78 ± 12.03 meses para el grupo 1 y 2 respectivamente; $p = 0.44$. El tiempo promedio en que permanecieron en remisión fue de 13.63 ± 17.6 meses en el grupo 1 vs 12.6 ± 9.7 meses en el grupo 2; $p = 0.37$. Los resultados se muestran en la tabla 3.

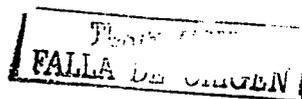
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

• DISCUSION

En este estudio se encontró que la DMJ es más frecuente en el género femenino con una relación mujer/hombre de 2.1:1; la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 7.3 años y el tiempo promedio de evolución a partir del primer síntoma hasta el diagnóstico fue de 4.9 meses y en 8 pacientes se documentó enfermedad reumática. No se encontraron diferencias en la presentación de la enfermedad de las 4 estaciones del año; las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron debilidad muscular, Göttron, eritema facial y heliotropo. Dentro de los hallazgos serológicos se encontró que 96% de los pacientes presentaron elevación de DHL, el 79% elevó TGO, el 78% elevó CK y el 73% elevaron TGP. De acuerdo a los constructor previamente descritos, encontramos que 22 (63%) pacientes tuvieron enfermedad leve y 13 (37%) enfermedad grave.

Existen algunos estudios que describen las características en este grupo de pacientes. En 1998, Pachman y cols. reportaron los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico, transversal que incluyó a pacientes de varias ciudades de Estados Unidos, Canadá y Bahamas, en él se encontró una relación mujer/ hombre de 1.7:1, el 75% era de raza caucásica, la edad promedio de inicio de la enfermedad fue 6.9 años y el tiempo de evolución del primer síntoma al diagnóstico fue de 3 meses lo que concuerda con nuestros hallazgos. Ellos encontraron como principales manifestaciones clínicas las lesiones dérmicas, debilidad muscular, mialgias y fiebre, siendo más frecuente en verano a diferencia de nuestros resultados donde la fiebre tuvo una frecuencia del 26% sin encontrar diferencias relacionadas con la estación. Cuando evaluaron la proporción de enzimas elevadas reportan un incremento del 80%, 75% y 64% en DHL, TGO y CK respectivamente, este comportamiento lo observamos también en nuestros resultados aunque en mayor porcentaje: 96%, 79% y 78% respectivamente.

En cuanto al tratamiento, se reportó que la mayoría de los niños fueron tratados con prednisona oral (96%) generalmente durante los primeros 6 meses de la enfermedad, 48% de ellos habían recibido metilprednisolona en algún momento del curso de la enfermedad y sólo 7(79%) recibieron metotrexato pero se evaluó como esquemas de tratamiento ya que estos 3 fármacos lo recibieron en dosis y periodos diferentes. En nuestro caso el 100% de la población recibió prednisona más metotrexato con una dosis promedio de 1mg/Kg/día y 9mg/M²SC/semana respectivamente, el 46% recibió además ciclosporina A con una dosis promedio 3mg/Kg/día, permitiéndonos evaluar la respuesta a estos dos esquemas de tratamiento (doble esquema ó tratamiento 1 y triple esquema ó tratamiento 2). No se encontró diferencia en la distribución de los pacientes en ambos grupos de acuerdo a la gravedad de la enfermedad sin embargo, un mayor porcentaje de los pacientes del grupo 1 alcanzaron la remisión (84 vs 56%), $p=0.06$. Es probable que estos resultados se deban al tiempo de seguimiento para cada uno de los grupos siendo mayor en el grupo 1 que en el grupo 2 (54.9 vs 25.4) meses, $p = 0.003$. Esta diferencia en el tiempo de seguimiento no nos permite por el momento, evaluar la respuesta en el grupo 2 y obtener conclusiones.¹⁸



En el 2001, Tina y cols. reportan su experiencia de 30 años, estudio retrospectivo que incluyó 16 pacientes. Ellos refieren como primera manifestación lesiones dérmicas en extremidades (94%) y en segundo lugar, eritema periungueal y telangiectasias (75%), dentro de las características serológicas se reporta elevación de la DHL 73%, TGO 69% y CK 60% con un promedio de 2187 u/L lo cual concuerda con nuestros resultados aunque en mayor porcentaje los nuestros. La Electromiografía se reportó positiva para miopatía inflamatoria en el 64% y la biopsia muscular anormal en el 100% en donde encontramos diferencia pues nosotros reportamos 57% positivas para miopatía inflamatoria; con relación a la calcinosis no se encontró diferencia. La DMJ amiópática se reporta en 2 pacientes sin embargo nosotros no encontramos, ya que en el 100% de la población se registró algún grado de debilidad muscular. En relación al tratamiento 14 recibieron esteroide sistémico, de estos 6 pacientes presentaron remisión por 27 meses y se agregó metotrexato a 5 pacientes que continuaron activos como esquemas de tratamiento; sin embargo 3 de ellos requirieron en algún momento ciclosporina e hidrocicloroquina.¹⁹

En 1996, Espinoza y cols. realizaron un estudio retrospectivo para conocer el perfil clínico en pacientes menores de 17 años con DMJ en función del tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico, se dividió la población en: grupo 1 pacientes con ≤ 6 meses y grupo 2 > 6 meses de evolución. Un total de 102 pacientes fueron incluidos, 57 en el grupo 1 y 45 en el grupo 2 con una edad promedio de 9.2 años, predominando el género femenino 2.3:1, lo cual concuerda con nuestros resultados; refieren un tiempo de evolución de la enfermedad promedio de 9 meses la cual esta por arriba de lo referido en la literatura y encontrado por nosotros. En cuanto a las manifestaciones clínica más frecuentes está el heliotropo y la debilidad muscular, que concuerda con nuestros resultados; la presencia de artritis, calcinosis e hipertricosis estuvieron asociados con la cronicidad de la enfermedad, sin embargo la presencia de hipertricosis nos sugiere más un efecto secundario a tratamiento recibido y de estos a ciclosporina. Los hallazgos serológicos fueron elevación de TGP principalmente sin embargo en nuestro estudio es la enzima que en menor grado se elevó.²⁰

Estamos de acuerdo con ellos que se deben realizar estudios prospectivos, sin embargo no apoyamos su conclusión en relación a que el tiempo de evolución no afecta la expresión clínica de la enfermedad; pues se sabe que a menor tiempo de evolución mejor respuesta al tratamiento y menores secuelas principalmente calcinosis.²¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

DEFINICIONES OPERACIONALES

- **VARIABLES:**

- **Fuerza muscular**

- Conceptual: Fuerza muscular: Potencia de contracción muscular.
- Operacional: Se valora con la actitud y actividad espontánea del paciente de acuerdo con la siguiente escala. Clasificándose como leve 4/5, moderada 3/5 ó 2/5 severa 1/5, 0/5.

Grado	% Función	Nivel de Actividad
0	0	No contracción muscular
1	15	Contracción no efectiva para mover articulaciones
2	25	Movimiento sin gravedad
3	50	Movimiento con gravedad
4	75	Movimiento completo con alguna resistencia
5	100	Movimiento completo con toda resistencia

- Escala de medición: Cualitativa nominal.
 - Indicador: Grado
- **Eritema**
 - Conceptual: Dermatitis caracterizada por eritema y descamación fina en salientes óseas y zonas de exposición solar.
 - Operacional: Se consignara en el expediente la presencia eritema con las características mencionadas.
 - Escala de medición: Cualitativa nominal.
 - Escala de medición: * Presente * Ausente
- **Heliotropo**
 - Conceptual: Erupción de la piel periorbitaria de coloración eritemato - violácea que involucre el párpado superior; se puede acompañar de edema periorbitario.
 - Operacional: Se consignara en el expediente la presencia de heliotropo
 - Escala de medición: Cualitativa nominal.
 - Indicador: * Presente * Ausente

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- **Signo de Göttron**

- Conceptual: Cambio cutáneo eritematoso referido como pápulas sobre la superficie de articulaciones primariamente de los dedos (interfalángica proximal, metacarpofalángica e interfalángica distal), codos, rodillas y tobillos.
- Operacional: Se consignara en el expediente la presencia del signo de Göttron
- Escala de medición: Cualitativa nominal
- Indicador: * Presente * Ausente

- **Mialgia**

- Conceptual: Dolor muscular referido al contraer de forma pasiva o activa un grupo muscular.
- Operacional: Se consignara en el expediente la presencia de mialgia.
- Escala de medición: Cualitativa nominal.
- Indicador: * Presente * Ausente

- **Artralgia**

- Conceptual: Dolor referido en articulaciones en estado activo o pasivo.
- Operacional: Se consignación en el expediente la presencia de artralgias.
- Escala de medición: Cualitativa nominal.
- Indicador: * Presente * Ausente

- **Calcinosis**

- Conceptual: Depósito de calcio ectópico en la piel, tejido subcutáneo, músculo ó planos interfaciales. Aparece en diferentes formas: calcificaciones nodulares pequeñas, depósitos tumorales largos, placas superficiales o calcinosis universal.
- Operacional: Consignación en el expediente de calcinosis
- Escala de medición: Cualitativa nominal.
- Indicador: * Presente * Ausente

- **Fenómeno de Raynaud**

- Conceptual: Cambio en la coloración de la piel de forma espontánea o en respuesta al frío o estrés emocional en pacientes con enfermedades inmunológicas; se observa principalmente en los dedos como una coloración blanca, roja o azul.
- Operacional: Consignación en el expediente de fenómeno de Raynaud.
- Escala de medición: Cualitativa nominal.
- Indicador: * Presente * Ausente

- **Fiebre**

- Conceptual: Temperatura central de un individuo mayor de 38 grados centígrados.
- Operacional: Se consignara en el expediente de la presencia de fiebre.
- Escala de medición: Cuantitativa continua.
- Indicador: Grados centígrados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **Electromiografía**

- Conceptual: Estudio de la conducción nerviosa que expresa la actividad eléctrica de las fibras musculares.
- Operacional: Se consignara en el reporte de EMG el patrón miopático característico de la dermatomiositis juvenil:

1. Potenciales de unidades motoras polifásicas de corta duración y amplitud pequeña denominadas unidades miopáticas.
2. Irritabilidad por inserción, fibrilaciones y ondas positivas pronunciadas.
3. Descargas de alta frecuencia, bizarras de inicio y suspensión súbitas denominadas descargasseudomioclonicas.

- Escala de medición: Cualitativa nominal.
- Indicador: * Presente * Ausente

- **Biopsia muscular**

- Conceptual: Muestra de músculo (cuadriceps) con las siguientes características: necrosis de fibras tipos I y II, fagocitos, regeneración con basofilia, vesículas sarcoplasmáticas de los núcleos grandes prominentes; atrofia con distribución perivascular, variación en el tamaño e infiltrado inflamatorio perivascular.
- Operacional: Se consignara de la hoja de resultado de biopsia miositis inflamatoria con los hallazgos mencionados.
- Escala de medición: Cualitativa nominal
- Indicador: * Presente * Ausente

- **Creatinincinasa (CK)**

- Conceptual: Se describen 3 isoenzimas de la CPK; fracción BB o rápida, fracción MB intermedia o cardíaca y fracción MM o lenta del músculo esquelético liberada en miopatías.
- Operacional: Se tomara el reporte de CK al momento del diagnóstico.
- Escala de medición: Cuantitativa discontinua
- Indicador U / L. Se dividió en CK normal 20 – 140u/L., < 5000 u/L., > 5000 u/L.

- **Alanino aminotransferasa (ALT)**

- Conceptual: Enzima mitocondrial.
- Operacional: Se tomara el reporte de ALT al momento del diagnóstico
- Escala de medición: Cualitativa discontinua
- Indicador: u / L. Se dividió en ALT normal < 45 u/L., < 270 u/L., > 271 u/L.

- **Aspartato aminotransferasa (AST)**

- Conceptual: Enzima mitocondrial.
- Operacional: Se tomara el reporte de AST al momento del diagnóstico.
- Escala de medición: Cualitativa discontinua
- Indicador: u/L. Se dividió en AST normal < 45 u/L., < 270 u/L., > 271 u/L.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **Prednisona (PDN)**
 - Conceptual: Fármaco anti- inflamatorio esteroideo
 - Operacional: Se consignara en el expediente si recibió PDN
 - Escala de medición: Cualitativa nominal
 - Indicador: * Presente * Ausente
- **Metotrexato (Mtx)**
 - Conceptual: Análogo del ácido fólico el cual bloquea el paso de ácido fólico a dehidrofolato al inhibir la enzima dehidrofolato reductasa.
 - Operacional: Se consignara en el expediente si recibió Mtx
 - Escala de medición: Cualitativa nominal
 - Indicador: * Presente * Ausente
- **Ciclosporina A (CyA)**
 - Conceptual:Agente inmunomodulador que inhibe la trascripción de genes de citocinas para células T.
 - Operacional: Se consignara en el expediente si recibió CyA
 - Escala de medición: Cualitativa nominal
 - Indicador: * Presente * Ausente
- **Respuesta al tratamiento**
- **Remisión de enfermedad**
 - Conceptual: Recuperación de la fuerza muscular hasta la normalidad (5/5), lesiones dérmicas y niveles de enzimas musculares normales después del inicio del tratamiento.
 - Operacional: Se consignara en el expediente la fecha de normalización datos antes mencionados
 - Escala de medición: Cualitativa ordinal
 - Indicador: meses
- **Recaída**
 - Conceptual: Se define como recaída a la presencia de 1 ó más de los siguientes datos: lesiones dérmicas , debilidad muscular ó elevación de enzimas musculares posterior a la remisión
 - Operacional: Se tomara del expediente la fecha cuando presenta recaída de acuerdo a lo descrito anteriormente.
 - Escala de medición: Cualitativa ordinal
 - Indicador meses

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre			
No. Afiliación			
Teléfono			
Sexo	Peso	Talla	
Fecha de ingreso			
Fecha de diagnóstico			
Edad de ingreso			
Edad actual			
AHF			
APP			
P.A: Tiempo evolución			1er síntoma cuál fue?
Debilidad muscular: Cervical * Leve * Moderada * Severa Escapular * Leve * Moderada * Severa Pélvica * Leve * Moderada * Severa			LEVE 4/5 MODERADA 3/5 SEVERA < ó igual 2/5
Mialgias	Si	No	Eritema facial Si No
Artralgias	Si	No	Calciosis Si No
Fiebre	Si	No	Raynaud Si No
Heliotropo	Si	No	Manifestaciones Si No
Gotron	Si	No	Extramusculares
Serológicos: Leucocitos			5000 - 10 000 / mm³
VSG			NL < 20 mm/hr
CK total < 5000 > 5000			NL 26 - 140 u/L
ANT < 270 > 271			NL < 45 u/L
ALT < 270 > 271			NL < 45 u/L
DHL < 1260 > 1261			NL 100 - 210 u/L
Biopsia: Miopatía inflamatoria Si No			Miopatía inflamatoria: Inflamación, necrosis, atrofia.
Electromiografía: Patrón miopático Si No			Patrón miopático: Triada característica
Tx:	Fecha	Dosis	* Fecha de inicio * Dosis Kg/día
PDN Mtx CsA MPDN Inmunoglobulina Otros			

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Características generales

Característica	Prom \pm DE	Intervalo
Edad de inicio (años)	7.26 \pm 2.9	2 - 15
Tiempo de evolución (meses)	4.88 \pm 2.9	1 - 14
Tiempo de seguimiento (meses)	41 \pm 31	1 - 120

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Características clínicas

Característica	N	%
Debilidad Cervical (gpo. Total)	23	66
• Leve	8	35
• Moderada	13	57
• Severa	2	8
Debilidad Escapular (gpo. total)	33	94
• Leve	7	21
• Moderada	24	73
• Severa	2	6
Debilidad Pélvica (gpo. Total)	34	97
• Leve	5	15
• Moderada	27	79
• Severa	2	6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

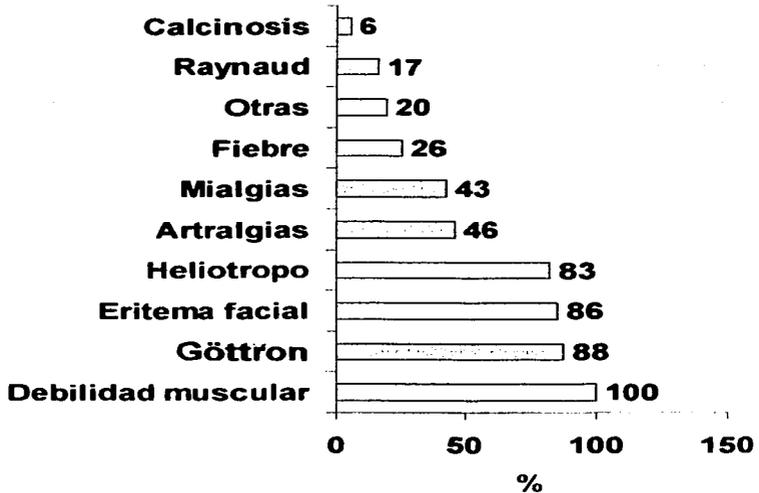


Figura 1. Características clínicas de niños con DMJ.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

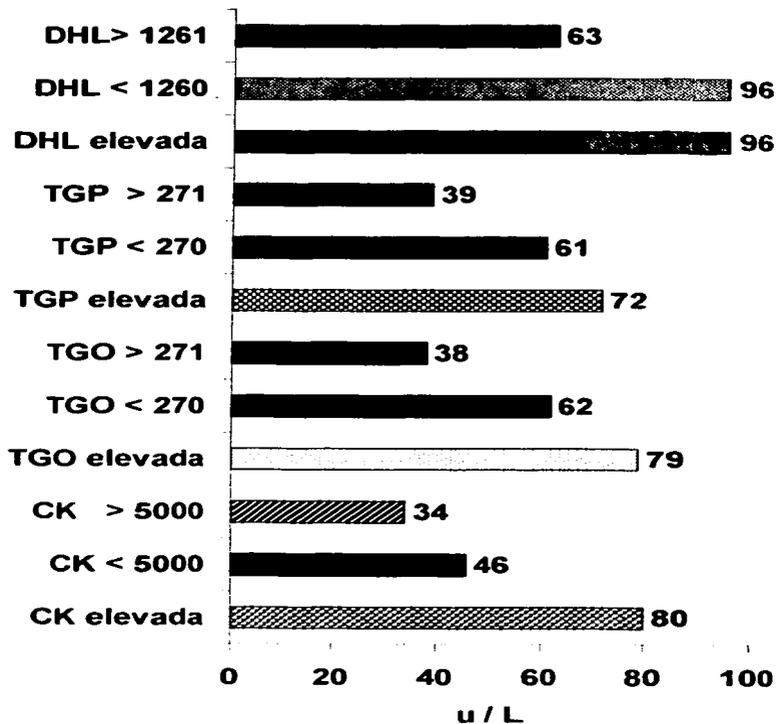


Figura 2. Características serológicas en niños con DMJ.

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

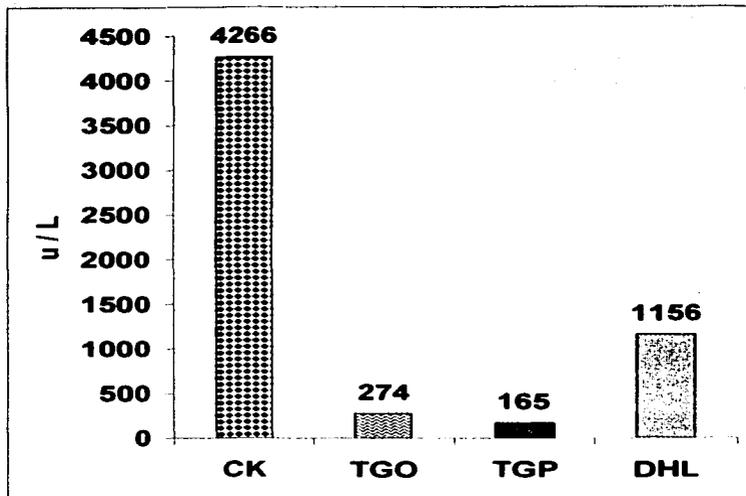


Figura 3. Promedio de enzimas musculares en niños con DMJ en u/L en el grupo total.

TESIS CON
FALLA DE CANCELACION

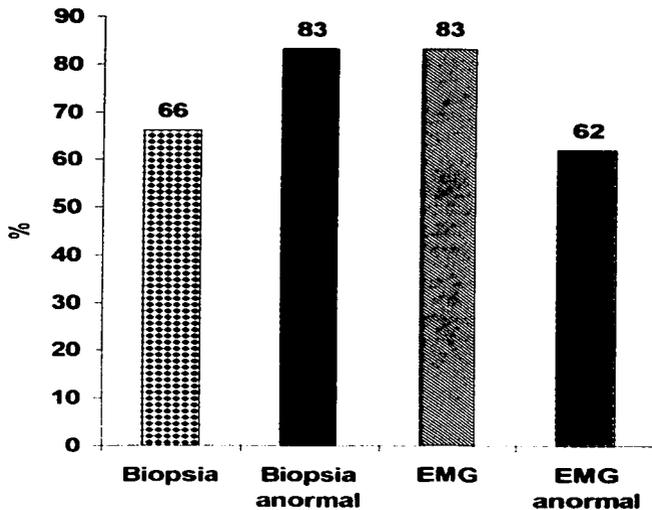


Figura 4. Características de biopsia y electromiografía en niños con DMJ.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

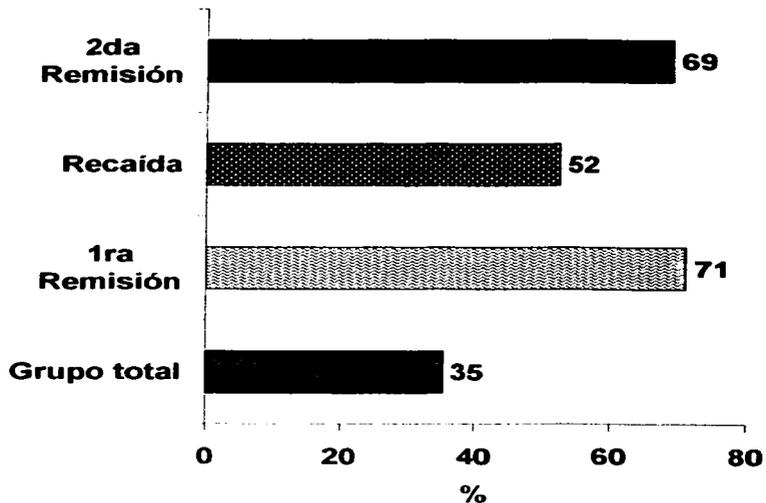


Figura 5. Respuesta al tratamiento en niños con DMJ.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

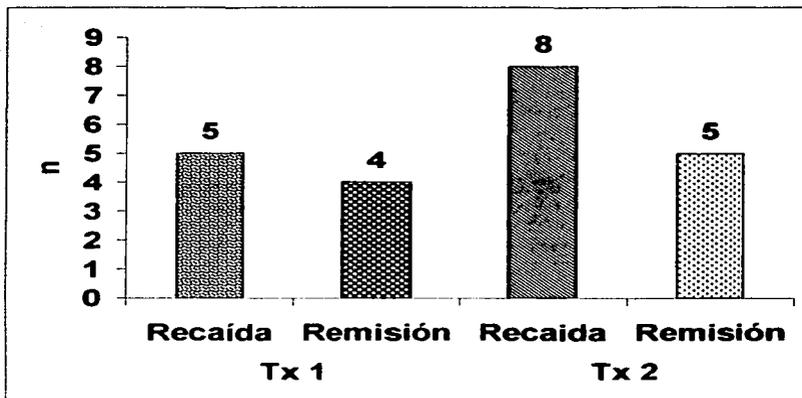


Figura 6. Presencia de recaída y remisión en niños con DMJ de acuerdo al tratamiento empleado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Gravedad de la enfermedad y respuesta en ambos grupos de tratamiento.

	Tx 1 (n = 19)	Tx 2 (n = 16)	p < 0.05
Leve	12(63%)	10(62%)	** 0.97
Grave	7(37%)	6(38%)	** 0.97
Tiempo de Seguimiento	54.9±31.7	25.4±20.7	*** 0.003
Remisión de la enfermedad	16(84%)	9(56%)	** 0.06
Tiempo en que se alcanzó la remisión	14.69±18.14	9.78±12.03	* 0.44
Duración de la remisión	13.63±17.6	12.6±9.7	* 0.37

* Prueba U – Mann Whitney

** Prueba exacta de Fisher

*** Prueba / student

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

1. No encontramos diferencias en la presentación clínica y serológicas de nuestra población con respecto a lo reportado en la literatura.
2. Es necesario realizar estudios prospectivos sobre la presentación clínica de las formas graves de dermatomiositis juvenil.
3. Si encontramos diferencia significativa en cuanto al tiempo de remisión de la enfermedad con los diferentes tratamientos; pero es necesario evaluar más pacientes por más tiempo para probar que el tratamiento con prednisona + metotrexato + ciclosporina A (tratamiento II) es más eficaz que el tratamiento con prednisona + metotrexato (tratamiento I).
4. El uso temprano del tratamiento II puede evitar la evolución a formas graves (vasculitis gastrointestinal), no observamos esta manifestación en nuestro estudio.
5. No encontramos formas amiopáticas en este estudio.
6. La forma grave de la enfermedad (fuerza muscular $\leq 3/5$), requiere tratamiento inicial sistémico con esteroides por 5 días e iniciar metotrexato y ciclosporina, si no hay respuesta o mejoría de la fuerza muscular al término de éste, se debe aplicar cinco dosis de inmunoglobulina.
7. La presentación leve de la enfermedad se debe tratar con prednisona + metotrexato y ciclosporina A y vigilarse por la consulta externa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology. Cassidy JT. Juvenile dermatomyositis. United States. Ed W.B. Saunders Company 200:465
- 2.- Eisenstein DM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis presentin with rash alone. *Pediatrics* 1997; 100 (3): 391
- 3.- Miller FW. Idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatic disease clinics of northamerica* 2002; 28(4): 579 - 602
- 4.- Miller ML, Laxer RM. Pediatric rheumatology. *Rheumatic disease clinics of nortamerica* 2002; 28(3): 579
- 5.- Ramos NF. Enfermedades reumáticas. Criterios y diagnóstico. Capítulo 8 dermatomiositis juvenil. México. Ed Mc Graw - Hill Interamericana 1999:171
- 6.- Renneboth R. Juvenile dermatomyositis. *Pediatric annals* 2002;31(7):226
- 7.- Andrews A, Hickling P, Hutton C. Familial dermatomyositis. *British journal of rheumatology* 1 998;137(2):23 1
- 8.- Fejerman N. Neurología pediátrica. Capítulo 2 examen neurológico. México. Ed Panamericana 1997 : 16
- 9.- Lawrence J, Kagen MD. Inflammatory disorders of muscle. *Rheumatic disease clinics of northamerica* 1994,20(4):419
- 10.- Miller ML, Laxer RM. Pediatric rheumatology. *Rheumatic disease clinics of northamerica* 2002; 28(3): 823
- 11.- Miller ML, Laxer RM. Pediatric rheumatology. *Rheumatic disease clinics of northamerica* 2002; 28(3): 779
- 12 .- Lawrence J, Kagen MI). Inflammatory disorders of muscle. *Rheumatic disease clinics of northamerica* 199420(4):845
- 13.- Cash JM. Treatment - resistant rheumatic disease. *Rheumatic disease clinics of nortamerica* 1995; 21(1): 179 - 202
- 14.- Edelmann C. Approach to diagnosis an management of an idiopathic inflammatory myopathy. *Journal of clinical outcomes management* 2002 ;9(8):455
- 15.- Ovarier RA, Yu - tze. Drug therapy in juvenil; follow - up dermatomyositis study. *Journal of child neurology* 1998;13(3): 109

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 16.- Antozzi C, Continiere P. Emergency treatments in myopathies. European neurology 1997;38(3):222
- 17.- Brogan PA, Dillon MJ. The use of immunosuppressive and cytotoxic drugs in non - malignant disease. Archives of disease in childhood 2000;83(3):259
- 18.- Pachman LM, Hayfird JR, Cheng a, Daugherty, Pallansch MA, Fink CW, Gewanter HL. Et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. Journal Rheumatology 1998;25(6):1198
- 19.- Tina PM, Molinero O, Thomas F, Newman ED. Juvenile dermatology. Experience 30 years. Retrospective revision. Journal American academy of dermatology 2001;45 (part 1):28
- 20.- Espinoza RFJ, Gómez GJP, González ZA et al. Dermatomiositis juvenil: perfil clínico en niños mexicanos. Acta Ped Mex 1996;17(5):237.
- 21.- Sterba G, Piquero V, Gil M. Dermatomiositis juvenil. Una revisión de 10 casos, con y sin calcinosis. Archivos Reumatología

FALLA DE JUBILIA