



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA DEL
TRATAMIENTO COMBINADO Y LA MONOTERAPIA CON
INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES CON MIOPATÍA
INFLAMATORIA IDIOPÁTICA EN EL HOSPITAL GENERAL
DE MÉXICO.**

TÉSIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. CITLALLYC JOSEFINA GÓMEZ RUIZ

ASESORES:

DR. RUBÉN BURGOS VARGAS

DR. GABRIEL MEDRANO RAMÍREZ

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2013



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA



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.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. RUBEN BURGOS VARGAS

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

DRA. LETICIA LINO PÉREZ

INDICE

	PÁGINA
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	2
III. JUSTIFICACIÓN.....	12
IV. OBJETIVOS.....	13
V. HIPÓTESIS.....	14
VI. METODOLOGÍA.....	15
VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
VIII. RECURSOS.....	21
IX. RESULTADOS.....	22
X. DISCUSIÓN.....	31
XI. CONCLUSIONES.....	33
XII. ANEXOS.....	34
XIII. REFERENCIAS.....	38

Comparación de la respuesta terapéutica del tratamiento combinado y la monoterapia con inmunosupresores en pacientes con Miopatía Inflamatoria Idiopática en el Hospital General de México.

Introducción: Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas de etiología autoinmune caracterizadas por debilidad muscular progresiva e inflamación muscular. Existe escasa literatura en población latinoamericana, sobre la caracterización de los pacientes con MII de las miopatía inflamatorias su tratamiento y sus desenlaces.

Objetivo: Identificar utilidad y toxicidad de la terapia combinada metotrexate mas algún otro inmunosupresor en el tratamiento de las miopatías inflamatorias. Secundarios: Conocer características de la población con MII en el Hospital General de México.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo. Se revisaron expedientes de pacientes con MII del servicio de Reumatología del Hospital General de México de enero del 2000 a mayo del 2013 y se documentó actividad, desenlaces y características generales del primer año de seguimiento. El desenlace primario fue evaluar mejoría, remisión, recaída y efecto adversos en los pacientes con MII y comparar la respuesta en monoterapia contra terapia combinada. Los desenlaces secundarios fueron las características generales de la población con miopatía y factores asociados a desenlace. Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a las variables y se compararon mediante χ^2 y análisis de correlación.

Resultados: Se revisaron los expedientes de 150 pacientes de los

cuales se incluyeron 60. Al momento de diagnóstico la media de edad fue 41 ± 13 años, 48.3% eran mujeres y en su mayoría tenían diagnóstico de dermatomiositis idiopática (63.3%), 5% tenían una neoplasia asociada y 53% presentaban actividad grave en la primera visita. No se encontró diferencias significativas en los desenlaces de remisión, mejoría, recaída y efecto adverso entre los dos grupos de terapia. Tampoco hubo diferencia entre la dosis máxima, tiempo de uso, y dosis acumulada de glucocorticoide. Sin embargo de los pacientes que iniciaron con monoterapia 31.7% tuvo que cambiar a terapia combinada en el primer año de tratamiento y la principal causa de cambio fue falla a tratamiento. La terapia combinada más utilizada fue metotrexate más antimalárico (n 21= 35%).

Conclusión: En base a este estudio es mayor la frecuencia de dermatomiositis en nuestra población; la mayoría de los pacientes con miopatía responden a tratamiento pero el índice de recaída es alto. No se encontró diferencias significativas en mejoría, remisión, recaída y efecto adverso entre la terapia con un inmunosupresor y la terapia combinada, aunque un porcentaje importante cambia de monoterapia a terapia combinada en el primer año debido a falla al tratamiento.

Palabras Clave:

Miopatías Inflamatorias Idiopáticas, Tratamiento, Respuesta, Toxicidad

Comparación de la respuesta terapéutica del tratamiento combinado y la monoterapia con inmunosupresores en pacientes con Miopatía Inflamatoria Idiopática en el Hospital General de México.

INTRODUCCIÓN:

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas con una etiología autoinmune caracterizadas por debilidad muscular progresiva, disminución de la resistencia e inflamación muscular¹. En base a las diferentes características clínicas e histopatológicas se han definido 3 principales subclases: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis por cuerpos de inclusión (IBM). Su etiología es multifactorial y los mecanismos fisiopatológicos aún no se han definido. El diagnóstico se basa en los criterios de clasificación de Bohan y Peter⁽²⁾ que aunque hoy en día pareciesen obsoletos continúan siendo la base del diagnóstico, se han generado nuevos criterios más específicos que incluyen nuevos auxiliares diagnósticos como anticuerpos y resonancia magnética nuclear (Tabla 1 y 3). Por otra parte, las miopatías inflamatorias pueden ser divididas en subgrupos (Tabla 2 y 4).

Tabla 1. Criterios de Clasificación de Bohan y Peter

-
1. Debilidad muscular proximal
 2. Biopsia muscular positiva
 3. Niveles enzimáticos elevados en suero (CK, TGO, TGP, DHL, Aldolasa)
 4. Patrón miopático en electromiografía (EMG)
 5. Lesiones dérmicas características de DM

DM se define por la presencia de 3 criterios del 1 al 4 además del criterio 5. DM probable cuando se tienen dos criterios más el criterio 5; y posible DM cuando se tiene un criterio del 1 al 4 más el criterio 5. PM definitiva son 4 criterios del 1 al 4; DM probable con 3 criterios del 1 al 4; y PM potencial si 2 criterios del 1 al 4 están presentes. Sensibilidad 74 -100%

Tabla 2. Clasificación clínico-patológica de las miopatías inflamatorias

I	PM en adultos
II	DM en adultos
III	Asociado a Neoplasia
IV	PM/DM juvenil
V	PM/DM Sobreposición ETC
VI	Miositis por cuerpos de inclusión
VII	Otras miositis

Tabla 3. Diferentes criterios diagnósticos para miopatías inflamatorias

Criterios Tanimoto

1. Debilidad muscular proximal simétrica
2. Elevación de enzimas musculares
3. EMG anormal
4. Anomalías biopsia muscular
5. Lesiones dérmicas características de DM
6. Dolor muscular
7. Anti-Jo1

Diagnóstico: cualquiera de los cuatro primeros criterios y la RM sustituye criterio 1 y 2, para polimiositis; se requieren cuatro criterios y dermatomiositis: cuatro criterios mas exantema.

EMG: electromiografía; DM: dermatomiositis; RM: resonancia magnética.

Criterios de Targoff

1. Debilidad muscular proximal
2. Elevación de enzimas musculares
3. EMG anormal
4. Anomalías biopsia muscular
5. Rash cutáneo típico DM
6. Un Ac específico de miositis
7. RNM, sustituye criterio 1 o 2
8. Artralgia o artritis no destructiva
9. Signos inflamatorios sistémicos

Posible: 2 criterios, Probable: 3 criterios, Definida: 4 criterios, Los pacientes que presenten el criterio 6 serán clasificados como DM, Pacientes con biopsia compatible con miositis por cuerpos de inclusión serán clasificados como MCI, La presencia por RM muscular de cambios compatibles con inflamación muscular, puede sustituir a cualquiera de los criterios 1 o 2.

Epidemiológicamente existe escasa información acerca de las miopatías inflamatorias, la mayoría de la información proviene de estudios en población anglosajona; El promedio de incidencia anual, varía de 2.18×10^{-6} a 7.7×10^{-6} , y la prevalencia estimada es de 4-10/100,000 habitantes.^(25,26)

En México no existe información acerca de características epidemiológicas de esta enfermedad en nuestra población; únicamente el estudio realizado por Shamim y colaboradores⁽²⁷⁾ que en referencia al grupo de mestizos mesoamericanos mostraba mayor frecuencia de Dermatomiositis en comparación con la población caucásica, resultado que puede deberse a la mayor cercanía a la línea del ecuador y mayor exposición a la radiación ultravioleta. En cuanto a género existe mayor prevalencia en mujeres: 3.3 a 1 en población mestiza versus 2.1-1 en caucásica, en edad de establecimiento en mestizos tenía una media de 39.7 años versus 41.4 años en caucásicos.⁽²⁷⁾

En cuanto a neoplasia asociada, lo reportado en la literatura internacional la frecuencia varía de 4 a 42%, y en el 74% de estas el diagnóstico ocurre al mismo tiempo o después del diagnóstico de miopatía.⁽²⁵⁾

En cuanto al tratamiento el objetivo primario es detener la inflamación muscular y mejorar la función física, aumentar la fuerza muscular, el tratamiento de las manifestaciones sistémicas, la prevención de secuelas y la mejoría de la calidad de vida.⁽³⁻⁶⁾

Hoy en día la base del tratamiento continúan siendo los glucocorticoides (prednisona y metilprednisolona) a altas dosis ($0.5-3 \text{ mg/kg/día}$) por 3 a 4 semanas y su posterior reducción lenta. Aunque es cierto que antes del uso de glucocorticoides el pronóstico de las MII era muy malo con una mortalidad del 50 al 60%, hoy en día la morbimortalidad continúa siendo alta.

Actualmente las indicaciones del tratamiento inmunosupresor son:

- Si después de 2 meses de tratamiento glucocorticoide, la fuerza muscular no aumenta.

- Para disminuir la dosis de esteroide a la cantidad más pequeña y efectiva “ahorrador de esteroide”.
- Si las condiciones generales del paciente se deterioran rápidamente.
- En caso de disfagia severa, falla de la musculatura respiratoria e involucro extramuscular.

En este caso los fármacos de segunda línea más utilizados son: metotrexate, azatioprina, mofetil micofenolato, y ciclosporina.

Debido a su baja prevalencia 11/100000 es difícil su estudio y son muy pocos los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y los que existen tienen un número limitado de pacientes.¹³

El tratamiento se basa más en experiencia que evidencia como lo vemos en las siguientes tablas:

Tabla 5. Publicaciones relacionadas al tratamiento de las Miopatías Inflammatorias

Fármaco	No. Total de Artículos	Ensayos Clínicos	Estudios Comparativos	Reportes de Caso	Revisión Sistemática	Artículos de Revisión
Metotrexate	173	10 ensayos clínicos 4 aleatorizados controlados	15	94	7	40
Azatioprina	142	8 ensayos clínicos 3 aleatorizados controlados 2 controlados	10	85	5	29
Ciclofosfamida	99	6 ensayos clínicos 1 aleatorizado controlado	4	63	1	24
Ciclosporina	97	6 ensayos clínicos 1 aleatorizado controlado	7	63	3	17
Hidroxicloroquina o Cloroquina	15	-	2	13	-	-
Mofetil Micofenolato	25	2 ensayos clínicos	5	12	-	6
Leflunomida	3	-	-	3	-	-
Clorambucil	11	-	-	6	-	5
Tacrolimus	25	1	2	18	-	4

**Búsqueda en Pubmed 1970-2012*

Tabla 6. Evidencia en tratamiento de MII

Tratamiento para PM/DM	Nivel de evidencia *	
Prednisona oral dosis 1mg/kg/d	Ia	<ul style="list-style-type: none"> • Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and Dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors. J Rheumatol 2001;28:2230-7 • Matsubara S, et al. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1008.
Metotrexate	Ia	<ul style="list-style-type: none"> • Arnett FC, Whelton JC, Zizic TM, Stevens MB. Methotrexate therapy in polymyositis. Ann Rheum Dis. 1973 Nov;32(6):536-46. • Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, Parker S, Tran D, Tyrrell PN, Cameron B, Spiegel L, Schneider R, Laxer RM, Silverman ED, Feldman BM. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. Arthritis Rheum Vol. 52, No. 11, November 2005, pp 3570–3578 • Miller J, Walsh Y, Saminaden S, Lecky BRF, Winer JB. Randomised double blind controlled 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.
Azatioprina	Ib	<ul style="list-style-type: none"> • Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term follow up. Arthritis Rheum 1981;24:45–8.
Ciclosporina	Ib	<ul style="list-style-type: none"> • Vencovský J, Jarosová K, Macháček S, Studýnkov. J, Kafková J, Bartůnková J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. Scand J Rheumatol 2000;29:95–102.
Ciclofosfamida	IIb	<ul style="list-style-type: none"> • Cronin ME, Miller FW, Hicks JE, DalakasM, Plotz PH. The failure of intravenous cyclophosphamide therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathy. J Rheumatol 1989;16:1225–8.
Clorambucil	III	<ul style="list-style-type: none"> • Sinoway PA, Callen JP. Chlorambucil. An effective corticosteroid-sparing agent for patients with recalcitrant dermatomyositis. Arthritis Rheum 1993;36:319–24.
Mofetil	IIa	

Micofenolato		
Rituximab	IV	
Biológicos anti-TNF α	IV	
Dosis altas de Inmunoglobulina IV	IV	
Combinado	Ila	<ul style="list-style-type: none"> 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;41:392-9.

Se ha observado que el retraso del inicio del tratamiento se relaciona con mal pronóstico y que la rehabilitación física es parte del tratamiento siendo importante para el mantenimiento de la remisión a largo plazo⁸. Otros factores de mal pronóstico se mencionan a continuación⁽⁷⁻¹¹⁾:

Predictores de mal pronóstico y causas de muerte prematura
<i>Características Generales al momento de la presentación:</i>
• Sexo: Masculino
• Edad: Mayor
• Disfagia
• Hipoventilación
• Enfermedad pulmonar intersticial
• Niveles bajos de CPK
• Asociación con neoplasia
• Retardo en el diagnóstico o tratamiento
• Presencia de anticuerpos antisintetasa, anti-SRP y anti-155/140
<i>Causas principales de muerte prematura</i>
• Infección
• Cáncer
• Enfermedad Cardiovascular
• Enfermedad pulmonar intersticial

El pronóstico en los pacientes con MII es el siguiente: En adultos, la respuesta es mejor en los pacientes con síndrome antisintetasa y peor en los pacientes con MCI.

Después de un seguimiento medio de 5 años, el 20% está en remisión sin tratamiento, el 80% sigue un curso policíclico, el 20% sobrelleva una evolución crónica y el 66% tiene una incapacidad evidente. Los pacientes con PM-DM tienen peor calidad de vida que la población general, aunque no encuentran diferencias entre los distintos subgrupos clínicos, serológicos o histopatológicos. Sólo un 17,5% de los pacientes tiene una capacidad funcional normal y el 12,5% está muy incapacitado. El 70% presenta una incapacidad leve o moderada. La mortalidad es 3 veces mayor en los pacientes con PM-DM que en la población general. La supervivencia a los 5 años es del 75% en la PM y el 63% en la DM. A los 10 años la supervivencia es del 55 y el 53%, respectivamente. Las principales causas de muerte son las neoplasias y las complicaciones cardiopulmonares.²¹⁻²⁴

- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En las MII los glucocorticoides siguen siendo el tratamiento de elección inicial y en muchos pacientes es necesario el uso prolongado de altas dosis para controlar la enfermedad, con múltiples complicaciones.

Alrededor de un tercio de los pacientes no responderán o responderán pobremente al tratamiento con un inmunosupresor, permaneciendo significativamente incapacitados.

Esto ha hecho frecuente la necesidad de tratamiento adicional con inmunosupresores combinados para mejorar la respuesta y disminuir los efectos adversos a esteroide pero no existe información acerca de su beneficio y/o toxicidad.

- **JUSTIFICACIÓN.**

Existe escasa información en la población mexicana (sólo un artículo) acerca de las características epidemiológicas y demográficas de las miopatía inflamatorias.

Se ha visto el 50 a 60% de los pacientes con MII responden parcialmente al tratamiento y sólo un 20 a 30% presentan remisión, recayendo el 65% y más del 50% presenta efectos adversos serios por el uso de glucocorticoides. Existe muy poca literatura acerca de la efectividad y toxicidad de la terapia múltiple con inmunosupresores en el tratamiento de las MII.

- **OBJETIVOS.**

Primarios:

- ✓ Identificar la utilidad de la terapia combinada: metotrexate mas algún otro inmunosupresor en el tratamiento de las miopatías inflamatorias.

Secundarios:

- ✓ Identificar la toxicidad de la monoterapia y la terapia combinada en las MII
- ✓ Conocer características de las MII en el Hospital General de México.

- **HIPÓTESIS.**

No requiere debido a que es un estudio descriptivo pero como Hipótesis de trabajo se utilizó la siguiente:

La terapia combinada con inmunosupresores es mejor que la monoterapia en el tratamiento de las MII y las características generales de nuestros pacientes difieren con las de la población reportada.

- **MATERIAL Y MÉTODOS.**

- **Diseño de estudio:**

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

- **Población:**

Se utilizaron expedientes de pacientes con el diagnóstico de miopatías inflamatorias en base a las libretas de citas del año 2000 al 2012.

- **Criterios**

-Inclusión:

Todos los pacientes con diagnóstico de Miopatía Inflamatoria Idiopática del servicio de Reumatología del Hospital General de México con los que se cuente expediente del año 2000 al 2013.

-Exclusión:

Pacientes con sobre posición de otra enfermedad reumatológica.

- Eliminación:

Pacientes con los que no se cuente expediente o éste se encuentre incompleto.

Pacientes con diagnóstico erróneo.

○ **Procedimiento**

- Se revisó expedientes activos de pacientes con Miopatía Inflamatoria Idiopática del servicio de Reumatología del Hospital General de México.

- Se identificaron datos demográficos y características de presentación y diagnóstico de la enfermedad.

- Se registró estado de la actividad del paciente (clínica y laboratorio) de acuerdo a cada visita (visita inicial, a los 3 meses, a los 6 meses y a los 12 meses).

- Se identificó tipos de tratamiento, indicación y motivos de ajuste o cambio, evaluando desenlace y complicaciones.

- Se evaluaron factores que pudieran estar asociados a los desenlaces.

○ **Variables de desenlace: (definición de variables)**

Debilidad muscular: Reducción de la fuerza de uno o mas músculos. Disminución de fuerza que se percibe desde el inicio del movimiento. Si la debilidad es de origen muscular y debida a miopatía, se trata de una debilidad proximal en cintura escapular o pelviana, de forma simétrica, lo que provoca dificultad para subir escaleras, levantarse de una silla o peinarse.

Escala MRC (Medical Research Council)

- 5 -Músculo se contrae contra resistencia
- 4 -Fuerza disminuida pero es capaz de vencer resistencia.
- 3 -Fuerza reducida, solo capaz de vencer gravedad.
- 2 -Solo moviliza musculatura si se elimina fuerza de gravedad.
- 1 -Solo se percibe contractura muscular sin movimiento.
- 0 -Sin movimiento.

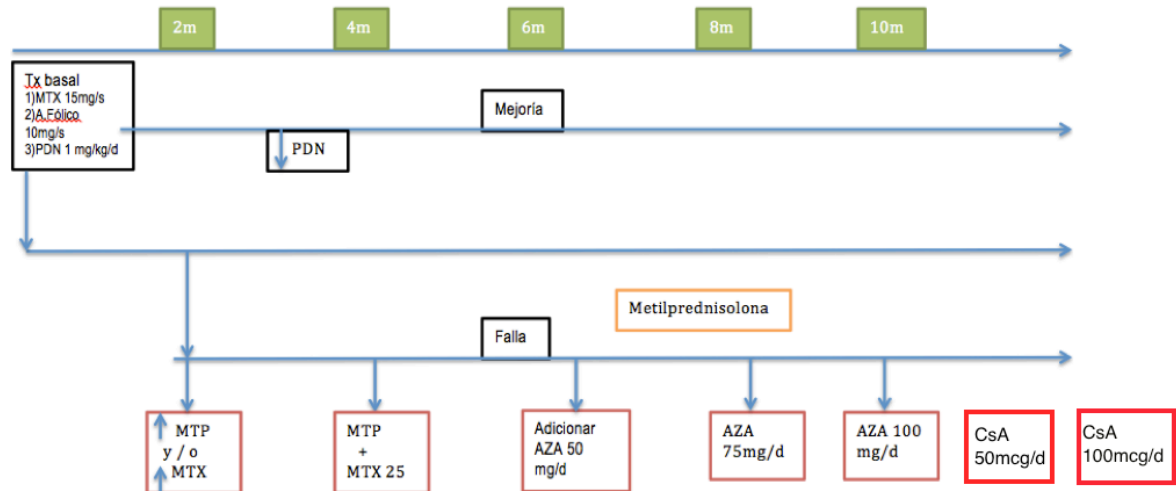
Enzimas Musculares: Las enzimas presentes en el músculo en mayor cantidad son la CPK y la aldolasa. Ambas se elevan en sangre en enfermedades musculares debido a la destrucción muscular y a la alteración en la permeabilidad de la membrana. La CPK tiene tres isoenzimas, de las cuales la CK-MM es la característica del músculo (CKMB del miocardio, CKBB sistema nervioso central). Además también contiene otras enzimas no específicas, como transaminasas y LDH. Cuando hay una gran destrucción muscular, puede aparecer aumento de la mioglobina en sangre.

Manifestaciones cutáneas: Erupción eritematoviolácea, en párpados superiores especialmente, en varias ocasiones asociada a edema (erupción en heliotropo).

Signo de Gottron. Maculopápulas eritematoescamosas o atróficas localizadas en dorso de IFD, IFP, MCF, región anterior de rodillas, superficie de extensión de codos y maléolos. Lesiones eritematosas o eritematoescamosas localizadas en borde de implantación de cuero cabelludo, en la frente, dorso de nariz, regiones malares (tipo alas de mariposa), cuello, extremidades, dorso (tipo chal), y región anterior de tórax adopta la forma de V como el escote, por estar en zona expuesta. En general, las lesiones son fotosensibles. Lesiones inespecíficas:

eritema periungueal, hiperqueratosis palmar, telangiectasias, úlceras bucales, alopecia, paniculitis y calcificaciones subcutáneas como signo tardío.

Definición de tratamiento:



Efectos secundarios: Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas, adjudicados a la terapia inmunosupresora.

Remisión: Pacientes con normalización de enzimas musculares y recuperación de la fuerza muscular en al menos un grado o más de la escala MRC, en cualquier momento del tratamiento

Mejoría: En base a lo validado por el grupo IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group) utilizaremos los siguientes dominios:

Dominio	Medida de evaluación
Actividad global	Escala adjetiva de enfermedad evaluada por el médico: Likert 0 inactiva, 1 actividad leve, 2 actividad moderada, actividad severa.
Fuerza muscular	Escala MRC que incluya músculos proximales, distales y axiales: Mejoría >15% (Escala MRC: mejoría de un grado o más, remisión es fuerza normal)
Laboratorio	Por lo menos dos enzimas musculares: Mejoría en $\geq 25\%$ sin que empeore fuerza muscular.

Así también se realizará DAS para miopatía (aunque no se encuentra validado en adultos, se observará su comportamiento comparado con los dominios del IMACS)

Daño: Cualquier daño por la enfermedad y/o tratamiento para evaluar cronicidad.

Enfermedad refractaria: Falla al inducir remisión con tratamiento a base de esteroide y/o MII que no mejora con al menos un tratamiento inmunosupresor de segunda línea después de 3 meses.

Recaída: Pacientes con una respuesta favorable inicial al tratamiento que presentaran una nueva elevación de enzimas musculares y/o disminución de la fuerza muscular.

○ **ANÁLISIS DE DATOS**

Se utilizó estadística descriptiva, se hicieron medias y desviaciones estándar para variables con distribución normal y medianas y rangos intercuartiles para variables con distribución anormal; frecuencias y porcentajes para variables normales y categóricas.

Para la estadística bivariada se utilizó t de student para variables con distribución normal, U de Mann Whitney para variables con distribución anormal, χ^2 para variables dicotómicas y prueba exacta de Fisher para aquellas variables con un número bajo.

Así también se realizó correlación de Spearman para desenlaces y para comparación de DAS con el resto de los desenlaces.

. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSSStatic 21.0.

- **Recursos**

Humanos: Participaron en ello los investigadores y coinvestigadores, el personal médico encargados de la atención de los pacientes que acuden al servicio de Reumatología del Hospital General de México.

Materiales: Los exámenes de laboratorio son los usuales en este tipo de pacientes.

Económicos: No se requiere financiamiento adicional al convencional utilizado para el cribado de los pacientes que acuden a Perfil de Salud.

Implicaciones Éticas: Nos adecuamos a la normatividad de la legislación mexicana vigente con respecto al desarrollo de estudios clínicos, teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki y demás códigos de Investigación vigentes.

Consentimiento Informado: Debido a que es un estudio descriptivo y se utilizaron los expedientes clínicos, no es necesario.

○ **RESULTADOS**

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se revisaron los expedientes de 150 pacientes de los cuales se incluyeron 60 (debido a que el resto no tenía información completa o no cumplían criterios).

Al momento de diagnóstico la media de edad fue 41 ± 13 años, 48.3% eran mujeres y en su mayoría tenían diagnóstico de dermatomiositis idiopática (63.3%), 5% tenían una neoplasia asociada (total 3 pacientes: 1 cáncer de tiroides, 1 teratoma ovárico y 1 linfoma) y presentaban actividad grave en la primera visita (53%). La TABLA 7 resume las características relevantes de los pacientes.

Tabla 7. Características Iniciales y Demográficas		
Sexo	Femenino n(%)	41(68.3%)
Edad media (DE)		41 (13)
Peso inicial media (DE)		60.3(11.5)
Diagnóstico n(%)	polimiositis idiopática	14(23.3%)
	dermatomiositis idiopática	38(63.3%)
	PM o DM asociada a neoplasia	3(5.0%)
	DM juvenil	2(3.3%)
	DM amiofática	3(5.0%)
Número de criterios Bohan y Peter mediana (min,máx.)		4 (1,5)
Número de criterios Tanimoto mediana (min,máx.)		5 (3,8)
Comorbilidades n(%)		14 (23.3%)
DAS miopatía valoración inicial mediana (min,máx.)		9 (18,0)
Evaluación del médico al inicio		
n (%)	inactivo	5 (8.3%)
	actividad leve	7 (11.7%)
	actividad moderada	16 (26.7%)
	actividad grave	32 (53.3%)
Retraso en el diagnóstico, días, mediana (min-máx)		151 (28-2952)

Se comparó la prevalencia de diagnóstico definitivo de acuerdo a los criterios de Bohan y Peter y los criterios de Tanimoto, encontrando diagnóstico definitivo en el 53.3% (n=32) comparado con los criterios de Tanimoto en el que hubo diagnóstico definitivo en el 91.7% (n=55).

PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El síntoma inicial más frecuente fue muscular y cutáneo en el 53.3% de los pacientes.

Los síntomas más frecuentes durante el primer año de enfermedad fueron: 96.7% debilidad en cintura escapular y pélvica, 66% eritema en heliotropo, 65% Gottron, 58.3% eritema en v del escote. En 50% de los pacientes hubo manifestaciones articulares, 38.3% tuvo artritis más frecuente poliarticular (60.8%); 25% tuvo manifestaciones pulmonares y 1 paciente manifestación cardiaca.

En la TABLA 8. Se presenta información completa sobre la presentación clínica de la enfermedad.

En cuanto a alteraciones de laboratorio el promedio de creatinincinasa (CPK) en la valoración inicial fue de 3691 ± 5070 mg/dL, de deshidrogenasa láctica (DHL) 932 ± 929 mg/dL, de aspartato aminotransferasa (TGO) 133.8 ± 130 mg/dL, y de alanina aminotransferasa (TGO) 237.3 ± 301 mg/dL.

Se encontró leucocitosis en 13 pacientes (22%), linfopenia en 24 (40.7%), anemia en 12 (20.3%), trombocitopenia en 5 (8.5%), trombocitosis en 8 (13.6%) y velocidad de sedimentación globular elevada en 24 (49%).

Tabla 8. Presentación clínica de la enfermedad N(%)		
Primer síntoma:		
	muscular	32 (53.3)
	cutáneo	32 (53.3)
	articular	17(28.3)
	pulmonar	3(5.0)
Debilidad en:		
	cintura escapular	58(96.7)
	cintura pélvica	58(96.7)
	flexores de cuello	54(90.0)
	tronco	37 (61.7)
Disfagia		21 (36.7)
Atrofia		12 (20.0)
Mialgia		32 (53.3)
Heliotropo		40 (66.7)
Gottron		39 (65.0)
“V” del escote		35 (58.3)
Signo de chal		28 (46.7)
Holster		8 (13.3)
Fotosensibilidad		26 (43.3)
Manos de mecánico		6 (10.0)
Vasculitis		7 (11.7)
Raynaud		7 (11.7)
Calcinosis		6 (10.0)
Artritis		23 (38.3)
	poliarticular	14 (60.8)
	oligoarticular	9 (39.2)
Artralgias		30 (50.0)
Disnea		15 (25.0)
Disfonia		7 (11.7)
Neumopatía intersticial		12 (20.0)
Miocarditis		1 (1.7)
Inflamación Sistémica		37 (38.3)

DESENLACES Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Durante el primer año de diagnóstico de la enfermedad, se logró remisión en 21 pacientes, en otros 21 se logró mejoría, 15 presentaron recaída y 3 fallecieron (1 por neoplasia y 2 por infección grave).(GRAFICO 1). El resto de los desenlaces se presenta en la TABLA 9.

Gráfico 1.

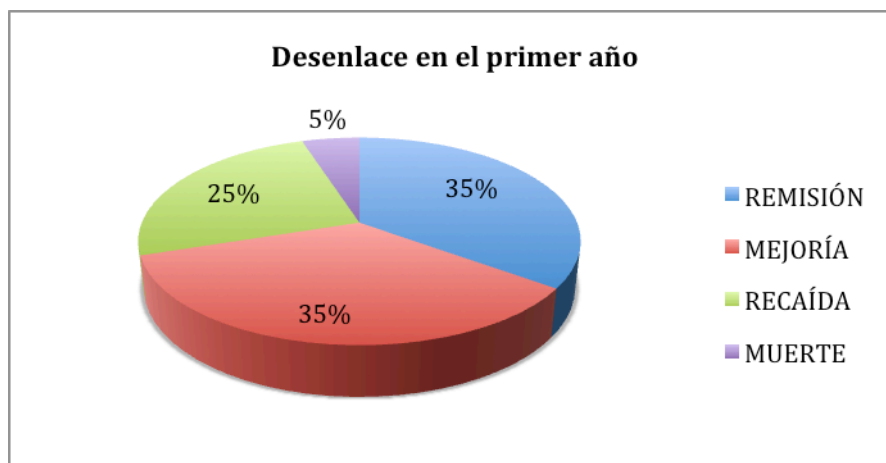


Tabla 9. Desenlaces a los 12 meses		n	%
Daño o secuela a los 12 meses		25	42.4
Curso clínico	persistente	10	16.7
	monocíclico	19	31.7
	policíclico	31	51.7
Hospitalización		30	50.0
Presencia de infección		17	28.3
Infección grave		10	16.7
Efecto adverso no infeccioso		38	63.3

En cuanto a la evolución clínica se presenta la valoración del DAS para miopatías inicial, a los 3, 6 y 12 meses en el gráfico 2 y la evolución de los parámetros de laboratorio en las mismas visitas en el gráfico 3.

Gráfico 2 Evolución clínica durante el primer año

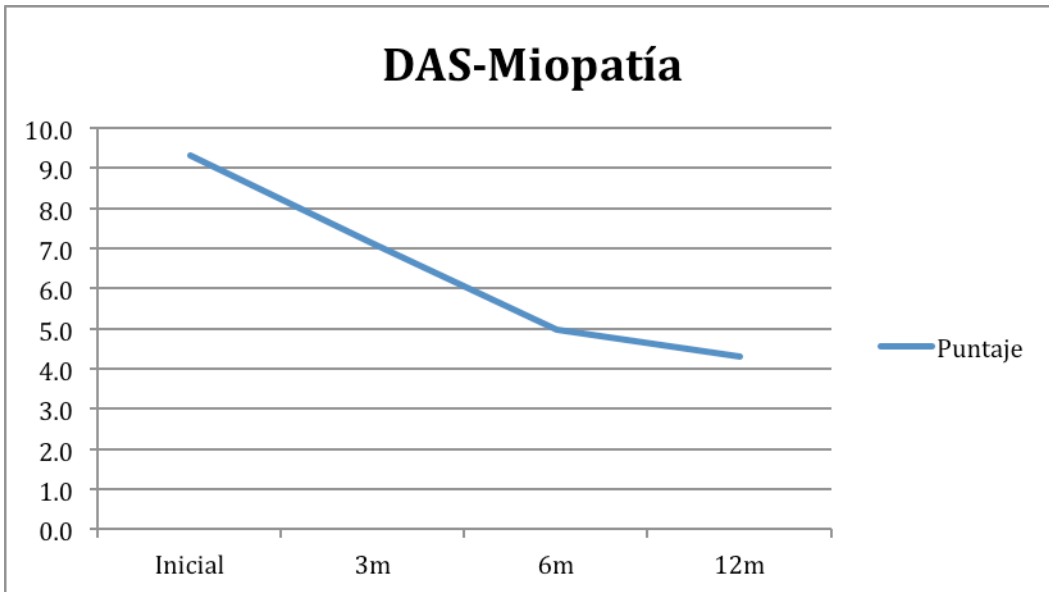
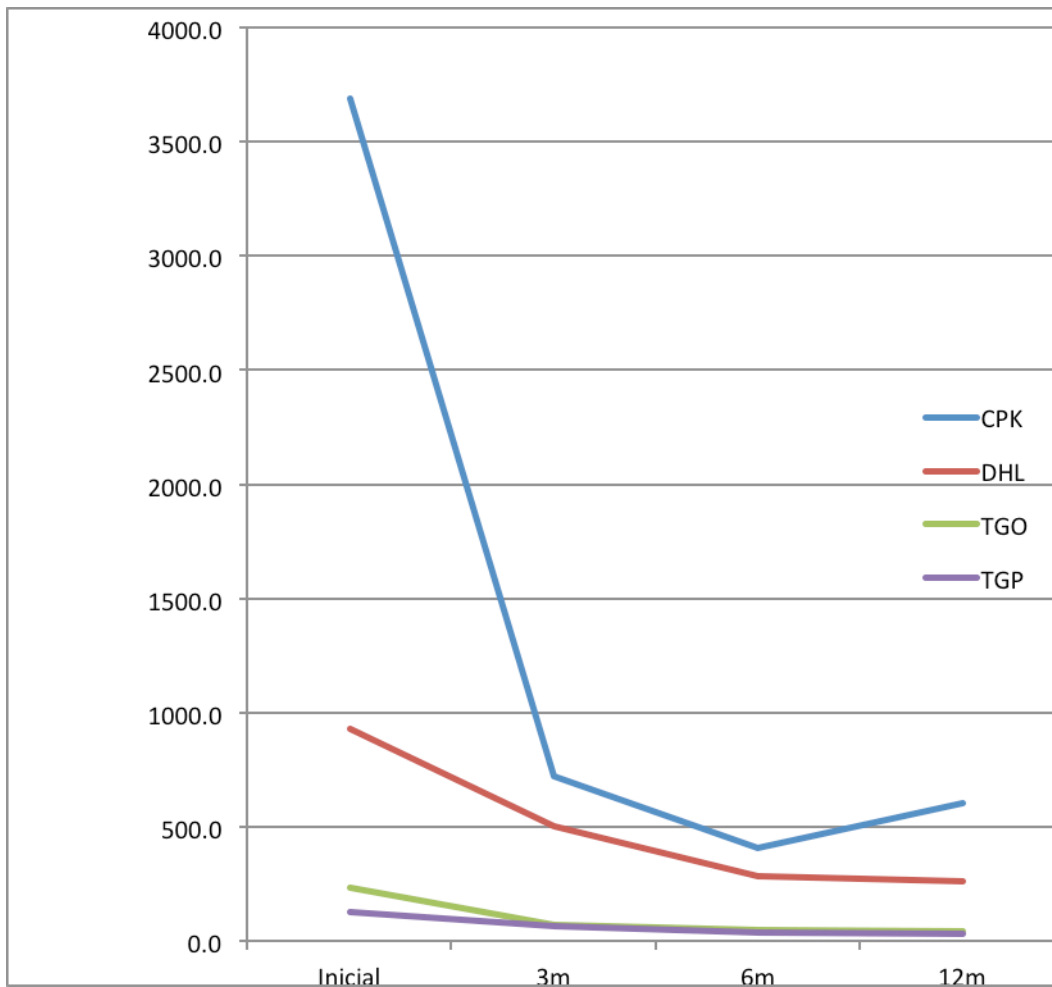


Gráfico 3. Evolución de las enzimas musculares durante el 1er año.



Debido a que el DAS para miopatías no se encuentra validado en adultos se realizaron correlaciones de los desenlaces validados por el grupo IMACS por visita.

Encontrando correlación significativa entre el DAS para miopatías con la evaluación del médico a los 3, 6 y 12 meses. (A los 3 meses $r=.569$ $p=0.000$, a los 6 meses $r=.421$ $p= 0.001$, y a los 12 meses $r=.597$ $p= 0.000$). La correlación a los 12 meses también fue significativa con el criterio de mejoría de fuerza muscular ($r=.374$ $p=0.004$) y con respuesta en base a CPK ($r=.358$ $p= 0.006$).

Se observó diferencia significativa entre el peso inicial y el peso al año (-5.53 (IC95% $-8.034, -3.02$) $p=0.000$) con una media al inicio de 60.2 ± 11.5 kg y al final de 65.7 ± 12.9 kg.

DESENLACES COMPARADOS ENTRE MONOTERAPIA Y TERAPIA COMBINADA

No se encontró diferencias significativas en los desenlaces (remisión, mejoría, recaída y efecto adverso) entre el grupo que inició con monoterapia y el grupo que inició con terapia combinada, no hubo diferencias significativas en cuanto a clase funcional, fuerza muscular, y niveles de CPK en valoración inicial. Tampoco hubo diferencia entre la dosis máxima de glucocorticoide, el tiempo de uso de glucocorticoide y la dosis acumulada de glucocorticoide. Sin embargo de los pacientes que iniciaron con monoterapia 31.7% tuvo que cambiar a terapia combinada en el primer año de tratamiento y la principal causa de cambio fue falla a tratamiento.

La terapia combinada más utilizada fue metotrexate más antimalárico ($n 21= 35\%$).

FACTORES ASOCIADOS A DESENLACES

La presencia de mejoría se asoció con mayor dosis de ciclosporina, ausencia de lesiones cutáneas, ausencia de gottron, linfocitos normales y ausencia de ANA's. Hubo tendencia en mejoría en pacientes en los que no hubo retraso en el diagnóstico, en ausencia de lesiones en v del escote y ausencia de fotosensibilidad.

En cuanto a remisión esta se asoció a mayor puntaje de DAS para miopatía en la valoración inicial, mayor debilidad en base a la MRC de cintura pélvica en valoración inicial y al género femenino y hubo tendencia en cuanto a mayor dosis de ciclofosfamida

En cuanto a recaída ésta se asoció a menor edad de inicio, DAS miopatía inicial menor, así como menor debilidad en base a la MRC de cintura escapular, cintura pélvica y flexores del cuello, se asoció con inicio cutáneo, y presencia de manos de mecánico.

El desenlace de muerte se asoció a una peor clase funcional al inicio (los 3 pacientes que fallecieron en el primer año, tenían clase funcional IV en la valoración inicial), a linfopenia y a mayor puntaje de DAS para miopatías en valoración inicial.

No se encontró asociación con algún desenlace y niveles de enzimas hepáticas (CPK, DHL, TGO y TGP) , la presencia de otra manifestación clínica no mencionada previamente, incluyendo extracutáneas y extramusculares (p.ej disfagia, miocarditis, neumopatía intersticial, raynaud, vasculitis, artritis), con otra alteración en la biometría hemática, ni con elevación de velocidad de sedimentación globular.

Los factores asociados a mejoría, remisión, recaída y muerte se resumen en la TABLA 10.

Tabla. 10 Factores asociados a desenlaces			
Mejoría	p*	Mejoría vs No mejoría	Razón de Momios (IC 95%)
Dosis máxima de Ciclosporina	0.025	66mg vs 0mg	
Presencia de Lesiones cutáneas	0.05	61.9% vs 84.6%	2.0 (IC95% 1.05-3.85)
Presencia de Gottron	0.038	47.6% vs 74.4%	2.0 (IC 95% 1.04-4.0)
Linfopenia	0.019	20% vs 51.3%	
Presencia de Ac. antinucleares	0.046	14.3 vs 38.5%	0.686 (IC 95% 0.49- 0.95)
Tiempo de retraso en diagnóstico	0.090	190±132 vs 406±765 días	
Presencia "V del escote"	0.066	42.9% vs 66.7%	
Fotosensibilidad	0.077	28.6% vs 51.3%	

* p estadísticamente significativa = <0.05

Remisión	p*	Remisión vs No Remisión	Razón de Momios (IC 95%)
DAS miopatía en valoración inicial	0.045	11.09±4.6 vs 8.39±5.0 pts	
Debilidad en base a MRC de cintura pélvica en valoración inicial	0.036	2.95±1.1 vs 3.6±1.0	
Género femenino	0.038	52.4% vs 47.6%	OR 0.51 (IC 95% 0.26- 0.98)
Dosis máxima de ciclofosfamida	0.0164	8.3±3.2 vs 2.5±2.3g	

* p estadísticamente significativa = <0.05

Recaída	p*	Recaída vs No recaída	Razón de Momios (IC 95%)
Edad	0.05	34.9±12 vs 42.6±12.5 años	
DASm inicial	0.05	7.3±4.4 vs 10.0±5.1 pts	
Debilidad en base a la MRC de: cintura escapular	0.006	4.13± 0.7 vs 3.27± 1.1	
Debilidad en cintura pélvica	0.000	4.27±0.7 vs 3.09±1.1	
Debilidad en Flexores del cuello	0.035	4.07 ±1.1 vs 3.31±1.2	
Primer síntoma cutáneo	0.017	80% vs 44.4%	1.4 (IC 95% 1.06-1.92),
Presencia manos de mecánico	0.003	33.3% vs 2.2%	0.22 (IC 95% 0.11-0.43)

* p estadísticamente significativa = <0.05

Muerte	p*	Defunción vs No defunción.	Razón de Momios (IC 95%)
Clase funcional al inicio	0.024	4 vs 2.6	
Linfocitos totales	0.012	600±360 vs 1606 ±1197 linfocitos totales	
DASm inicial	0.013	16.3±1.5 vs 8.9±4.9 pts	

* p estadísticamente significativa = <0.05

• DISCUSIÓN

Esta información describe información demográfica y factores asociados al tratamiento y pronóstico de las miopatías inflamatorias idiopáticas, escasa y en ocasiones nula en la literatura, acerca de la población latinoamericana, específicamente la población mexicana.

En nuestro hospital observamos mayor frecuencia de Dermatomiositis como lo demostrado por Shamim y colaboradores, al igual que en este estudio los síntomas más prevalentes son musculares y cutáneo pero a diferencia la prevalencia de manifestaciones extramusculares y extracutáneas varía como neumopatía intersticial, en nuestro estudio fue de 20% versus 12% en mestizos y 30% en caucásicos; Raynaud 11% en nuestra población versus 32% en mestizos y 44% en caucásicos.⁽²⁷⁾

En cuanto a la presencia de neoplasia la frecuencia en estudio fue del 5% comparada con el 0% reportado en mesoamericanos, 2% en coreanos y japoneses y 8% en caucásicos.⁽²⁷⁾

A pesar del bajo nivel socioeconómico de nuestros pacientes el nivel de respuesta es semejante al reportado en otros países: buena respuesta 70%.^(33, 34)

En cuanto a predictores de desenlace su búsqueda es crucial debido a la falta de información epidemiológica. En nuestro estudio encontramos que una edad más temprana se asocia a mayor recaída y a diferencia de lo reportado no encontramos asociación con mortalidad (asociada a mayor edad, mayores de 65 años y 45 años dependiendo cohorte⁽²⁸⁾) y remisión (asociada a menor edad⁽²⁹⁾) como se describe en los estudios hechos en población caucásica. En cuanto a género al igual que Bronner y colaboradores encontramos asociación entre masculino y peor desenlace⁽³⁰⁾. Al igual que Marie y colaboradores encontramos una tendencia entre un desenlace positivo (en nuestro caso mejoría, en el caso de Marie y colaboradores remisión) y menor retraso en el diagnóstico de la enfermedad⁽²⁹⁾. En cuanto a laboratorio lamentablemente no se cuenta por nivel socioeconómico con autoanticuerpos específicos de miopatías, pero en cuanto al resto se encontró asociación de linfopenia y presencia de anticuerpos antinucleares con mal pronóstico., como lo reportado en la literatura no hubo asociación entre algún desenlace y niveles de enzimas musculares^(29,31).

En cuanto a evaluación de desenlaces en este estudio también pudimos valorar la correlación significativa que existe entre un DAS para miopatías en adultos, basado en el DAS para miopatía inflamatoria juvenil, y la evaluación del médico, fuerza muscular y nivel de enzimas musculares (dominios establecidos por IMACS); se realizarán futuras investigaciones para validar este método clinimétrico.

En cuanto al tratamiento no encontramos diferencias en los desenlaces entre el tratamiento con monoterapia y terapia combinada ni en la decisión para el inicio de una de éstas, sólo tendencia a utilizar terapia combinada cuando el paciente presentaba falla a tratamiento inicial o alguna manifestación extramuscular y extracutánea. Esto puede deberse al poco tiempo de seguimiento, y a que la combinación más frecuente fue metotrexate más antimalárico, último indicado debido a manifestaciones cutáneas

Una de las observaciones que se realizaron durante la investigación, aunque no estadísticamente significativa, fue la tendencia de los pacientes que se complicaban, recaían o tenían un peor desenlace en el primer año, eran aquellos que al inicio tenían manifestaciones leves, por lo que se trataban con un inmunosupresor y a dosis bajas, lo cual pudiese predisponer a estos desenlaces. En futuras investigaciones se deberá tomar en cuenta evaluar tratamientos y desenlaces en base a dosis y combinaciones específicas.

- **CONCLUSIONES**

En base a este estudio es mayor la frecuencia de dermatomiositis en nuestra población; la mayoría de los pacientes con miopatía responden a tratamiento pero el índice de recaída es alto.

No se encontró diferencias significativas en mejoría, remisión, recaída y efecto adverso entre la terapia con un inmunosupresor y la terapia combinada, aunque un porcentaje elevado cambia de monoterapia a terapia combinada en el primer año debido a falla al tratamiento.

Un mejor desenlace al año puede asociarse a tratamiento más intensivo (mayor dosis de inmunosupresor) a ausencia de lesiones cutáneas, linfocitos normales y ausencia de ANA's en valoración inicial.

En cuanto a un peor desenlace puede asociarse a a menor edad de inicio, tratamiento inicial conservador (debido a DAS miopatía inicial menor, menor debilidad inicial en base a la MRC de cintura escapular, cintura pélvica y flexores del cuello).

• **ANEXOS**

Hoja de Recolección de datos.

Nombre:	Expediente:
Fecha Nacimiento.	Género:
Fecha y edad de inicio.	
Tiempo de evolución antes del diagnóstico:	Fecha de última visita
Diagnóstico:	Teléfono

Criterios Bohan y Peter:
<input type="checkbox"/> Debilidad proximal simétrica que progresa en semanas o meses.
<input type="checkbox"/> Biopsia muscular con evidencia de miopatía inflamatoria.
<input type="checkbox"/> Erupción cutánea característica de DM
<input type="checkbox"/> Electromiografía con características de miopatía.
<input type="checkbox"/> Elevación de enzimas musculares séricas.

Criterios Tanimoto:
<input type="checkbox"/> Debilidad muscular proximal Simétrica
<input type="checkbox"/> Elevación de enzimas musculares
<input type="checkbox"/> Rash cutáneo típico DM
<input type="checkbox"/> Artralgia o artritis no destructiva
<input type="checkbox"/> Dolor muscular
<input type="checkbox"/> Anomalías biopsia muscular
<input type="checkbox"/> Signos inflamatorios sistémicos
<input type="checkbox"/> EMG anormal
<input type="checkbox"/> Anti-Jo1

Criterios MII cuerpos de inclusión:
<input type="checkbox"/> Duración mayor de 6 meses.
<input type="checkbox"/> Edad de inicio > 30 años.
<input type="checkbox"/> Debilidad muscular en músculos proximales y distales de brazos y piernas.
<input type="checkbox"/> Electromiografía anormal
<input type="checkbox"/> CPK >de 12 veces del valor normal.
<input type="checkbox"/> Biopsia de Músculo
<input type="checkbox"/> Historia familiar.

Comorbilidades (anote):	
Clase funcional al diagnóstico (primera visita):	Clase funcional actual:
Enfermedad actual: Primer episodio de actividad <input type="checkbox"/> Remisión <input type="checkbox"/> Recaída <input type="checkbox"/>	
Pérdida de Seguimiento: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Finado: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> ¿Porqué?	
Hospitalizaciones: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Porqué?	

Curso clínico	Duración
Crónico Persistente	
Monocíclico	
Policíclico	

Asociación a neoplasia Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Tipo de neoplasia:
Antes o después, tiempo:

Datos clínicos durante la evolución		Visita				
Muscular	Visita inicial (fecha)	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	
Debilidad muscular proximal MS	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio(fecha): (/5)	(/5)	(/5)	(/5)	(/5)	
Debilidad muscular proximal MI	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio(fecha): (/5)	(/5)	(/5)	(/5)	(/5)	
Debilidad muscular del cuello	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio(fecha): (/5)	(/5)	(/5)	(/5)	(/5)	
Debilidad musc proximal tronco	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio(fecha): (/5)	(/5)	(/5)	(/5)	(/5)	
0 ausente, 1 mejor, 2 igual, 3 peor, 4 nuevo, NE No evaluado	Disfagia	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	Atrofia muscular	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	Contracturas	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	Mialgias	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	Eritema heliotropo	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	<u>Gotttron</u>	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	Signo V de escote	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	Signo de chal	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	<u>Holster</u>	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	<u>Fotosensibilidad</u>	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	Manos Mecánico	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
	Raynaud	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
Vasculitis	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	
Calcinosis	Inicio(fecha): 0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	
Peso y talla						
Evaluación del Médico (1 mejor, 2 igual, 3 peor)		1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	
Edo. funcional (0 normal, 1 limitación leve, 2 moderada, 3 severa)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	

Articulares	Si	No	Localización	Fecha inicio				
Artritis					0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
Artralgias					0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE

Pulmonares y Cardiológicas	Si	No	Fecha inicio				
Disnea				0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
<u>Disfonia</u>				0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
Neumopatía intersticial				0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE
Miocarditis				0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE	0 1 2 3 4 NE

Autoanticuerpos	Si	No	Valor	Si	No	Valor
AAN				Anti Mi 2		
Anti Jo1						

Laboratorio	Visita Basal	Visita (1 igual, 2 mejor 3 peor NE no evaluado)				
		Sem 6±2				
CPK	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
DHL	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
TGO	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
TGP	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
<u>Aldolasa</u>	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
Leucocitos	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
Neutrófilos	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
Linfocitos	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
<u>Hh</u>	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
Plaquetas	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
VSG	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
PCR	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE

Laboratorio	Visita (1 igual, 2 mejor 3 peor NE no evaluado)					
CPK	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
DHL	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
TGO	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
TGP	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
<u>Aldolasa</u>	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
Leucocitos	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
Neutrófilos	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
Linfocitos	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
<u>Hh</u>	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
Plaquetas	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
VSG	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE
PCR	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE	1 2 3 NE

Gabinete:	Si	No	Interpretación
Electromiografía			
Biopsia muscular			
Tele de Tórax			
Pruebas de función respiratoria			
Electrocardiograma			
Ecocardiograma			

Tratamiento	En caso de efecto adverso pasar a apartado correspondiente	
Glucocorticoide oral o IV o ambos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio (fecha): Dosis (mg): Inicio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha suspensión: Efecto adverso: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿En que fecha?	Metotrexate Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio (fecha): Dosis (mg): Inicio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha suspensión: Ácido fólico: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dosis: Efecto adverso: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿En que fecha?
Azatioprina	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio (fecha): Dosis (mg): Inicio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha suspensión: Efecto adverso: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿En que fecha?	Ciclosporina A Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio (fecha): Dosis (mg): Inicio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha suspensión: Efecto adverso: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿En que fecha?
Ciclofosfamida	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio (fecha): Dosis (mg): Inicio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha suspensión: Efecto adverso: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿En que fecha?	Hidroxicloroquina o Cloroquina Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio (fecha): Dosis (mg): Inicio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha suspensión: Efecto adverso: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿En que fecha?
Otro ¿Cuál?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio (fecha): Dosis (mg): Inicio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha suspensión: Efecto adverso: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿En que fecha?	Otro ¿Cuál? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inicio (fecha): Dosis (mg): Inicio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha y dosis cambio: Fecha suspensión: Efecto adverso: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿En que fecha?

Evaluación de Efecto Adverso

Tipo	Fecha	Intensidad	Fármaco relacionado	Relación a fármaco	Suspensión fármaco	Resultado
		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5 6 7	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	0 1 2
		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5 6 7	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	0 1 2
		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5 6 7	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	0 1 2
		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5 6 7	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	0 1 2
		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5 6 7	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	0 1 2
		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5 6 7	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	0 1 2
Intensidad	0 ninguno	1 leve (molestia notificada pero no altera actividad diaria)	2 moderada (molestia suficiente para reducir o afectar la actividad diaria)	3 severa (incapacidad para trabajar o desarrollar actividad normal diaria)	4 serio (muerte, pone en riesgo la vida, requiera hospitalización, incapacidad definitiva)	
Medicamento relacionado	0 ninguno 1 Glucocorticoide	2 Metotrexate 3 Azatioprina	4 Ciclosporina 5 Ciclofosfamida	6 Hidroxicloroquina o Cloroquina	7 otros	
Relación con fármaco	0 ninguna	1 posible	2 probable	3 definitivo		
Resultado	0 remisión completa sin tratamiento	1 remisión completa con tratamiento	2 remisión parcial con complicación			

Evento relevante:

Evento adverso : ¿Cuál?

Hospitalización: Sí No

Fecha:

Causa:

Eventos adversos graves: embarazo, cáncer, hospitalización, muerte, etc.

Enfermedades concomitantes graves, por ejemplo infección que requiriese hospitalización o antibióticos IV, diabetes, HTA, osteoporosis, fracturas, **cáncer**

Hospitalización

• **BIBLIOGRAFÍA**

1. M. Vincze, K. Danko. Idiopathic inflammatory myopathies. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 26 (2012) 25–45
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292: 344–7.
Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:403–7.
3. Lundberg I, Chung YL. Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2000;39:7–17.
4. Rider LG, Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997;23:619–55.
5. Villalba L, Adams EM. Update on therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis. *Current Opinion in Rheumatology* 1996;8:544–51.
6. J. Mendell, R. Barohn, V. Askanas, M. Dalakas, S. Dimauro, A. Engel, G. Karpati, y L.P. Rowland. *Annals of Neurology*, 1995; Vol. 38:705-713.
7. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol* 2006;25:234–9.
8. Fafalák RG, Peterson MG, Kagen LJ. Strength in polymyositis and dermatomyositis: best outcome in patients treated early. *J Rheumatol* 1994;21:643–8.
9. Fudman EJ, Schnitzer TJ. Dermatomyositis without creatine kinase elevation. A poor prognostic sign. *Am J Med* 1986;80:329–32.
10. Targoff IN. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:859–90.
11. Brandão M, Marinho A. Idiopathic inflammatory myopathies: definition and management of refractory disease. *Autoimmun Rev.* 2011 Sep;10(11):720-4.
12. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and Dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors. *J Rheumatol* 2001;28:2230-7

13. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2011 Nov;11(1):6-13.
14. Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, Yokoyama H, Kida H. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1008.
15. 1999BMJ terapia combinada
16. Cordeiro A, Isenberg D. Treatment of inflammatory myopathies. *Postgrad Med J* 2006;82:417-424.
17. Choy EHS, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2002;41:7-13.
18. Characterization of relapses in adult idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol* (2006) 25: 476-481
19. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB, Gordon P. WITHDRAWN: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD003643.
20. Miller F, Rider L, Cheng Y, Cooper R, Dankó K, Farewell V, et-al. Proposed preliminary core sets measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology.* 2001; 40:1262-73.
21. Bronner IM, Van der Meulen MF, De Visser M, Kalmijn S, Van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1456-61.
22. Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, Vancsa A, Gergely L, Danko K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:83-8.
23. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol.* 2006;25:234-9.
24. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39: 205-215.
25. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies:

- epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:723-41.
26. Irazoque-Palazuelos F, Barragán-Navarro Y. Epidemiology, etiology and classification. *Reumatol Clin.* 2009 Nov;5 Suppl 3:2-5.
 27. Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, O'Hanlon TP, Jara LJ, Samayoa EA, Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Alcocer-Varela J, 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;46:1885-93.
 28. Marie I, Hatron Py, Levesque H et al.: Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine* 1999; 78: 139-47.
 29. Marie I, Hachulla E, Hatron Py et al.: Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2230-7.
 30. Bronner I, Meulen M, Visser M et al.: Longterm outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1456-61.
 31. Airio A, Kautiainen H, Hakala M: Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 234-9.
 32. Shu XM, Lu X, Xie Y, Wang GC. Clinical characteristics and favorable long-term outcomes for patients with idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective single center study in China. *BMC Neurol.* 2011 Nov 9;11:143.
 33. Gupta R, Gow PJ. Inflammatory myopathies--a review of newly diagnosed patients (2004-2008) in the Counties Manukau region. *N Z Med J.* 2013; 126:89-95.
 34. Miró O, Laguno M, Alonso JR, Casademont J, Herrero C, Selva A, Urbano-Márquez A, Grau JM. [Clinical course of idiopathic inflammatory myopathies: complications, survival and prognostic factors]. *Med Clin* 1999; 112(14):521-6.