



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FACTORES PRONÓSTICOS
Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES MESTIZOS
MEXICANOS CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS
IDIOPÁTICAS. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 27 AÑOS.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

**DRA. ANGELES SHUNASHY GALINDO
FERIA**

TUTORES

DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA

DRA. AURORA LOAEZA DEL CASTILLO

MEXICO

AGOSTO 2012





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.

Dr. Alfonso Gulías Herreno
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.

Dra. Andrea Hinojosa Azaola
Tutor de Tesis

Dra Aurora Loeza del Castillo
Tutor de Tesis por parte del servicio de medicina interna

DEDICATORIA

A mi madre

Por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida. Por tu incondicional apoyo mantenido a través del tiempo, este trabajo es para ti.

ÍNDICE

1. Antecedentes
 - 1.1 Marco teórico.
2. Planteamiento del problema.
3. Justificación.
4. Objetivos.
5. Hipótesis.
6. Pacientes y Métodos.
7. Análisis Estadístico.
8. Resultados.
9. Discusión.
10. Conclusiones.
11. Anexos.
12. Referencias.

ANTECEDENTES

I. MARCO TEÓRICO

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades autoinmunes heterogéneas, que tienen en común la presencia de un proceso inflamatorio con destrucción del músculo esquelético(1). Son enfermedades sistémicas que conllevan importante morbilidad y mortalidad.

Las MII pueden ser clasificadas de acuerdo a las características clínicas y edad de presentación en los siguientes subtipos: Polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), miositis con sobreposición a otra enfermedad del tejido conjuntivo, miositis por cuerpos de inclusión (IBM) y dermatomiositis juvenil (DMJ). Las MII son enfermedades poco frecuentes; se presentan con una incidencia de 2 a 10 casos por millón de habitantes y la prevalencia es baja y variable según la población estudiada. Un ejemplo de lo anterior es el estudio realizado por Cardiel y colaboradores en la ciudad de México, en el que se evaluó a 2500 sujetos mediante la metodología COPCORD sin identificar casos de MII(2). La región geográfica con mayor prevalencia de MII es Australia, con cifras de 14.9 casos por millón de habitantes en sujetos menores de 50 años. En el estrato de sujetos de más de 50 años, la prevalencia en la misma población se eleva a 51.2 casos por millón de habitantes. A pesar de su baja frecuencia, las MII son muy importantes desde el punto de vista clínico, ya que son las únicas miopatías que son potencialmente tratables(3).

Desde el punto de vista histológico, existen claras diferencias entre DM y PM. La Dermatomiositis se caracteriza por un infiltrado inflamatorio perivascular, en los septos interfasciculares y alrededor de los fascículos musculares más que dentro de los mismos. En este proceso existe depósito y activación de moléculas del sistema del complemento, dando lugar a la lisis de los capilares del endomisio e isquemia muscular(4). Los linfocitos T que se encuentran en este infiltrado inflamatorio son del tipo CD4+. Los lechos capilares intramusculares tienen evidente hiperplasia endotelial con trombos de fibrina y obliteración vascular; éste mecanismo es el responsable de la necrosis de las fibras musculares y se caracteriza por una imagen de atrofia perifascicular, que consta de entre 2 hasta 10 capas de fibras musculares atroficas en la periferia de los fascículos. Además de lo anteriormente descrito, se ha propuesto que los interferones del tipo I (IFN-1) pueden tener un papel importante en el daño de los capilares, las miofibrillas y de los queratinocitos(1;5-9).

Por otro lado, en la Polimiositis el infiltrado inflamatorio es multifocal, distribuido entre las fibras musculares y predominantemente compuesto por linfocitos T CD8+. Las fibras

musculares expresan moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC-I). Al utilizar técnicas de inmunofluorescencia para marcar la expresión de moléculas del MHC-I y CD8, se puede observar la sobreexpresión de moléculas del MCH-I por parte de las fibras musculares y la presencia del antígeno CD8 en los linfocitos T interactuando con las mismas (complejos MHC-I/CD8), lo que pudiera estar representando un mecanismo de lisis celular directa mediado por linfocitos T CD8 citotóxicos. Los hallazgos en la miopatía por cuerpos de inclusión son similares a los de la PM; sin embargo, en la IBM existe la presencia de vacuolas con depósitos granulares basofílicos, que se pueden identificar con la tinción de rojo Congo. Los pacientes con PM pueden presentar autoanticuerpos circulantes en títulos altos, así como elevación de los niveles de IFN-1 en sangre pero no en músculo. Para el diagnóstico histológico es importante evaluar la presencia de atrofia, cuerpos vacuolados congofílicos, y el infiltrado inflamatorio propio de las MII. Esto último puede lograrse con el manejo adecuado de la biopsia (bloques congelados y cortes transversales), así como de los complejos MHC-I/CD8+(10).

CLASIFICACIÓN LAS MII

Se han desarrollado diversos criterios de clasificación para el diagnóstico de DM y PM. Los criterios originales fueron desarrollados por Bohan y Peter en 1975 (11;12) y son los siguientes:

1. Debilidad muscular proximal progresiva
2. Enzimas musculares elevadas en suero
3. Cambios de miopatía en la electromiografía
4. Anormalidades características de la biopsia muscular y ausencia de signos histopatológicos de otras miopatías.
5. Exantema típico de DM (que era la única característica que distinguía la DM de PM).

Para utilizar estos criterios se siguen las siguientes recomendaciones:

Polimiositis

Diagnóstico definitivo: Presencia de los criterios del número 1 al 4.

Diagnóstico probable: Tres criterios del número 1 al 4

Diagnóstico posible: Presencia de un criterio del 1 al 4.

Dermatomiositis:

Diagnóstico definitivo: Presencia del criterio 5, junto con tres criterios del 1 al 4.

Diagnóstico Probable: Presencia del criterio 5 más dos criterios del 1 al 4.

Diagnóstico posible: Presencia del criterio 5 más un criterio del 1 al 4.

Estos criterios son los más utilizados para la clasificación de los pacientes con MII; ofrecen una sensibilidad de 70% y una especificidad de 93%(1).

Posterior a la propuesta de los criterios anteriormente descritos se definió la miopatía por cuerpos de inclusión y el papel de los autoanticuerpos relacionados con las MII. Esto conllevó esfuerzos para mejorar o actualizar los criterios de Bohan y Peter(13), sin que a la fecha existan estudios validados al respecto, por lo que se mantienen vigentes los criterios originales. Así mismo, es importante mencionar las variaciones étnicas que existen en la expresión de autoanticuerpos(14).

El segundo esquema de clasificación, fue aprobado por el taller internacional de expertos en MII en 1995(15), y se diseñó con el objetivo *de incluir pacientes lo más homogéneos posibles en ensayos clínicos*. Esta clasificación excluye a las miositis asociadas a enfermedad de tejido conjuntivo y cáncer, e incluye a las siguientes categorías basadas en los hallazgos clínicos (según los criterios de Bohan y Peter), histopatológicos y de laboratorio (CPK y autoanticuerpos):

Miositis por cuerpos de inclusión (IBM)

PM definitiva

PM probable

DM definitiva

DM probable

DM amiopática (dermatomiositis *sine* miositis)

Posible DM *sine* dermatitis

Miositis no específica

Miopatía necrotizante mediada por complejos inmunes

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DM y PM son enfermedades sistémicas que se caracterizan por la presencia de una variedad de manifestaciones, entre las cuales se encuentran las siguientes:

1. Debilidad muscular: Es el hallazgo más frecuente en DM y PM. Su inicio es insidioso, con empeoramiento gradual en un periodo de meses previo a la búsqueda de atención médica, en raras ocasiones hay cuadros de debilidad aguda. La distribución de la debilidad es simétrica y proximal (cintura escapular y pélvica); cuando se presenta en músculos distales tiende a ser mínima y no causa alteraciones funcionales significativas. La frecuencia de mialgias varía del 25-50% de los casos. Estos síntomas son leves, muy diferentes al dolor muscular intenso que se presenta en la polimialgia reumática, fibromialgia o miositis viral/bacteriana. La atrofia muscular generalmente se ve en los casos crónicos.

2. Hallazgos dermatológicos: Se presentan diversos tipos de exantema en la DM pero no en PM.

- a) Signo de Gottron: Es una erupción eritematosa, frecuentemente escamosa, que se presenta de manera asimétrica sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas. También se pueden observar lesiones muy similares en las superficies extensoras de los codos y rodillas, similares a las lesiones que se observan en la psoriasis.
- b) Eritema en Heliotropo: Es un eritema violáceo de los párpados superiores, a menudo acompañada de edema de los mismos.
- c) Signo del Chal y V del escote: El signo del chal es una lesión difusa, eritematosa, plana, que se presenta sobre el tórax y los hombros o en una distribución en forma de V sobre la parte anterior del cuello y el pecho.
- d) Eritrodermia: Eritema que se asemeja al signo del chal, pero se ve en una variedad de otras áreas cutáneas, incluyendo la región malar y la frente. Se asocia a menudo con extensas áreas de enrojecimiento de la piel.
- e) Anomalías periungueales: Los lechos ungueales capilares en DM pueden ser eritematosos y mostrar dilataciones de asas capilares similares a las observadas en escleroderma. Pueden observarse ovillos capilares anormales en el lecho ungueal, con alternancia de zonas de dilatación y estenosis.
- f) Manos de mecánico: Los pacientes con DM o PM pueden tener "manos de mecánico", una rugosidad y agrietamiento de la piel de las extremidades y los aspectos laterales de los dedos, dando como resultado una apariencia irregular, sucia, con líneas que se asemejan a la dermatitis por contacto de un trabajador que esté expuesto a agentes abrasivos como por ejemplo, un mecánico o maquinista.
- g) Cambios psoriasiformes en el cuero cabelludo.
- h) Eritema flagelado: Comprende estrías lineales y violáceas en el tronco. Debido a su

localización troncal en la DM, estas lesiones a veces se denominan eritema flagelado"centrípeto".

- i) Calcinosis cutis: Es secundaria al depósito de calcio, probablemente liberado posterior a la destrucción de tejido muscular, se ve principalmente en la DMJ.

3. Manifestaciones sistémicas:

- a) Enfermedad pulmonar: La enfermedad pulmonar intersticial (ILD) es una complicación importante en al menos el 10% de los casos de DM y PM. Además se puede presentar insuficiencia respiratoria ocasionada por la debilidad de músculos diafragmáticos y de los músculos de la pared torácica. La presencia de ILD puede estar asociada con una falla pulmonar progresiva y muerte. La asociación de ILD y MII se presenta frecuentemente en el contexto de anticuerpos anti-sintetasa.
- b) Enfermedad esofágica: La debilidad del músculo estriado en el tercio superior del esófago (y/o músculos orofaríngeos) puede causar disfagia, regurgitación nasal y/o aspiración. Es más frecuente en personas ancianas.
- c) Enfermedad cardíaca: Se ha descrito el involucro cardíaco con evidencia histológica de miocarditis; sin embargo es rara la presentación donde el compromiso grave causa falla cardíaca.
- d) Otras manifestaciones: Fiebre, pérdida de peso, fenómeno de Raynaud y poliartritis inflamatoria no erosiva.

4. Síndrome Antisintetasa: Se encuentra presente en hasta un 30% de los pacientes con DM o PM, aunque en los pacientes de América Latina esta prevalencia es del 5%(14). Las manifestaciones incluyen la aparición de la enfermedad relativamente aguda, los síntomas constitucionales (fiebre), fenómeno de Raynaud, manos de mecánico, artritis e ILD. Los pacientes afectados tienen anticuerpos anti-sintetasa que son altamente específicos para DM y PM. Sin embargo, no todos los pacientes con anticuerpos anti-sintetasa o incluso aquellos clasificados como portadores del síndrome antisintetasa tienen todas las manifestaciones de este síndrome. Estas manifestaciones clínicas no son únicas del síndrome antisintetasa, ya que los pacientes con otros tipos de autoanticuerpos (e.g. anti-PM-Scl y anti-U1RNP), también pueden presentarlas. Por otro lado, algunos pacientes con anticuerpos antisintetasa pueden tener escasa miositis y predominio de ILD

5. Dermatomiositis amiopática: Dermatomiositis amiopática y dermatomiositis *sine* miositis son términos utilizados para describir a los pacientes con la erupción cutánea típica y dermatopatología de DM que no tienen evidencia clínica de miopatía (16). La mayoría de estos pacientes eventualmente desarrolla signos clínicos, histológicos o radiológicos de miopatía; sin embargo, la afección muscular puede pasar indetectada hasta seis años después de la aparición de la enfermedad (17;18). En ocasiones el término "DM amiopática" se utiliza cuando la enfermedad muscular subclínica o asintomática no se ha excluido con el máximo rigor. Los anticuerpos contra una proteína no caracterizada (llamado CADM-140) pueden estar presentes y ser específicos para DM amiopática.

6. Síndromes de sobreposición: DM y PM pueden coincidir con otras enfermedades del tejido conectivo, en particular escleroderma, lupus eritematoso generalizado, enfermedad mixta del tejido conectivo y, en ocasiones, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren. La miopatía asociada a las enfermedades del tejido conectivo varía desde las formas clínicamente insignificantes (con un mínimo de elevaciones de enzimas musculares y de cambios inflamatorios en la biopsia muscular), hasta una presentación de PM o DM en la que miopatía domina el cuadro clínico (19).

7. Cáncer y MII: Se ha descrito un aumento en la frecuencia de cáncer en DM en poblaciones de Suecia, Austria y Escocia (20;21). El espectro de las neoplasias es paralelo con la distribución de la población general, con un riesgo relativo (RR) de cáncer en pacientes con DM de 2.4% para hombres y 3.4% para mujeres (IC95%1.6-3.6; 2.4-4.7 respectivamente), siendo los más frecuentes en el 70% de los casos los siguientes tumores: adenocarcinoma de cérvix, pulmón, ovario, páncreas, vejiga y estómago(22).

Para pacientes con PM, el RR fue de 1.8 para hombres y 1.7 para mujeres (IC95%1.1-2.7; 1.0-2.5 respectivamente). Los estudios mostraron que la DM pero no la PM se encuentra asociada con un aumento en el riesgo de mortalidad por cáncer comparada con la población en general. Entre los pacientes con DM el 40% de las muertes fueron causadas por cáncer, con una razón de mortalidad comparada con la población de general de 3.8 (IC95% 2.9-4.8) y una razón de incidencia estandarizada (SIRs) para DM de 6.2 vs 2.0 para PM. Cuando se extendió el análisis con una razón estandarizada de incidencia de (SIR) para IBM, sobreposición y DMJ los resultados fueron: 2.4 (IC 95% 1.3-4.9); 4.6 (IC 95% 1.2-11.7); y DMJ 29 ((IC 95% 3.5 -105). El exceso de riesgo para diagnóstico de cáncer disminuyó con la edad desde el tiempo de

diagnóstico de la miopatía, esto es SIR 4.4 en el primer año, 3.4 entre 1 y 3 años, 2.2 entre 3-5 años y 1.6 mayor a 5 años.

Todos los pacientes adultos con un nuevo diagnóstico de DM o PM deben someterse a un examen físico completo. Los exámenes de laboratorio deben incluir las siguientes pruebas de acuerdo al género y edad del paciente: citología hemática, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, química sanguínea, análisis de orina con examen microscópico y sangre oculta en heces. La evaluación de gabinete debe incluir una radiografía de tórax y, en determinados pacientes de alto riesgo, la tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis. Asimismo se recomiendan la ecografía pélvica y transvaginal para las mujeres con DM (32).

El tamizaje para cáncer en pacientes con MII fue evaluado por un estudio del Registro de Cáncer Danés, que evaluó 539 pacientes con DM o PM (27). En este estudio se encontró que el periodo de mayor riesgo para el diagnóstico de cáncer en un paciente con DM, es el primer año a partir del diagnóstico de la MII, al término de este año, el riesgo disminuye significativamente: La incidencia de cáncer fue mucho mayor en el primer año con un SIR: 5.9, IC 95%: 3.8 a 8.7 durante el primer año, pero fue menor durante el segundo año (SIR 2.5, IC 95% 1.1 a 4.8). No hubo exceso significativo en la incidencia de cáncer en los años posteriores de seguimiento.

Estos hallazgos indican que hay poca evidencia para justificar la prevención amplia y medidas de control más allá de las recomendadas para la población en general. Parece razonable mantener la vigilancia de dos a tres años después del diagnóstico de miopatía inflamatoria. La continuación de las evaluaciones anuales después de ese período es poco probable que sea útil a menos que los signos específicos sugieran una enfermedad subyacente o una recaída de la miopatía inflamatoria después de un período de remisión.

La única excepción para este manejo es el carcinoma de ovario, ya que se puede presentar incluso cinco años después de la presentación de la MII [26]. Como resultado de ello, algunos expertos recomiendan la determinación de CA 125 en mujeres con DM por lo menos dos veces al año, así como ultrasonido transvaginal anual y hasta cinco años después del diagnóstico de DM [32].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de DM o PM es sugerido por los hallazgos clínicos. La historia clínica puede ayudara identificar el uso de medicamentos (colchicina, estatinas, hidroxiclороquina) y de sustancias ilegales (alcohol, cocaína) como causa de daño muscular. Además, se deben buscar los factores de riesgo para infección por VIH y las características de las enfermedades del tejido conectivo. Dentro de la evaluación de pacientes con sospecha de DM y PM es importante realizar la determinación de los niveles séricos de enzimas musculares (CPK), y de autoanticuerpos específicos.

Dentro de los estudios de gabinete, la electromiografía (EMG) muestra evidencia de aumento de la irritabilidad de membrana en la forma de una tríada clásica:

- Aumento de la actividad de inserción y fibrilaciones espontáneas .
- Amplitud miopática baja, potenciales motores polifásicos de corta duración.
- Descargas repetitivas complejas.

Un hallazgo inicial en miopatía es el de reclutamiento temprano, es decir, un aumento del número de unidades motoras de activación rápida con el fin de producir un bajo nivel de contracción. Los resultados de la actividad espontánea anormal tal como actividad insercional, potenciales de fibrilación, y descargas repetitivas complejas se pueden ver en una amplia gama de procesos miopáticos, pero son mucho más frecuentes en miopatías inflamatorias.

Las anomalías en la EMG pueden apoyar la presencia de DM o PM, pero no son diagnósticas. Se pueden presentar hallazgos similares en diversas miopatías infecciosas, tóxicas o metabólicas, lo que permite distinguir de la debilidad de origen miopático de la de los trastornos neuropáticos, como la esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatía periférica, o miastenia gravis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las miopatías inflamatorias es aún un reto y puede llegar a ser extremadamente difícil en los casos refractarios. Los objetivos del mismo son mejorar la funcionalidad, aumentar la fuerza muscular y disminuir las manifestaciones extramusculares (erupción cutánea, disfagia, disnea, artralgias, fiebre). Existen pocos ensayos clínicos

controlados, la mayoría en dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión(5;23).

Tratamiento inicial.

El tratamiento de primera elección consta de esteroides a dosis altas (1-2 mg/kg durante 2 a 4 semanas)(1). Con este esquema se alcanza una buena respuesta en la mayoría de los pacientes; sin embargo, en los casos de enfermedad grave o reactivación, es necesario el uso de inmunosupresores a largo plazo tales como azatioprina y metotrexate(ver Anexos Tabla 1: Tratamiento de las MII) (24).

La administración de ciclofosfamida en DM ó PM sólo es necesaria cuando la terapia convencional ha fallado, o en el caso de síndrome anti-sintetasa con alveolitis secundaria (25). Por otro lado, existen reportes de casos que muestran buena respuesta con micofenolato de mofetilo (2 g /día) en casos refractarios al tratamiento(26).

La administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV, 2g/kg cada 1 a 2 meses) está indicada en pacientes que no responden a los corticosteroides o a la azatioprina, o bien en DMJ(27). Sin embargo, estos resultados son demasiado inconsistentes para hacer de la IVIG una recomendación para el tratamiento primario considerando su alto costo(28).

Tratamiento a largo plazo.

En la mayoría de los casos, esto se da con una combinación de corticosteroides y un inmunosupresor. Durante el tratamiento prolongado con corticoesteroides puede presentarse una reaparición de la debilidad muscular aún con CPK normal o sin cambios, asociada a miopatía por esteroides. Es importante distinguir entre la actividad existente de la enfermedad inflamatoria y enfermedad residual después de la activación de la DM/PM.

ESTUDIOS DE EFICACIA TERAPEÚTICA

Los estudios de la eficacia de nuevos medicamentos se ven obstaculizados por las dificultades en el diseño de los ensayos y la baja incidencia y prevalencia de la patología.

Sólo 7 ensayos clínicos aleatorizados se han realizado hasta el momento. (Ver Anexos **Tabla 2: Estudios de terapéutica en MII**). Todos tienen una muestra pequeña y varían en el diseño. Miller (29) comparó la respuesta clínica de las combinaciones de metotrexato y azatioprina con prednisona, las cuáles presentaron el mismo efecto sobre la fuerza muscular; siendo el metotrexato el que mostró un mejor perfil de efectos secundarios. Cuatro ensayos se realizaron en pacientes resistentes al tratamiento (24; 27; 29; 45). Sólo uno reportó una

buena respuesta al manejo con inmunoglobulina intravenosa, la cual tuvo un mejor efecto sobre la fuerza muscular y la funcionalidad comparada con placebo después de 3 meses(27).

Cuatro ensayos(29-32) incluyeron tanto pacientes con DM como PM. La duración del tratamiento hasta la evaluación del resultado final fue de 1 a 3 años. La fuerza muscular fue una medida de desenlace final en 5 de los 7 estudios. En cuatro, la debilidad se expresa como un sistema de clasificación que incluye la suma de las puntuaciones de acuerdo a las modificaciones del Consejo de Investigación Médica (MRC), pero la selección y el número de los músculos estudiados fue comparable en sólo dos investigaciones.

Las medidas de desenlace para evaluar la discapacidad incluyeron un sistema de clasificación de ésta, diseñado por Rose y Walton(33); una escala de evaluación modificada deConvery(34), la escala de síntomas neuromusculares(27), el índice de Barthel(35), una escala de calificación del 0 a 10 para la evaluación global por el paciente, y pruebas de marcha con fecha.

Su validez, sensibilidad y confiabilidad para la miositis no se han establecido, lo que dificulta la interpretación de los resultados. La gran variación en las medidas de desenlace utilizadas hace que sea imposible comparar los resultados de los ensayos y realizar meta-análisis. Con lo anterior se concluyó que existe una urgente necesidad de un consenso sobre las medidas de desenlace que se utilizarán en los ensayos clínicos.

PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

La respuesta al tratamiento no está bien establecida, debido en parte a lo heterogéneo de los tratamientos y a la falta de ensayos clínicos (31).

Los factores claramente asociados con mortalidad son las neoplasias y la edad avanzada al inicio del cuadro clínico. Otros factores de mal pronóstico son el retraso en el uso de corticoesteroides, la disfagia faríngea, neumonía por aspiración, enfermedad pulmonar intersticial y daño miocárdico(36-38). Dentro de los estudios serológicos, los anticuerpos asociados con peor pronóstico son el anti-SRP, seguido por los anticuerpos de tipo anti-sintetasa. Otros factores de mal pronóstico que se han identificado son el uso de corticoesteroides intravenosos (metilprednisolona), aunque probablemente este factor está asociado a la gravedad de la miopatía inflamatoria.

La mortalidad varía entre PM (23% a 5 años y 42% a 10 años) y DM (73% a 5 años y 74% a 10 años)(39). Las causas más comunes de muerte son enfermedades cardiacas, pulmonares,

neoplasias e infecciones(40). Dentro de las infecciones, se reportaron en mayor frecuencia neumonías e infecciones a tejidos blandos.

Debido a que la mayoría de los estudios que reportan una alta mortalidad fueron realizados en Asia(41), estos resultados pueden deberse a diferencias raciales o ambientales entre las poblaciones.

Medsger et al(42)reportaron el pronóstico de 124 pacientes que fueron dados de alta de los hospitales de Memphis y Shelby entre 1947 y 1968; la supervivencia fue de 53% a los 7 años después del diagnóstico hospitalario. En el estudio epidemiológico de Asiala supervivencia fue de 79.3% a 1 año, 75.7% a 2 años, 69.9% a 5 años y 66.2 a 9 años(41). Sin embargo, los pacientes con DM/PM asociados a cáncer presentaron una supervivencia acumulada a 5 años de 36%, lo que indica que los pacientes de este subgrupo tienen un peor pronóstico. Los estudios más recientes indican una supervivencia a 5 años de 75-95% .

En la **Tabla 3: Estudios epidemiológicos de MII 1986-2012** se presentan las características clínicas de las poblaciones estudiadas con el diagnóstico de PM y DM en cuanto a comorbilidades, factores pronósticos y mortalidad.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las MII son un grupo de enfermedades con una prevalencia muy baja y la mayoría de las descripciones epidemiológicas y clínicas corresponden a estudios anglosajones, europeos y asiáticos. Hasta el momento, los trabajos que se han realizado en pacientes con MII en pacientes mestizos mexicanos sugieren importantes diferencias con respecto a lo publicado en otras poblaciones(14;43), incluyendo un mayor predominio de DM (del 52.3% al 69%) que corresponde a una proporción mayor que en la población sajona (30%). Aparentemente, los pacientes mexicanos con DM tienen una evolución más agresiva y peor pronóstico en comparación con otros subtipos; así como menor edad al momento de la aparición de los síntomas (33.3 años vs 45-50.4 años). Otras diferencias importantes es un patrón de autoanticuerpos que varía respecto al observado en otras poblaciones; por ejemplo, en la población mestiza mexicana, sólo el 5% de los pacientes tiene anticuerpos anti-Jo, cuando en otras poblaciones, alrededor de un 30% de pacientes con MII tienen este autoanticuerpo. Por otra parte, en la población mexicana, alrededor del 30% de los pacientes son MI2 positivos, cuando en las poblaciones caucásicas, sólo el 7% de los pacientes con MII son positivos a este autoanticuerpo(14). Todos estos antecedentes sugieren que la evolución, la respuesta al

tratamiento, la mortalidad y los factores pronósticos descritos en otras poblaciones, pudiesen ser diferentes en los pacientes mexicanos con MII.

III. JUSTIFICACIÓN

En base a la evidencia de que existen diferencias en los pacientes mexicanos con MII respecto a otros grupos étnicos, es probable que la evolución, la respuesta al tratamiento, la supervivencia, y las causas de muerte también varíen. Por lo anterior, es importante conocer las características clínicas, evolución, supervivencia y factores pronósticos de estos pacientes, así como identificar qué factores de riesgo se asocian a mortalidad y a mal pronóstico con objeto de prevenirlos y modificarlos tempranamente. El realizar un estudio que describa la evolución de una cohorte de pacientes con MII nos puede dar información muy importante para el manejo de este grupo de pacientes en nuestra población, y sentaría la base para establecer nuevas líneas de investigación con el fin de mejorar el pronóstico en los pacientes con MII en México.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, evolución, respuesta al tratamiento, supervivencia, causas de muerte y los factores pronósticos en la población de pacientes mestizos mexicanos con MII atendidos en el INNSZ?

IV. OBJETIVOS

- 1) Describir las características de los pacientes con MII evaluados en el INNSZ, incluyendo manifestaciones clínicas, evolución y respuesta al tratamiento.
- 2) Estimar la mortalidad y supervivencia, identificar las causas de muerte y los factores pronósticos asociados en estos pacientes.

V. HIPÓTESIS

- a) La supervivencia a los 5 años de los pacientes con miopatías inflamatorias es diferente con respecto al 75% de supervivencia reportada en otras series.
- b) La supervivencia de los pacientes con MII se ve modificada por la presencia o ausencia de las siguientes manifestaciones o factores de mal pronóstico, considerando un delta de 10%:

Disfagia, alteraciones cardiacas, enfermedad pulmonar intersticial, neoplasias, menor fuerza al ingreso y tipo de miopatía.

VI. PACIENTES Y MÉTODOS

VI.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte, descriptivo, observacional y retrolectivo.

VI.2 POBLACIÓN ESTUDIADA Y PERIODO

Se estudiarán todos los pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria (DM y PM) de acuerdo a los criterios de Bohan y Peter, que hayan ingresado al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, que corresponde a un centro de tercer nivel de referencia, en el periodo comprendido entre el 1º de enero de 1985 y el 1º de enero del 2012.

VI.3 LUGAR DE REALIZACIÓN

Se analizarán de manera retrospectiva los pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria (DM y PM), cuyo registro sea identificado en la base de datos del archivo, a través de epidemiología y la base de datos del Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

VI.4 TIEMPO DE SEGUIMIENTO

Todos los pacientes fueron reclutados desde su ingreso al Instituto (urgencias, consulta externa y hospitalización). Se considerará el tiempo total de seguimiento de cada paciente desde su ingreso hasta el desenlace, definido como la última consulta a la que acudió en el Instituto o la defunción. En el caso de pérdida de seguimiento mayor a 1 año, al paciente se localizará telefónicamente para conocer su estado actual o en su caso, la causa de muerte.

VI.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se estudiarán todos los pacientes, hombres y mujeres, con registro asignado en el Instituto a partir de 1985 con edades entre 15 a 80 años, que cumplan con los criterios de Bohan y Peter para miopatía infamatoria (DM y PM).

VI.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluirán aquellos pacientes que cuenten con el diagnóstico confirmado o exista sospecha de MII, pero tengan un seguimiento menor a 1 mes desde el diagnóstico.

Se excluirán los pacientes con otro tipo de miopatía distinta a PM y DM, tales como: IBM, metabólicas, genéticas, tóxicas e infecciosas.

VI.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de “Investigación para la Salud”, este protocolo para tesis de especialidad recae en el Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, “investigación sin riesgo” por lo que no requiere de un consentimiento informado. De esta forma, debido al anonimato de la información clínica y la ausencia de alguna intervención experimental, este estudio tampoco requiere de la consideración del comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

VI.8 VARIABLES Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN

La información será recolectada a través de la revisión de los expedientes clínicos de pacientes con miopatías inflamatorias (DM y PM).

Las variables a considerar se enlistan a continuación:

- a) Demográficas: Sexo, edad, grupo étnico (mestizos-mexicanos definidos como todo aquel con al menos dos generaciones familiares nacidas en México), nivel socioeconómico, IMC.
- b) Clínicas: Comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión, lesión renal, dislipidemia, neoplasias y antecedente de consumo de tabaco), fecha del inicio de la sintomatología, fecha del diagnóstico de la miopatía inflamatoria, fecha del diagnóstico de neoplasia, criterios de Bohan y Peter, reporte de biopsia de músculo, fuerza muscular (al diagnóstico, a los 6 meses, al año y la última evaluación), afección gastrointestinal (disfagia), afección pulmonar (neumopatía intersticial), tiempo total de seguimiento y causa de muerte.
- c) Estudios de laboratorio y gabinete: Autoanticuerpos, creatinina sérica, hemoglobina, plaquetas, electrocardiograma y/o ecocardiograma, radiografía de tórax, tomografía computada de tórax, pruebas de función respiratoria.
- d) Otros: Tratamiento utilizado (dosis acumulada de esteroides, bolos de metilprednisolona, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate).

VI.9 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para evaluar la factibilidad de que el estudio pueda contestar las hipótesis planteadas, (sobre todo la primera hipótesis), se hizo un cálculo de tamaño de muestra para una prueba de LogRank, según el método de Freedman, utilizando el paquete estadístico STATA (versión 10.1), en este cálculo se utilizó una proporción de eventos esperados de un 25% (mortalidad), obteniendo el siguiente resultado:

```
stpowerlogrank, p1(0.25
Estimated sample sizes for two-sample comparison of survivor
functions
Log-rank test, Freedman method
Ho: S1(t) = S2(t)
Input parameters:
alpha =    0.0500  (two sided)
hratio =    0.5000
power =    0.8000
p1 =    0.2500
Estimated number of events and sample sizes:
E =        66
      N =        66
      N1 =        16
      N2 =        50
```

Lo que da un total de 132 pacientes. Tomando en cuenta que en los registros de epidemiología hospitalaria hay más de 300 pacientes con el diagnóstico de MII, el estudio es factible en cuanto a su tamaño de muestra para contestar las hipótesis planteadas. Se incluirán un total de 375 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas se describirán con medias \pm desviaciones estándar, o medianas e intervalos intercuartilares de acuerdo a su distribución. Para las variables categóricas se utilizará frecuencias y porcentajes. Las pruebas de hipótesis para comparar las características demográficas y epidemiológicas generales de los pacientes con DM y PM se harán con la prueba de t de Student, la de rangos sumados de Wilcoxon, prueba de χ^2 o exacta de Fisher

según corresponda. Se utilizará el método de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia. Para el análisis de los distintos factores asociados a mortalidad, se realizará inicialmente un análisis univariado y posteriormente uno multivariado con aquellas variables que resulten con un valor $p < 0.20$ en el análisis univariado. Se utilizará el modelo de riesgos proporcionales de Cox para cálculo de HR (Hazard Ratio). El nivel de α se establece como significativo es $< 5\%$ a dos colas.

RESULTADOS

Se identificaron 375 pacientes con diagnóstico de MII, de los cuales 304 se clasificaron como DM y 71 como PM. La descripción completa de las características basales, las manifestaciones clínicas, el número de criterios de Bohan y Peter que cumplieron para ser clasificados como definitivos, probables o posibles y la comparación entre los pacientes según el tipo de MII se muestra en las **Tablas 4 y 5** (Anexos).

En cuanto a las características basales de los pacientes, destacan diferencias significativas en la edad al diagnóstico, siendo los pacientes con DM más jóvenes que los pacientes con PM (mediana de 37.5 años (RIQ 25-52) vs mediana de 45 años (RIQ 35-55) $p < 0.005$); nivel socioeconómico más bajo en los pacientes con PM ($p < 0.007$), así como tendencia a mayor frecuencia de diabetes mellitus en los pacientes con DM (13% vs 7%, $p < 0.09$). No se observaron diferencias en ambos grupos en lo que respecta al género (predominio femenino), IMC, tabaquismo, y otras comorbilidades (dislipidemia, nefropatía, neoplasia, hipertensión arterial).

Respecto a las características clínicas de la enfermedad, la PM presentó un mayor tiempo de seguimiento (69 meses (RIQ 24-132) vs 36 meses (RIQ 10-84), niveles altos de CPK basales (mediana de 1664 (RIQ 394-7215) vs mediana de 798 (RIQ 119-3640) $p < 0.004$).

Asimismo, se observó diferencia en cuanto al diagnóstico según criterios de Bohan y Peter en definitivo, probable, posible y eritema ($p < 0.004$), tendencia a mayor frecuencia de disfagia en los pacientes con DM (48% vs 35%, $p < 0.06$).

En cuanto a las frecuencia de otras enfermedades del tejido conjuntivo asociadas, los pacientes con DM presentaron mayor asociación con LEG y AR, $p < 0.09$ y $p < 0.009$, respectivamente. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a otras manifestaciones sistémicas (neumonitis intersticial), ni en la expresión de anticuerpos (anti-Jo 1, anti-RNP/Sm, anti-DNAc).

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Al estimar la función de supervivencia con el método de Kaplan-Meier (Gráfica 1), se puede observar que la mortalidad en los primeros 4 años de la evolución de la MII es mayor en los pacientes con DM. Sin embargo, después de este periodo de tiempo la diferencia se pierde. Tomando en cuenta esta observación, se hizo la comparación de la función de supervivencia utilizando la prueba de Wilcoxon, que pondera para la diferencia en el tiempo al desenlace en el periodo inicial del seguimiento, lo que dio un valor $p < 0.055$ (tendencia hacia la significancia estadística). Este análisis se corroboró al analizar únicamente los primeros 4 años de seguimiento desde el diagnóstico (Gráfica 2), dando como resultado una clara diferencia en la función de supervivencia de los pacientes con DM y PM ($p < 0.04$, prueba de Log Rank). Lo anterior indica que la mortalidad es diferente en los estratos de evolución de DM y PM dentro de los primeros 4 años desde el diagnóstico. Debido a las diferencias encontradas entre los pacientes con DM y PM (Tablas 4 y 5), se realizó un subanálisis para cada enfermedad de manera independiente, dentro de los primeros 4 años desde el diagnóstico para evaluar a los posibles factores asociados con mortalidad.

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD DENTRO DE LOS PRIMEROS 4 AÑOS DE DIAGNÓSTICO EN LOS PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS.

La principal causa de muerte dentro de los primeros 4 años desde el diagnóstico en los pacientes con DM fue neumonía adquirida en la comunidad, con 26 casos de un total de 52 muertes en ese periodo (50%); 7 pacientes adicionales (13%) fallecieron por diversos procesos infecciosos tales como sepsis abdominal ($n=1$), infección de tejidos blandos que se complicaron con choque séptico ($n=3$), meningitis ($n=1$), y tuberculosis ($n=2$). El análisis univariado de los factores asociados a mortalidad dentro de los primeros 4 años desde el diagnóstico, utilizando el método de riesgos proporcionales de Cox para el cálculo de Hazard Ratio (HR) se muestra en la Tabla 6. En este análisis se identificaron diversos factores asociados con mortalidad: Mayor edad HR: 1.03 (IC 95% 1.01-1.05, $p < 0.001$); la presencia de neoplasias asociadas HR: 2.58 (IC 95% 1.33-5.04, $p < .02$); disfagia HR: 1.73 (IC 95% .99-3.01, $p < 0.06$). Los factores asociados a una menor mortalidad fueron: mayor fuerza muscular HR: 0.60 (IC 95% .45-.80, $p < 0.002$); menores niveles de hemoglobina HR: 0.78 (IC 95% .68-.89, $p < 0.0001$); menor nivel de albúmina sérica HR: 0.33 (IC 95% 0.23-0.42, $p < 0.001$), un mayor nivel de creatinina sérica HR: 1.88 (IC 95% 1.08-3.27, $p < 0.03$) y la cifra de plaquetas 0.99 (IC 95% 0.990-0.999, $p < 0.04$). El uso de fármacos como el metotrexato, la azatioprina, y una mayor

dosis acumulada de prednisona, se asociaron con un mejor pronóstico; sin embargo, debido a que estas variables son dependientes del tiempo de seguimiento, no fueron analizadas con métodos de análisis de supervivencia. Posterior a este análisis univariado, se realizó un análisis multivariado con las variables que tuvieron un nivel de significancia $<.20$ en el análisis univariado: edad, neoplasia, fuerza muscular, disfagia, niveles de hemoglobina, albúmina, creatinina y plaquetas. El resultado de este análisis multivariado se muestra en la Tabla 7. En este análisis la mayor edad, las neoplasias, la menor fuerza muscular al diagnóstico permanecieron asociados de forma independiente a mortalidad. El modelo cumplió con los supuestos del modelo de riesgo proporcional de Cox al ser evaluado con métodos gráficos.

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD DENTRO DE LOS PRIMEROS 4 AÑOS DE DIAGNÓSTICO EN LOS PACIENTES CON POLIMIOSITIS.

Seis pacientes de los 71 sujetos con polimiositis fallecieron durante los primeros 4 años de seguimiento (8.4%). Las causas fueron: neumonía adquirida en la comunidad (n=2), hemorragia pulmonar de etiología no precisada (n=1), edema agudo pulmonar (n=1) y fibrosis pulmonar más cáncer cérvico-uterino metastásico (n=1); la causa de muerte del sexto paciente no pudo ser determinada. El análisis univariado de los pacientes con PM y su asociación con mortalidad mostró diferencias con respecto a los pacientes con DM (Tabla 8.) La única variable asociada a mortalidad en el caso de los pacientes con PM fue la presencia de neoplasias (HR: 8.22 (IC 95%: 1.5-44.98, $p < 0.02$), aunque cabe destacar que el número de pacientes es muy reducido. Ninguna otra variable se asoció significativamente con mortalidad en este grupo de pacientes. Posterior a este análisis se ajustó mediante regresión de Cox para las variables de edad y sexo, dando como resultado que la presencia de neoplasias tienen un HR ajustado a esas dos variables de 6.95 (IC 95%: 1.14-42.41, $p < 0.04$).

DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte retrospectivo, que evaluó a los pacientes con MII atendidos durante 27 años en el INCMNSZ, se encontró que la mortalidad de los pacientes con DM es mayor en comparación con los pacientes con PM en los primeros 4 años desde el diagnóstico, y que los factores asociados a mortalidad son diferentes en cada tipo de MII.

Se decidió analizar la mortalidad durante los primeros 4 años de seguimiento basados en las curvas de supervivencia de los pacientes, donde es evidente que la mortalidad es mayor en los pacientes con DM en un tiempo clínicamente significativo, como son los primeros 4 años.

Posteriormente la mortalidad se estabiliza en ambos grupos y de hecho, es muy similar a la mortalidad reportada en otras series, alrededor de un 25%(23-29; 35, 46,47). Sin embargo, los primeros años son muy relevantes, es aquí en donde se observa un pico de mortalidad en los pacientes con DM.

Por otro lado, los pacientes con PM tienen una mayor edad al diagnóstico que los pacientes con DM y se presenta una mayor mortalidad en esta última durante los primeros años. Por lo tanto, el análisis de todo el tiempo de seguimiento representa un estudio del fenómeno de supervivencia de la cohorte, hecho que probablemente explique que la mortalidad de la DM se estabiliza con respecto a la de la PM después de los 4 años de seguimiento. Las cohortes de supervivientes corren el riesgo de presentar sesgo en su análisis, ya que representan a pacientes con menor gravedad de la enfermedad. En general, los pacientes con PM tuvieron mayor tiempo de seguimiento que los pacientes con DM, esto podría explicarse por el pico de mortalidad en este grupo de pacientes en los primeros 4 años. Todos los argumentos anteriores justifican la estrategia de analizar primero con una prueba que pondera para la diferencia en las partes iniciales del seguimiento y corroborar después esta diferencia con el análisis exclusivo de los primeros 4 años de la enfermedad.

Un hallazgo relevante fue la diferencia en los factores independientemente asociados a mortalidad en los pacientes con DM y PM. En la DM, la edad se vio fuertemente asociada a mayor mortalidad. Posteriormente se identificaron algunas variables que pueden estar en relación con la gravedad de la enfermedad, como son la menor fuerza muscular, la presencia de menores niveles de hemoglobina y de albúmina. La disfagia alta se asoció en el análisis univariado con mortalidad, y hay que señalar que la mitad de las causas de muerte fueron neumonías. Si bien es cierto que el sentido de la asociación se modificó en el análisis multivariado, la disfagia debe ser tomada en cuenta como un factor de mortalidad en DM, ya que un posible mecanismo de causa de las neumonías es la aspiración propiciada por la disfagia. Esto último debe tomarse con reserva, ya que en este estudio no se hizo un análisis independiente para evaluar qué factores se encontraban asociados a neumonías en los pacientes con DM. Otro factor asociado a mortalidad fueron la presencia de neoplasias, lo cual era esperado debido a la asociación entre DM y estas entidades, así como la mayor edad.

En relación a los factores asociados a mortalidad en PM, el único factor relacionado fue la presencia de neoplasias, considerando que sólo se trató de 2 pacientes. Llama la atención una baja prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial en los pacientes con PM (11%). En

otras series se ha informado que la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial oscila desde el 23% hasta el 80% de los pacientes con PM(37,44). Una posible explicación a esta observación es la naturaleza retrospectiva del estudio, esto es, puede existir una baja estimación de la frecuencia de esta manifestación sistémica, ya que no existió un protocolo estructurado para el diagnóstico de la misma. A diferencia de los pacientes con DM, no se encontró asociación de mayor mortalidad con las variables de fuerza muscular, disfagia u otras que sugieran mayor gravedad de la miopatía, a pesar de que las cifras de CPK fueron más elevadas a comparación con las cifras de los pacientes con DM.

El hallazgo de que los medicamentos se asocian a mejor pronóstico debe ser tomado con reserva. Si bien es evidente suponer que el uso de los medicamentos como el metotrexato o la azatioprina es benéfico se debe tomar en cuenta que el tratamiento en esta cohorte de pacientes fue muy heterogéneo, con inicio de los tratamientos en diferentes periodos de tiempo desde el diagnóstico. Esto hace difícil la interpretación de la información, e incluso puede ser que esté representando el hecho de que los pacientes con menor gravedad fueron los que mayor probabilidad de recibir estos tratamientos tenían. Debido a la variación en el tiempo de inicio del tratamiento, no se utilizó el método de Cox para el cálculo de la medida de fuerza de asociación y se utilizó como alternativa el cálculo de razones de momios.

Por último, debemos mencionar las limitaciones del estudio. La naturaleza retrospectiva del mismo da lugar a que el protocolo de estudio de los pacientes fuera muy variado, esto provocó que no se contara con un perfil de autoanticuerpos uniforme en los pacientes, que no existiera una evaluación exhaustiva de algunas condiciones asociadas a las MII como la enfermedad pulmonar intersticial o el daño cardiaco, y como se comentó anteriormente, que los tratamientos fueran muy diferentes entre pacientes. Sin embargo, pese a lo anterior, el estudio muestra una de las cohortes de pacientes con MII más grandes estudiadas hasta la fecha y es de población mestiza mexicana, aporta un dato clínico muy útil en el manejo de estos pacientes: los pacientes con DM tienen un pico de mortalidad inicial asociado a ciertas variables, y la principal causa de muerte en este grupo de pacientes son las neumonías.

CONCLUSIONES

Los pacientes con MII difieren en los factores pronósticos, en especial durante los primeros cuatro años de la enfermedad, siendo la mortalidad mayor en DM respecto a PM. Los factores de riesgo asociados independientemente a mortalidad en la DM son la edad, la presencia de

neoplasias y la menor fuerza muscular. La principal causa de muerte en los pacientes con DM en esta cohorte fueron las neumonías. En los pacientes con PM, el único factor de riesgo asociado a mortalidad fue la presencia de neoplasias. Lo anterior sugiere que a pesar de que la DM y la PM forman parte del espectro de miopatías inflamatorias, cada una de estas patologías tiene características distintivas en cuanto al pronóstico. Conocer estas características en nuestra población permite la vigilancia de estos pacientes y de los factores de mal pronóstico con el objetivo de desarrollar intervenciones oportunas.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

El estudio incluye sólo a mestizos mexicanos, que se definen como todo aquel con al menos dos generaciones familiares nacidas en México.

En todos los casos, marque con una cruz la respuesta adecuada.

NOMBRE: _____ Registro: _____ Fecha de ingreso: _____

EDAD ___ años

SEXO: Masculino Femenino.

Fecha aproximada de inicio de síntomas: (mes/año) ___ / ___

COMORBILIDADES

Tabaquismo: Si No.

Índice tabáquico: ___ paquetes año.

Continuo fumando el paciente después del diagnóstico Si. No. No se sabe.

Hipertensión: Si No

Diabetes: Si No

Lesión renal: Si No

Dislipidemia: Si No

Neoplasias: Si No

Diagnóstico de la misma: _____

Fecha del diagnóstico de la neoplasia: _____

La neoplasia se hizo evidente dentro de los 2 años antes o después del diagnóstico de la miopatía inflamatoria:

Si No.

IMC al momento de la primera evaluación: _____

CLASIFICACIÓN SOCIOECONÓMICA Según el INCMNSZ. :

CRITERIOS DE POLIMIOTIS/DERMATOMIOSITIS

A) Bohan y Peter

1. Debilidad muscular proximal simétrica
2. Evidencia en biopsia muscular de miositis
3. Elevación de las enzimas musculoesqueléticas séricas
4. Patrón electromiográfico característico
5. Eritema típico de dermatomiositis

b) Biopsia muscular

1. Manejo con cortes congelados/ cortes transversales

Si No

2. Se realizó inmunohistoquímica

Si No

3. Diagnóstico final de la biopsia: _____ describa además el resultado de la inmunohistoquímica si este existe.

Dermatomiositis / Polimiositis / Cuerpos de inclusión/ Atrofia/ Miopatía inflamatoria

Diagnóstico clínico del paciente

Dermatomiositis / Polimiositis / Cuerpos de inclusión/ Atrofia/ Miopatía inflamatoria

c) Registro de fuerza muscular primera evaluación: _____

Otra enfermedad reumatológica: _____

- SEROLOGÍA

- Escriba únicamente los anticuerpos positivos que se le hayan detectado al paciente, en el caso de los antinucleares, describa el patrón de nuclear y citoplasmático:

Laboratorios de la primera evaluación:

Hb: ____ CPK: ____ Albúmina: ____ Creatinina: ____ Plaquetas: _____ EKG: _____

- EVIDENCIA DE AFECCIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

- Patrón restrictivo en la tomografía y cambios radiográficos compatibles con afección intersticial

SÍ NO

EVIDENCIA EN EL EXPEDIENTE DE PROBLEMAS EN LA DEGLUCIÓN EN LA PRIMERA EVALUACIÓN:

Si No

TRATAMIENTO:

Se administraron bolos de metilprednisolona: Si No.

Dosis inicial de prednisona o su equivalente:

____/____/____/____
____/____/____/____/____/____/____/____/____/____/

Se utilizaron esteroides de acción prolongada como dexametasona o betametasona:

Si No

DESCRIPCIÓN FÁRMACOS UTILIZADOS:

Metotrexate Si No

Azatioprina Si No ____/____/____/____/____/____/____/____/____/____/____
____/____/____/____/____/____/____/____/____/____/____

Ciclofosfamida Si No

Otro (s) inmunosupresores:

Se utilizaron combinaciones de inmunosupresores en algún momento del seguimiento:

Si No, cuales:

FUERZA MUSCULAR: A los 6 MESES. ____ ____

A un de 1 AÑO SEGUIMIENTO. ____ ____

Fecha de última evaluación:

Fuerza muscular última evaluación: _____

Muerte: Si No.

CAUSA DE MUERTE:

TIEMPO DE SEGUIMIENTO: (desde la primera visita hasta última, en meses).

TABLA 1: TRATAMIENTO DE LAS MII (25)

Indicación	Medicamento	Dosis	Comentarios
PM/DM manifestaciones graves	Metilprednisolona IV	500 mg/d por 3-5 días	No se dispone de ensayos clínicos.
PM/DM moderado	Prednisona VO	Inicio: 1-2 mg/kg/día Mantenimiento: 5-10 mg/d	No se dispone de ensayos clínicos.
PM/DM manifestaciones graves en tto con prednisona VO	Azatioprina VO Inmunoglobulina IV	2-3 mg/kg/d	Se ha probado en DM, en un ensayo clínico
PM/DM manifestaciones graves y casos refractarios en tto con prednisona VO	Metotrexate Ciclosporina Mofetil-micofenolato Ciclofosfamida VO Ciclofosfamida IV Rituximab IV	7.5 mg/semana, dosis máxima 25 mg/sem 2.5-5 mg/kg/d Hasta 2 gm/día 1-2 mg/kg/d 0.5-1.0 g/m2 superficie corporal	

TABLA 2: ESTUDIOS DE TERAPÉUTICA EN MII.

Tomado de las referencias(24;27-29;45-48).

Estudio	Diseño	Doble ciego	No. pacientes	Tipo de pacientes	Criterios diagnósticos	Duración observación	Resultados finales
Bunch(24)	Ensayo clínico	+	16	PM sin tto	Bohan y Peter	3 meses	MMT, CPK tiempo de normalización CPK
Bunch (45)	Ensayo clínico	-	16	PM sin tto	Bohan y Peter	3 años	Grados de incapacidad (1-6)
Miller(48)	Ensayo clínico	+	39	PM/DM resistente tto	Bohan y Peter	1 mes	MMT, escala de evaluación modificada Convery
Dalakas(27)	Ensayo clínico	+	15	DM resistente tto	Dalakas	3 meses	MMT, escala de síntomas neuromusculares, índice Barthel, CPK
Villalba(30)	Ensayo clínico	-	30	PM/DM resistente tto	Bohan y Peter	6 meses	MMT, escala de evaluación modificada Convery.
Vencovsky(49)	Ensayo clínico	-	36	PM/DM resistente tto	Bohan y Peter	6 meses	Resistencia muscular, CPK, evaluación clínica global, RMI muscular
Miller (29)	Ensayo clínico	+	28	PM/DM sin tto	Bohan y Peter	12 meses	Miometría manual, caminatas cronometradas, dosis de esteroide, efectos adversos

MMT, prueba muscular manual mediante clasificación de la Medical Research Council MRC; CPK, creatin-fosfoquinasa. RMI, Resonancia magnética.

TABLA 3: ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LAS MII 1986- 2012

Estudio	Diseño	Pacientes (N)	Criterios diagnósticos	Duración observación	Resultados finales
Hochberg M. Et al.(50) 1986 USA	Retrolectivo	76	Bohan y Peter	1970-1981	Malignidad < 3 años: 6 pacientes Muertes: 13 (17.1%)
Koh ET (51) 1993 Singapur	Reporte de casos	75	Bohan y Peter	1986-1991	Incidencia PM/DM 7.7 casos/millón/año Mediana edad:50.7 años Mortalidad: 26.7% (infección y neoplasia).
Andrade-Ortega(43) 1999 México	Retrolectivo	42	Bohan y Peter	1996-1997	No asociación de MII con cáncer Asociación a escleroderma: 2 Afección respiratoria: 6
Sultan SM (38) 2002 Londres	Cohorte	46	Bohan y Peter	1978-1999	Se excluyeron las miositis asociadas a cáncer Muerte 13% n=6 Tasa supervivencia 5 años:95%, 10 años: 83.8%
KatalinDankó (52) 2004 Hungría	Cohorte	162	Bohan y Peter	1976-1997	Muerte n=20 (edad 49.3 ± 10.1), seguimiento: 30 meses Tasas de supervivencia global: 1 año=95%, 5 años= 92%, 10 años= 89%
Troyanov Y(13), 2005 Francia-Canadá	Longitudinal, observacional	100	Bohan y Peter	1967-2001	Tumores: 16 pacientes Muerte: 23 pacientes (intervalo dx-muerte: 5 años)
GrisselRios(53) 2005 Puerto Rico	Cohorte	50	Bohan y Peter	1970-2001	Asociación a neoplasia: 2, asociación con otra enfermedad reumatológica: 5pacientes. Muerte: n=1 Fibrosis pulmonar: n=2
Marie I. (54) 2011 Francia	Cohorte	348	Bohan y Peter	1995- 2010	ILD: 107 30.7% (PFR, TAC-AR, Bx): 43 hombres, 64 mujeres; edad media al dx: 53 años. Factores asociados al deterioro: mayor edad (mediana 62 años vs 52 años), disnea y tos, inicio sintomático agudo. Patrón usual de la neumonía intersticial., bajos niveles de FVC, VC y DLCO2; y refractariedad a esteroides.
Kuan-Hui Yu(41) 2011 China	Cohorte	192	Bohan yPeter	1999-2008	Mediana edad: 47.2 ± 18.6, seguimiento:3.6 ± 3.1 años PM/DM asociado a cáncer: 16.1% n=31 Sobreposición: 11.5%, n= 22 21.4%: 41 px ILD 28.6%: 55 px muerte durante el seguimiento Tasa acumulada de supervivencia: 79.3% a 1 año 75.7% a 2 años, 69.9% a 5 años, 66.2% a 10 años Factores asociados a mortalidad fueron mayor edad al inicio de la PM/DM, anemia, trombocitopenia, leucopenia, diabetes mellitus, ILD, cáncer, el no-uso de la azatioprina.

Schiopu E (55) 2012 USA	Retrolectivo Análisis de supervivencia	160	Bohan y Peter	1997- 2003	Supervivencia total 5 años: 77%, 10 años: 62% Supervivencia por tx a 10 años: metotrexate 76% y Azatioprina 52%. Muerte: cardíaca 22%, respiratoria22%, infecciosa 15%, cáncer 11%
----------------------------------------	----------------------------------------------	-----	---------------	------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TABLA 4: CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SEGÚN MII (N=375)

VARIABLE	DERMATOMIOSITIS N=304	POLIMIOSITIS N=71	P
Edad al Dx-años	37.5 (25 -52)	45 (35-55)	< 0.005
Sexo femenino No. (%)	222 (73.03)	53 (74.65)	< 0.80
IMC (Kg/m ²)	23.4 (23.4-26.3)	23 (22-27.5)	<0.71
Tabaquismo No. (%)	71 (23.3)	23 (32.39)	< 0.12
Nivel socioeconómico bajo Según la clasificación socioeconómica del INCMNSZ	130 (42.9)	20 (28.17)	< 0.007
Comorbilidades asociadas:			
Diabetes No. (%)	39 (13)	4 (5.63)	<0.09
DislipidemiaNo. (%)	15 (5)	2 (3)	<0.5
NefropatíaNo. (%)	15 (5)	2 (3)	< 0.5
Neoplasias No. (%)	31(10.20)	4 (5.6)	<0.24
Hipertensión No. (%)	14 (19.72)	47 (15.5)	< 0.40

IMC, Índice de Masa Corporal.

Todas las variables numéricas se expresan en mediana (RIQ) a menos que se exprese lo contrario

Las categóricas en frecuencias y porcentajes: n(%)

TABLA 5: CARACTERÍSTICA CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD SEGÚN TIPO DE MII

VARIABLE	DERMATOMIOSITIS N=304	POLIMIOSITIS N=71	P
Tiempo de seguimiento-meses	36 (10-84) Min:1, Max: 431	69 (24 – 132) Min: 1, Max:288	< 0.0001
Diagnóstico			
Definitivo:	104 (34.21)	36 (50.70)	
Probable	128 (42.11)	31 (43.66)	<0.004
Posible	60 (19.74)	4 (5.63)	
Eritema y algún otro criterio	12(3.95)		
CPK al momento del diagnóstico U/L	798 (119-3640)	1664 (394-7215)	< 0.004
Manifestaciones sistémicas			
Disfagia	146 (48)	25 (35.21)	<0.06
Neumonía intersticial	50 (16.45)	8(11.3)	<0.3
Enfermedades reumatológicas asociadas :			
LEG	12 (3.95)	0 (0)	<0.09
Artritis reumatoide	4 (5.63)	3 (1)	<0.009
Esclerodermia	4 (1.32)	1 (1.41)	<0.95
Anticuerposantinuclearespositivos	123 (40)	14 (19)	<0.001
Anti-Jo1			
Anti-RNP/SM	8 (2.6)	2 (2.8)	<.65
Anti-DNA dc	0 (0)	5 (7)	<.001
	15 (5)	2 (3)	<0.75

Las variables numéricas se expresan en medianas (RIQ) a menos que se especifique lo contrario.

Las variables categóricas en frecuencias y porcentajes: n(%).

Los anticuerpos antinucleares fueron procesados por inmunofluorescencia, con células Hep 2, el resultado se expresa como positivo: n(%) según el punto de corte del laboratorio de Inmunología del INCMNSZ.

Los anticuerpos anti Jo1, anti-RNP/SM, anti-DNA dc fueron realizados por el método de ELISA, el resultado se marca como positivo si el valor es mayor al límite de referencia del laboratorio del INCMNSZ, en la época que se realizó el estudio, el resultado en el cuadro está expresado en frecuencias y porcentajes: n (%), donde n es igual a la frecuencia de pacientes con resultados positivos.

TABLA 6. ANÁLISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON DM EN LOS PRIMEROS 48 MESES DESDE EL DIAGNÓSTICO.

VARIABLE	Pacientes que fallecieron durante los primeros 4 años. n= 52 (17%)	Pacientes que sobrevivieron los primeros 4 años. n=252 (83%)	HR (IC 95%, P)
Edad (años)	50 (31-63)	36 (24-50)	1.03 (1.01-1.05, <0.001)
Sexo masculino	18 (34.6%)	64 (26%)	1.45 (.82 - 2.57, <.20)
Neoplasias asociadas	11 (21.15%)	20 (7.9%)	2.58 (1.33 - 5.04, <.02)
Enfermedad pulmonar intersticial	9 (17.3%)	41 (16.5%)	1.05 (.51 - 2.16, <.90)
Disfagia	31 (59.6%)	115 (45.6%)	1.73 (.99 - 3.01, < 0.06)
Índice de masa corporal* (Kg/m ²)	22 (19.8-25.2)	23.6 (21.6-26.5)	.95(.91-1.01, <.20)¥
Fuerza muscular (0 - 5)	3 (2-3)	3 (2 -4)	0.60 (.45-.80, < 0.002)¥¥
Hemoglobina mg/L	13.2 (11.95-14)	14 (12.95-15)	0.78 (.68 - .89, < 0.0001)
Niveles de CPK U/L	760 (85-2804)	799 (124-3888)	0.99 (.99 - 1.01, < 0.19)
Albúmina sérica g/dL	2.85 (2.35 - 3.25)	3.5 (3 - 3.9)	0.33 (0.23 - 0.42, < 0.001)
Creatinina séricang/mL	0.6 (0.5-0.77)	0.52 (0.4-0.7)	1.88 (1.08-3.27, <0.03)
Plaquetas 10 ³ /mm ³	203 (155-341)	273 (220-329)	0.99 (0.990-0.999, <0.04)
Dosis inicial de prednisona mg/día	50 (40-60)	50 (30-60)	1.003 (0.99 -1.01, <.60)
Dosis total de prednisona (mg) acumulada en el seguimiento◊	2250 (0-20700)	19800 (7200-37800)	<0.0001
Uso de metotrexate◊◊	12 (23.08)	152 (60.32)	RM: 0.19 (0.09-0.40, < 0.0001)
Uso de azatioprina◊◊	13 (25)	163 (64.94)	RM 0.17 (0.08-0.36, < 0.0001)
Ciclofosfamida◊◊	1 (2)	5 (2.09)	RM: 0.91 (0.02-8.45, < 0.9)

Todas la variables numéricas se expresan en medianas (RIQ) a menos que se especifique lo contrario.

Las variables categóricas se expresan en frecuencias y porcentajes : n (%).

¥. Al realizar la inferencia estadística con la prueba de rangos sumados de Wilcoxon, p < 0.03

¥¥ Al realizar la inferencia estadística con la prueba de rangos sumados de Wilcoxon, p < 0.003.

◊ Debido a que es una variable dinámica y que depende del tiempo de seguimiento, no se analizó con el método de riesgos proporcionales de Cox.

◊◊ Éstasson variables dinámicas, por lo que se registraron como presentes si alguna vez se habían administrado durante todo el seguimiento; poresta razón, no se analizan con el método de riesgos proporcionales de Cox.

TABLA 7. Análisis multivariado con el método de riesgos proporcionales de Cox

Variable	HR	IC 95%	P
Edad	1.03	1.01-1.06	<0.002
Neoplasia	2.55	1.1-6.4	<0.05
Fuerza muscular	0.54	0.34-0.84	<.006
Disfagia	1.13	0.53-2.43	<0.74
Hemoglobina	0.83	0.67-1.02	<0.09
Albúmina	0.61	0.32-1.15	<0.13
Plaquetas	0.99	0.99-1.0007	<0.055
Creatinina sérica	2.24	0.61 – 8.20	<0.222

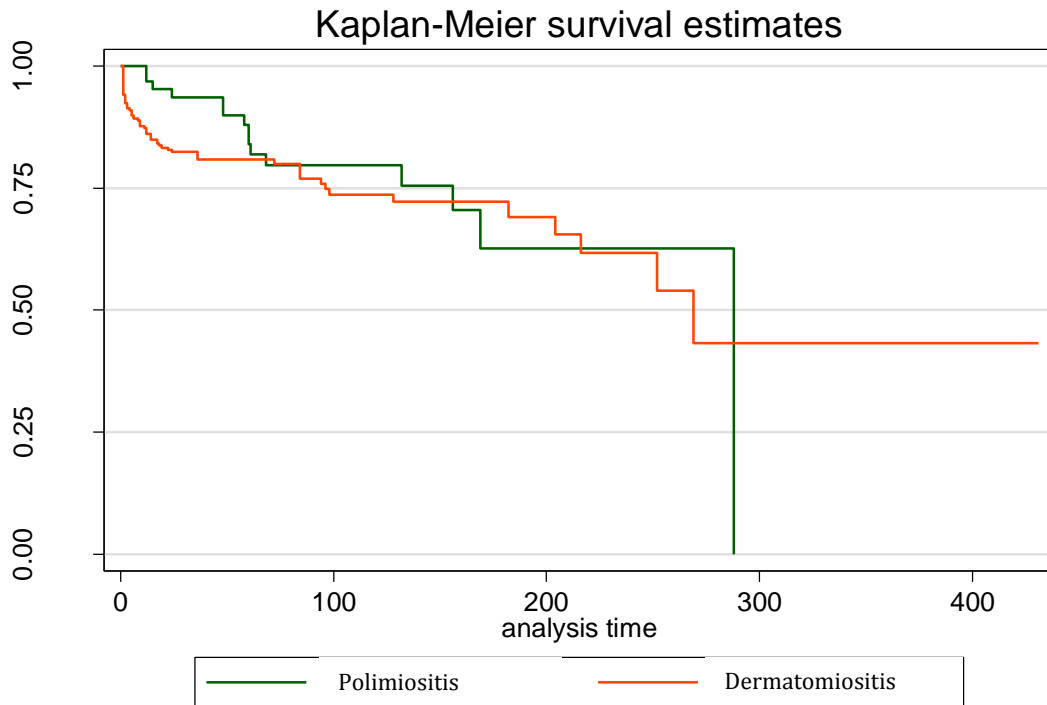
TABLA 8. ANÁLISIS UNIVARIADO DE LOS PACIENTES CON PM EN LOS PRIMEROS 48 MESES.

Variable	Pacientes que fallecieron durante los primeros 4 años. n: 6 (17%)	Pacientes que sobrevivieron los primeros 4 años. n: 65 (83%)	HR (IC 95%, P)
Edad (años)	42 (40-70)	46 (34-54)	1.02 (0.97-1.08, <0.25)
Sexo masculino	1 (16.7%)	17 (26%)	0.52 (0.06 - 4.51, <0.55)
Neoplasias asociadas	2 (33.3%)	2 (3%)	8.22 (1.5 - 44.98, <0.02)
Enfermedad pulmonar intersticial	2 (33.3%)	6 (9.23%)	3.09 (0.56 - 16.93, <0.20)
Disfagia	1 (16.7%)	24 (36.9%)	0.36 (0.042 - 3.09 < 0.35)
Índice de masa corporal* (Kg/m ²)	22.1 (20.3-27.8)	23 (22-27.6)	.97 (0.78-1.20, <0.80)¥
Fuerza muscular (0-5)	3 (2-4)	3 (3 -4)	0.78 (0.37 - 1.64, < 0.51)
Hemoglobina mg/L	14.5 (12.8-15.1)	13.9 (12.4-15.3)	1.02 (.66 - 1.55, < 0.99)
Niveles de CPK U/L	914 (108-2000)	1877 (434-7249)	0.99 (.99 - 1.01, < 0.19)
Albúmina sérica g/dL	3 (2.4 - 3.6)	3.5 (3 - 4)	0.39 (0.11 - 1.33, < 0.14)
Creatinina séricang/mL	0.5 (0.4-0.6)	0.6 (0.5-0.8)	0.18 (0.007 -4.48, <0.30)
Plaquetas 10 ³ /mm ³	297 (270-446)	271 (224-350)	1.03 (0.994- 1.01, <0.45)
Dosis inicial de prednisona mg/día	55 (50-60)	50 (32.5 -60)	1.02 (0.98 -1.06, <.25)
Dosis total de prednisona acumulada en todo el seguimiento	31950 (14400-414000)	29700 (15750-40800)	<0.99
Uso de metotrexato	3 (50)	34 (54)	RM: 0.91 (0.11 - 7.33, ≤ 1)
Uso de azatioprina	8 (83)	40 (61)	RM:3.12 (0.31 - 153.6, < 0.40)
Uso de ciclofosfamida	0 (0)	3 (4.8)	< 0.75

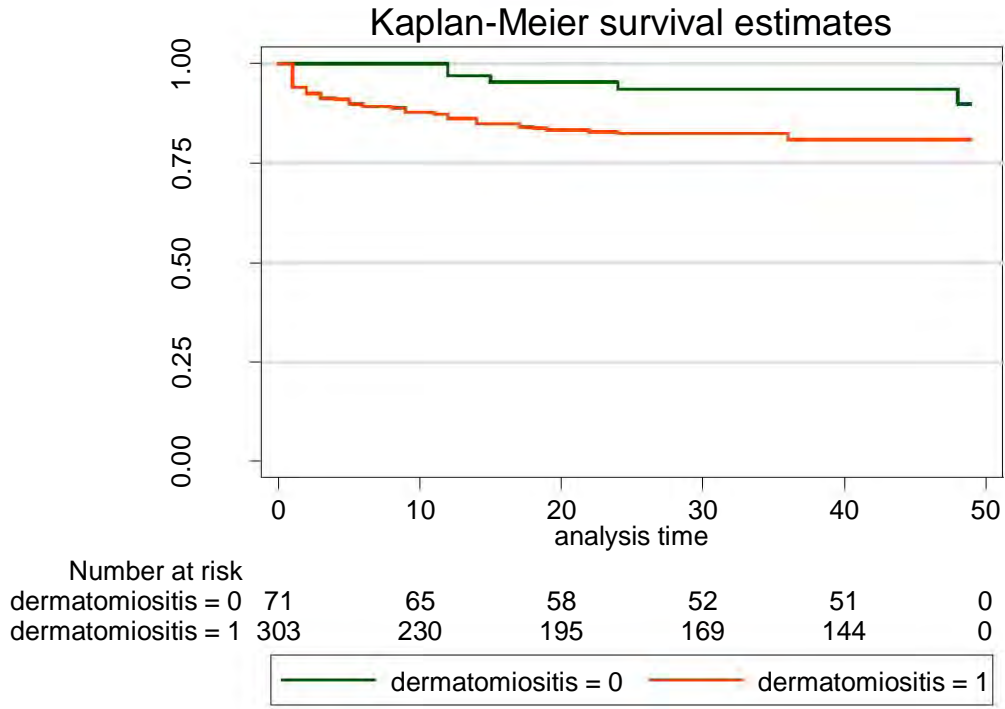
Los resultados se expresan en mediana (intervalo intercuartil) o en frecuencias y porcentajes n(%) a menos que se indique lo contrario.

¥ Debido a que son variables dinámicas y que dependen del tiempo de seguimiento, no se analizaron con el método de riesgos proporcionales de Cox.

GRÁFICA 1: ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. SEGUIMIENTO DE PM Y DM A 27 AÑOS



GRÁFICA 2: ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. SEGUIMIENTO DE PM Y DM A 48 MESES



Referencias

- (1) Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362(9388):971-82.
- (2) Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(5):617-24.
- (3) Chinoy H, Lamb JA, Ollier WE, Cooper RG. Recent advances in the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(3):216.
- (4) Estruch R, Grau JM, Fernandez-Sola J, Casademont J, Monforte R, Urbano-Marquez A. Microvascular changes in skeletal muscle in idiopathic inflammatory myopathy. *Hum Pathol* 1992; 23(8):888-95.
- (5) Dalakas MC. Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr Opin Neurol* 2011; 24(5):457-62.
- (6) Dalakas MC. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse Med* 2011; 40(4 Pt 2):e237-e247.
- (7) Greenberg SA. Dermatomyositis and type 1 interferons. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(3):198-203.
- (8) Greenberg SA. Type 1 interferons and myositis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 Suppl 1:S4.
- (9) Greenberg SA. Inflammatory myopathies: disease mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2009; 22(5):516-23.
- (10) Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(10):1060-8.
- (11) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(8):403-7.
- (12) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(7):344-7.
- (13) Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(4):231-49.
- (14) Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, O'Hanlon TP, Jara LJ, Samayoa EA et al. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(7):1885-93.

- (15) Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(5):337-45.
- (16) Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4):597-613.
- (17) Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis: a review. *J Invest Dermatol* 1993; 100(1):124S-7S.
- (18) Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(6 Pt 1):959-66.
- (19) Ringel RA, Brick JE, Brick JF, Gutmann L, Riggs JE. Muscle involvement in the scleroderma syndromes. *Arch Intern Med* 1990; 150(12):2550-2.
- (20) Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326(6):363-7.
- (21) Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001; 134(12):1087-95.
- (22) Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357(9250):96-100.
- (23) Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37(3):226-42.
- (24) Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 92(3):365-9.
- (25) Schnabel A, Hellmich B, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7(2):99-105.
- (26) Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(3):386-9.
- (27) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329(27):1993-2000.
- (28) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; 291(19):2367-75.

- (29) Miller J, Walsh Y, Saminaden S, Lecky B.F., Winer JB. Randomised double blind control trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci* 2002; 199 (suppl 1):S53.
- (30) Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998; 41(3):392-9.
- (31) Oddis CV. Clinical trials review: idiopathic inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(3):193-5.
- (32) Oddis CV. Idiopathic inflammatory myopathies: a treatment update. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5(6):431-6.
- (33) Rose AL, Walton JN. Polymyositis: a survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis. *Brain* 1966; 89(4):747-68.
- (34) Convery FR, Minter MA, Amiel D, Connett KL. Polyarticular disability: a functional assessment. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58(11):494-9.
- (35) Mahoney FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* 1965; 14:61-5.
- (36) So MW, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2011; 38(11):2432-5.
- (37) Saketkoo LA, Ascherman DP, Cottin V, Christopher-Stine L, Danoff SK, Oddis CV. Interstitial Lung Disease in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Curr Rheumatol Rev* 2010; 6(2):108-19.
- (38) Sultan SM. Clinical assessment in adult onset idiopathic inflammatory myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(6):668-72.
- (39) Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2):234-9.
- (40) Bronner IM, van der Meulen MF, de VM, Kalmijn S, Van Venrooij WJ, Voskuyl AE et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(11):1456-61.
- (41) Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, See LC, Shen YM, Chang HC et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol* 2011; 30(12):1595-601.
- (42) Medsger TA, Jr., Dawson WN, Jr., Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* 1970; 48(6):715-23.
- (43) Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F. Miopatias inflamatorias en México. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1999; 44(4):153-8.

- (44) Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998; 25(7):1336-43.
- (45) Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum* 1981; 24(1):45-8.
- (46) Oddis CV. Clinical trials review: idiopathic inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(3):193-5.
- (47) Oddis CV. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(6):492-7.
- (48) Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992; 326(21):1380-4.
- (49) Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29(2):95-102.
- (50) Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15(3):168-78.
- (51) Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(12):857-61.
- (52) Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(1):35-42.
- (53) Rios G. Retrospective review of the clinical manifestations and outcomes in Puerto Ricans with idiopathic inflammatory myopathies. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(3):153-6.
- (54) Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11):3439-47.
- (55) Schiopu E, Phillips K, Macdonald PM, Crofford LJ, Somers EC. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(1):R22.