



## **Universidad Nacional Autónoma de México**

---

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Delegación Sur de la Ciudad de México  
UMAE Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI

### **RELACIÓN DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE MIOSITIS CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Tesis de Posgrado

Tesis que Presenta  
Dra. Claudia Guadalupe Santos Castro

Para obtener el diploma en la especialidad de  
Reumatología

Asesor:  
Dr. Ramiro Hernández Vásquez



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

Ciudad de México

febrero, 2019



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 016 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 03 de julio de 2019

Dr. JOSÉ RAMIRO HERNANDEZ VASQUEZ

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación de anticuerpos específicos de miositis con miopatías inflamatorias idiopáticas y respuesta al tratamiento**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2019-3601-145

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en julio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

**ATENTAMENTE**

Dr. Carlos Fredy Cuevas García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

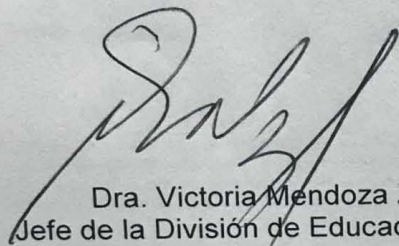
*Impresión*

**IMSS**

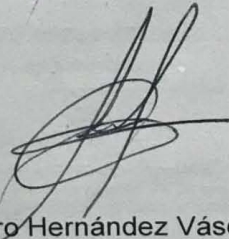
HEC REACTIVO RESONANCIA NUCLEAR



**Relación de anticuerpos específicos de miositis con miopatías inflamatorias  
idiopáticas y respuesta al tratamiento**



Dra. Victoria Mendoza Zubieta  
Jefe de la División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS



Dr. Ramiro Hernández Vásquez  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Reumatología  
Tutor de Tesis  
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS

## AGRADECIMIENTOS

*A mis padres, mi sustento, mi motor.*

*A mis maestros, siempre críticos y guías  
siempre disponibles para dudas e inquietudes.  
Agradezco su paciencia, confianza y amistad.*

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	6
<b>RESUMEN</b> .....	9
<b>DATOS DE LA TESIS</b> .....	9
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	11
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS .....	12
DIAGNÓSTICO .....	13
AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS A MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS .....	14
<i>Anticuerpos anti aminoacil-ARNt sintetasa</i> .....	14
<i>Anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señal</i> .....	14
<i>Anticuerpos anti melanoma</i> .....	15
<i>Anticuerpos anti factor transcripcional intermediario</i> .....	15
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS .....	15
TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS .....	16
RESISTENCIA O FALLA AL TRATAMIENTO .....	17
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	19
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	20
<b>HIPÓTESIS</b> .....	20
NULA .....	20
ALTERNA .....	20
<b>OBJETIVOS</b> .....	20
OBJETIVO GENERAL .....	20
OBJETIVOS PARTICULARES .....	21
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	21
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	21
POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	22
: .....	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	22
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	22
TIPO DE VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES .....	23
<b>ANTICUERPOS CONTRA LA PARTÍCULA DE RECONOCIMIENTO DE SEÑAL</b> .....	24
PROCEDIMIENTO .....	24
<i>Obtención de las muestras:</i> .....	24
<i>Tratamiento estadístico:</i> .....	25



RECURSOS .....	25
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	25
<i>Riesgo de la investigación</i> .....	25
<i>Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto</i> .....	25
<i>Confidencialidad</i> .....	26
<i>Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento</i> .....	26
<i>Forma de selección de los participantes</i> .....	26
<b>CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD</b> .....	26
<b>RESULTADOS</b> .....	27
<b>DISCUSIÓN</b> .....	29
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	30
<b>REFERENCIAS</b> .....	30

## RESUMEN

**Introducción** Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades autoinmunes que afectan al músculo estriado. Más del 50% de todos los pacientes con MII presentan autoanticuerpos asociados o específicos a la miositis y se han vuelto una herramienta útil en el seguimiento ya que algunas manifestaciones clínicas confieren mayor mortalidad y peor pronóstico. Actualmente no se ha estudiado si el perfil de autoanticuerpos en las MII se encuentran directamente relacionado a falla al tratamiento a respuesta parcial o a mayor riesgo de recaídas.

**Justificación:** En el hospital de especialidades del Centro médico nacional Siglo XXI de 116 pacientes con miopatía inflamatoria aproximadamente el 20% no tiene una respuesta adecuada al tratamiento establecido. Actualmente, la corriente en cuanto al diagnóstico y seguimiento de los pacientes se enfoca en la identificación de autoanticuerpos ya que han demostrado ser cruciales en el pronóstico de los pacientes.

**Objetivo:** Establecer la epidemiología del perfil de autoanticuerpos específicos y asociados a miopatías inflamatorias en pacientes con miopatías inflamatorias posible, probables o con una respuesta inadecuada a tratamiento

**Material y método:** Se realizará un estudio de cohorte retroproyectivo en pacientes mayores de 18 años con miopatía inflamatoria posible, probable o con falla a tratamiento Se revisará el expediente clínico y se registrarán los datos epidemiológicos. Se determinará el tipo de distribución de variables con la prueba de Shapiro y Kolmogorov. La descripción de variables con distribución normal se hará con medias y DE y las de libre distribución con medianas y máximo y mínimos. Las variables dicotómicas se analizarán con X cuadrada y prueba exacta de Fisher. Las variables significativas se realizarán una prueba de correlación de Spearman para identificar las relaciones entre variables y en los casos que corresponda regresión lineal.

**Resultados:** Se encontraron 87 pacientes con diagnóstico de Miopatías inflamatorias. Se identificaron 19 pacientes con respuesta inadecuada inicial al tratamiento o recaída a los 6 meses. Los anticuerpos detectados fueron anti Jo1, anti Ro52, anti MDA5, anti Ku, anti Mi2.

**Conclusión:** En este estudio, no fue posible establecer si existe una relación entre la presencia de anticuerpos con la respuesta al tratamiento, tampoco se encontró asociación en cuanto a sexo, edad y el tipo de anticuerpo,

## DATOS DE LA TESIS

## **ALUMNO**

Santos Castro Claudia Guadalupe

Residente de Reumatología

Matrícula IMSS: 98273540

Matrícula UNAM: 5182221443

Correo electrónico: [cgsantos.c@gmail.com](mailto:cgsantos.c@gmail.com)

Teléfono: 656 311 47 14

Residente de Reumatología de UMAE Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **ASESOR**

Hernández Vásquez Ramiro

Médico Internista y Reumatólogo

Jefe de servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 55 12 95 09 22

Correo electrónico: ramiroson@hotmail.com

## **DATOS DE LA TESIS**

Título: Relación de anticuerpos específicos de miositis con miopatías inflamatorias idiopáticas y respuesta al tratamiento

Número de páginas

Año: 2019

Número de Registro: R2019-3801-145

## INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades autoinmunes que afectan al músculo estriado.<sup>3</sup> –Se caracterizan por cursar con debilidad muscular simétrica proximal de inicio subagudo, elevación en suero de la creatina fosfoquinasa (CK) y manifestaciones sistémicas.<sup>1-6</sup>

Se clasifican en polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), miositis con cuerpos de inclusión (MCI), miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), dermatomiositis juvenil y síndromes de superposición con otra enfermedad reumática sistémica.<sup>3-5</sup> Otros subtipos de miopatía inflamatoria incluyen la miositis eosinofílica y la miositis granulomatosa. Muchos pacientes con miopatías inflamatorias no pueden ser asignados a ninguna categoría y se clasifican como miositis inespecífica. En algunos casos se pueden encontrar asociadas a neoplasias.<sup>4</sup>

Diversos estudios epidemiológicos han encontrado una incidencia anual de 1.16 a 19 casos por millón de habitantes, por la acción inmunomoduladora de la radiación ultravioleta, la incidencia varía dependiendo de la latitud en la que se encuentre la población estudiada. La prevalencia varió de 2.4 a 33.8 por 100 000 habitantes<sup>10</sup>. Es más frecuente en las mujeres en razón de 2:1.<sup>5,8</sup>

Actualmente se desconoce la causa de las MII, pero se han relacionado con diferentes factores:

- a) Factores genéticos. Los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II han sido mejor estudiados, antígenos como Jo-1 están asociados a HLA DR3 y DRw52.<sup>4</sup>
- b) Factores ambientales: Los cuales se ha encontrado asociación a miopatías inflamatorias en pacientes genéticamente predispuestos. Entre ellos infecciones por los coxsackie virus, paramixovirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y VIH.<sup>4</sup> La exposición a rayos UV, implantes de silicona, inyección de colágeno, exposición a sílice o a algunos fármacos como D-penicilamina, corticoesteroides, cloroquina, estatinas y fibratos hipolipidemiáticos, entre otros.<sup>14</sup>

Los hallazgos histopatológicos demuestran la participación de mecanismos inmunológicos en la patogenia de las MII.

### Dermatomiositis

Las lesiones ocasionadas por la DM se caracterizan por lesiones en capilares y miofibras perifasiculares (ubicadas en los límites de los fascículos y el tejido conjuntivo perimisial). Se han propuesto diferentes modelos para explicar los mecanismos patógenos responsables en la DM, uno de ellos se centra en el papel de los interferones tipo 1 (IFN-1) para causar las lesiones capilares, a las miofibras y los queratinocitos, ya que los niveles séricos de IFN beta están altamente correlacionados con actividad de la

enfermedad a nivel de piel, debido a la sobreexpresión de células CD4+ entre muchas de ellas células dendríticas plasmocitoides que producen grandes cantidades de IFN-1.<sup>11</sup>

#### Polimiositis y Miositis por cuerpos de inclusión

En la PM y MCI se induce la sobreexpresión del MHC clase I y macrófagos que rodean y destruyen la fibras musculares. En el caso de las MCI los mecanismo de lesión de la miofibra son poco conocidos, algunas pueden lesionarse al ser invadida por células T citotóxicas, mientras que en otras no se define una causa aparente de las anomalías morfológicas, ya que en el estudio histopatológico no se observa infiltrado celular, sin embargo se ha demostrado que existe un papel importante de las respuestas inmunitarias adaptativas que son dirigidas por antígenos, incluidos infiltrados de las células T CD4 intramusculares, células T CD8 citotóxicas, células dendríticas y células plasmáticas en el interior de los fascículos, rodeando y desplazando las miofibras y en ocasiones invadiéndolas. Esta teoría surge después de identificarse autoanticuerpos dirigidos contra la 5'-nucleotidasa 1A citosólica (cN1A) en al menos la mitad de los pacientes con IBM estudiados y la fuerte reactividad del anticuerpo con especificidad alta para las MCI en comparación con otras enfermedades musculares, esta reactividad del antígeno se localizó en regiones perinucleares y vacuolas con borde en el músculo, por lo que se supuso que dichas estructuras surgen de la degradación nuclear ya que la mayoría de las vacuolas están revestidas con proteínas de la membrana nuclear (la laminin A/C, emerin y la histona H1).<sup>13</sup>

Los mecanismos inmunitarios implicados en la polimiositis parecen similares a los responsables de la MCI, pero a diferencia de la MCI los pacientes con PM pueden exhibir autoanticuerpos circulantes, pero no en el músculo. Se distingue de la DM debido a que el infiltrado celular, mediado por linfocitos T citotóxicos CD8 que invade a las fibras musculares de manera difusa en todo el fascículo, además de que no existe vasculopatía o depósito de complejos inmunitarios, en cambio en la DM predomina la respuesta humoral, compuesto por linfocitos B y en menor proporción linfocitos T CD4, la activación del complemento desencadena la liberación de citocinas y células proinflamatorias en el endotelio del vaso, produciendo microangiopatía e isquemia muscular.<sup>4</sup>

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Las MII tienen como manifestación pivote la debilidad muscular no dolorosa, habitualmente esta se presenta de forma insidiosa, es decir, de inicio subagudo, afectando principalmente a músculos proximales siendo los característicos de la cintura escapular y pélvica y además se presenta de forma simétrica. en casos graves afecta al músculo estriado en la orofaringe lo que ocasiona disfagia, y a los músculos

accesorios de la respiración, lo que constituye la principal causa de disnea en estos pacientes. En caso de la dermatomiositis, se presentan lesiones cutáneas características como el eritema en heliotropo, que consiste en máculas eritemato-violáceas en párpados superiores. También se encuentran las pápulas de Gottron (lesiones de coloración eritemato-violácea) sobre salientes óseas de las articulaciones metacarpofalángicas y otras lesiones más inespecíficas, como el signo de Gottron, signo de las pistoleras, signo del Chal, afección en la V del escote, lesiones periungueales, cambios psoriasiformes en el cuero cabelludo y calcinosis cutis.

Sin embargo, este grupo de enfermedades se consideran sistémicas debido a que el daño ocasionado no se limita al músculo estriado y piel. Afecta también pulmones, corazón y articulaciones. Las neumonías intersticiales ocurren en el 20 al 80% de los casos y son la primera causa de morbilidad y mortalidad en éstos pacientes.<sup>9,10</sup> Se manifiestan clínicamente con tos no productiva y disnea. La afectación cardiaca y las manifestaciones subclínicas son frecuentes, incluyendo alteraciones de la conducción y arritmias detectadas por estudios electrocardiográficos, sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo de infarto al miocardio.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las miopatías inflamatorias idiopáticas se basa en la integración del cuadro clínico, alteraciones serológicas que avisen inflamación y estudios de laboratorio que muestren autoinmunidad con anticuerpos relacionados a autoinmunidad. A pesar de los avances tecnológicos para el diagnóstico, estos aun no están disponibles en muchos centros hospitalario, por lo que a pesar del tiempo transcurridos desde su propuesta, aun se utilizan los criterios diagnósticos para MII según Bohan y Peter, que son:

1. Debilidad simétrica de los músculos de las cinturas escapular y pelviana, flexores del cuello, progresiva en semanas o meses con o sin disfagia y afección respiratoria.
2. Biopsia muscular característica de miopatía inflamatoria
3. Elevación de las enzimas musculares (creatina fosofocinasa, aldolasa, transaminasas)
4. Hallazgos electrofisiológicos con patrón miopático
5. Lesiones cutáneas características de dermatomiositis (pápulas de Gottron, eritema en heliotropo)

Enfermedad definida: 4 criterios; probable: 3 criterios; posible: 2 criterios. En el caso de dermatomiositis debe cumplirse el último criterio siempre.

Sin embargo, se han criticado estos criterios, debido a que no toman en cuenta los anticuerpos, que se han relacionado con estas enfermedades y dan un soporte fisiopatológico para apoyar el diagnóstico.

## AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS A MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Más del 50% de todos los pacientes con MII presentan autoanticuerpos. Estos se pueden clasificar como aquellos específicos de miositis o aquellos que se asocian a la miositis.

Los anticuerpos asociados a miositis incluyen a los anti PM-Scl, anti-Ku, anti U 1 ribonucleoproteína (RNP), u1/U2RNP y anti-Ro52 los cuales están dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos, se pueden encontrar en la dermatomiositis o polimiositis, sin embargo, también se pueden encontrar en otras enfermedades reumatológicas como en la afección muscular del lupus eritematoso sistémico o esclerosis sistémica o en síndromes de superposición.

Los anticuerpos específicos de miositis se dirigen contra antígenos de la vía de la síntesis de proteínas y componentes nucleares que suelen asociarse a grupos y subgrupos de la enfermedad.

### *Anticuerpos anti aminoacil-ARNt sintetasa*

Existen varios anticuerpos clásicos identificados que incluyen a los anticuerpos contra aminoacil-ARNt sintetasa (ARS) que corresponden a anticuerpos que reconocen a las enzimas citoplasmáticas que cargan a los aminoácidos como en el caso de los hisitidil-ARNt sintetasa (Jo-1), treonil-ARNt sintetasa (PL-7), alanil-ARNt sintetasa (PL-12), glicil-ARNt sintetasa (EJ) isoleucil-ARNt sintetasa (OJ), asparaginil-ARNt sintetasa (KS), tirosil-ARNt sintetasa (Ha), fenilalanil-ARNt sintetasa (Zo).

Estos anticuerpos se encuentran asociados a un subtipo caracterizado por miositis, neumopatía intersticial, artritis, manos de mecánico y fenómeno de Raynaud conocido como síndrome antisintetasa. El primer anticuerpo descrito en 1980 fue el anti-Jo1, es el más frecuente, detectado hasta en el 30.8% de los pacientes con polimiositis y 4.5% de los pacientes con DM o síndrome de superposición.<sup>15</sup>

### *Anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señal*

El antígeno de la partícula de reconocimiento de señal (SRP) es un complejo de ARN y varias proteínas de 72, 68, 54, 19, 14 y 9 kD, que juegan un rol importante en la regulación de la translocación de proteínas

a través del retículo endoplásmico, en un inicio se asociaron a casos graves de PM o de rápida evolución, sin embargo, dentro de los estudios histopatológicos se han identificado la presencia de estos anticuerpos en aquellas muestras con necrosis de las miofibras sin infiltrado inflamatorio, por lo que se ha enfocado en la asociación de los anti-SRP con la miopatía necrotizante e incluso, con resistencia al tratamiento.<sup>17</sup>

#### *Anticuerpos contra la helicasa nuclear*

Los anticuerpos contra la helicasa nuclear (anti Mi-2) fueron los primeros en considerarse como marcador serológico de la DM y son consistentes con la aparición de pápulas de Gottron, eritema en heliotropo, signo del chal, la V del escote y con mayor riesgo de neumopatía intersticial, siendo poco frecuente la asociación con cáncer, estos pacientes se consideran con buen pronóstico y buena respuesta al tratamiento con esteroide.<sup>15</sup>

#### *Anticuerpos anti melanoma*

Los anticuerpos anti melanoma 5 (MDA-5/CAD140) se encuentran dirigidos contra un receptor de ARN bicatenario viral citoplasmático involucrado en la respuesta inmune innata ya que induce la producción de interferón a través de su dominio 1 de la helicasa C, se ha descrito en un subtipo de DM en la cual los pacientes tienen las manifestaciones dermatológicas clásicas pero sin afección muscular (dermatomiositis amiopática) además de desarrollar neuropatía intersticial rápidamente progresiva y resistencia al tratamiento con muy mal pronóstico.<sup>15</sup> Estos anticuerpos han demostrado una sensibilidad de 69% y especificidad por arriba del 99% para Dermatomiositis amiopática.<sup>1</sup>

#### *Anticuerpos anti factor transcripcional intermediario*

Los anticuerpos anti factor transcripcional intermediario (TIF1)  $\gamma/\alpha$  y  $\beta$  llamados anteriormente anti-p155/140 que corresponden a proteínas de 155 y 140 kD que corresponden a cofactores de transcripción de la familia TIF y tienen una fuerte asociación con cáncer.<sup>15</sup>

En el futuro la identificación de autoanticuerpos específicos de la miositis será crucial para la selección del tratamiento y evaluación del pronóstico

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

El diagnóstico diferencial de las MII incluyen a todas las afecciones que causan debilidad muscular con o sin elevación de las enzimas musculares, principalmente enfermedades de las neuronas motoras,



miastenia gravis y las distrofias musculares asi como una variedad de miopatías hereditarias, metabólicas, inducidas por fármacos, endócrinas e infecciosas.

Miopatía inducida por medicamentos: Generalmente se puede hacer la diferenciación con una historia clínica detallada en cuanto a la exposición a algún fármaco, los más frecuentes son los glucocorticoides, estatinas, antipalúdicos, antipsicóticos, colchicina, penicilamina, alcohol, cocaína y algunos antiretrovirales.

Hipotiroidismo: La miopatía asociada con el hipotiroidismo puede causar debilidad muscular de inicio subagudo y aumento de las enzimas musculares, el cual se puede distinguir en la biopsia muscular donde no se encuentra evidencia de inflamación muscular

Distrofias musculares: las distrofias son un grupo hereditario de trastornos miopáticos progresivos que resultan de defectos en varios genes necesarios para la función muscular normal. Los pacientes con distrofia ocasionalmente tienen un infiltrado de células endomisiales prominente que puede causar confusión diagnóstica.

Las miopatías metabólicas hereditarias incluyen trastornos del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos como la deficiencia de carnitina y la deficiencia de mioadenilato desaminasa, Estas enfermedades se caracterizan por episodios intermitentes de dolor muscular agudo y sensibilidad, generalmente inducidos por el esfuerzo. Ocasionalmente, los pacientes desarrollan debilidad crónica después de años de episodios agudos repetidos

## TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

La gravedad de las MII es muy variable, se han asociado algunas características clínicas con la gravedad de la enfermedad como el retraso en el inicio del tratamiento por más de 6 meses, debilidad más profunda durante el inicio de la enfermedad, presencia de disfagia, debilidad de músculos respiratorios, enfermedad pulmonar intersticial asociada, afección cardiaca, asociación con neoplasias malignas o características de laboratorio como la presencia de autoanticuerpos específicos de miositis.

El objetivo del tratamiento es mejorar la fuerza muscular y evitar el desarrollo de manifestaciones extramusculares. Los glucocorticoides se consideran la piedra angular en el tratamiento y posteriormente el uso de inmunosupresores que actúan como "ahorradores de esteroides" en el seguimiento del paciente. No existen propiamente estudios, ya sea controlados por placebo o *head to head* en los cuales se compare la efectividad de los inmunosupresores,

Existe un consenso general en cuanto al uso de glucocorticoides en las MII ya que se ha demostrado que mejora la fuerza muscular y preserva su función, no existe un régimen estándar para este medicamento, pero habitualmente se siguen dos principios generales: 1) Uso de dosis altas al inicio del tratamiento hasta el control de la enfermedad y 2) disminución lenta de la dosis de esteroide hasta obtener la dosis mínima efectiva entre 9 a 12 meses.

## RESISTENCIA O FALLA AL TRATAMIENTO

La evaluación de actividad de la enfermedad incluye la medición de 6 parámetros: 1) evaluación global del paciente de actividad de la enfermedad 2) evaluación médica de la actividad de la enfermedad, 3) la fuerza muscular, 4) la función física, 5) la actividad sérica de las enzimas musculares y 6) una evaluación para la actividad extramuscular, por tal motivo se ha propuesto el uso de herramientas que permitan evaluar los cambios que persisten en la miositis en aquellos pacientes con terapia previa durante al menos seis meses, utilizando herramientas como el cuestionario de evaluación de la salud, evaluación de la gravedad del daño en diferentes órganos usando escalas analógicas visuales y una modificación del índice de daño del Lupus Eritematoso Sistémico del Colegio Americano de Reumatología.<sup>18</sup>

De acuerdo al Grupo Internacional de Evaluación de Miositis y Estudios Clínicos (IMACS), se define como respuesta al tratamiento la mejoría de al menos 20% en tres de las seis parámetros expuestos anteriormente sin que haya empeorado más del 25% en dos parámetros, sin embargo esta escala se encuentra parcialmente validada, por tal motivo la Asociación Americana de Reumatología en conjunto con la Liga Europea en contra de Enfermedades Reumáticas desarrollaron una herramienta que incluye los mismos 6 parámetros pero en este caso calificando la mejoría en porcentajes y asignándole un puntaje del 0 al 100. Se considera mejoría leve de 20 a 40 puntos, moderada de 40 a 60 puntos y alta con más de 60 puntos.

**Tabla 1: Medidas para valorar puntaje de la enfermedad propuesto por la ACR y EULAR**

MEDIDAS PARA VALORAR ACITIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	PUNTAJE DE MEJORÍA
<b>ACTIVIDAD GLOBAL DEL MÉDICO</b>	
Empeoramiento del 5%	0
Mejoría del 5-15%	7.5
Mejoría del 15-25%	15
Mejoría del 25-40%	17.5
Mejoría mas del 40%	20
<b>ACTIVIDAD GLOBAL DEL PACIENTE</b>	
Empeoramiento del 5%	0
Mejoría del 5-15%	2.5
Mejoría del 15-25%	5
Mejoría del 25-40%	7.5
Mejoría mas del 40%	10

<b>PRUEBA DE FUERZA MUSCULAR</b>	
Empeoramiento del 2%	0
Mejoría del 2-10%	10
Mejoría del 10-20%	20
Mejoría del 20-30%	27.5
Mejoría mas del 30%	32.5
<b>CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE SALUD</b>	
Empeoramiento del 5%	0
Mejoría del 5-15%	5
Mejoría del 15-25%	7.5
Mejoría del 25-40%	7.5
Mejoría mas del 40%	10
<b>NIVELES DE ENZIMAS MUSCULARES</b>	
Empeoramiento del 5%	0
Mejoría del 5-15%	2.5
Mejoría del 15-25%	5
Mejoría del 25-40%	7.5
Mejoría mas del 40%	7.5
<b>ACTIVIDAD EXTRAMUSCULAR</b>	
Empeoramiento del 5%	0
Mejoría del 5-15%	7.5
Mejoría del 15-25%	12.5
Mejoría del 25-40%	15
Mejoría mas del 40%	20

Aproximadamente el 80% de los pacientes con MII responden adecuadamente a la administración de corticoesteroides, sin embargo, el 50% de los pacientes con PM no responden adecuadamente a la monoterapia.

Los pacientes que no presentan adecuada respuesta a la terapia, se pueden catalogar en:

- 1) Enfermedad recurrente: Aquellos pacientes que después de lograr control de la enfermedad con el tratamiento, algunos experimentan recurrencia o brote después de un periodo de reducción gradual del tratamiento.
- 2) Son aquellos pacientes en que la enfermedad no responde completamente desde la inducción a la remisión, en el cual siempre se deben considerar otras terapias hasta excluir diagnósticos alternativos

En el 2013 se estudió en la Ciudad de México y Guadalajara un grupo de 95 pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas en las que se identificó mayormente la presencia de anticuerpos anti Mi-2 y su correlación con los casos de dermatomiositis que presentaron en su mayoría el signo del chal y títulos muy elevados de la creatin quinasa (CK), atribuyéndose como causa directa la proximidad del país con el ecuador y la participación de los rayos UV en la fisiopatología de esta enfermedad.<sup>21</sup> Identificar los autoanticuerpos específicos y asociados en los pacientes con MII permite conocer cuáles son los síntomas extramusculares con mayor probabilidad de presentarse en cada paciente, por lo que se vuelven una

herramienta útil en el seguimiento ya que algunas manifestaciones clínicas confieren mayor mortalidad y peor pronóstico, como en el caso de las neumopatías intersticiales. Actualmente no se ha estudiado si el perfil de autoanticuerpos en las MII se encuentran directamente relacionado a falla al tratamiento a respuesta parcial o a mayor riesgo de recaídas.

## JUSTIFICACIÓN

En el hospital de especialidades del Centro médico nacional Siglo XXI atendemos a 116 pacientes con algún tipo de miopatía inflamatoria, de los cuales en 30% no se ha podido determinar el diagnóstico específico y otro 20% no tiene una respuesta adecuada al tratamiento establecido, además de que en la mayoría de ellos no se cuenta con el perfil de auto inmunidad para sustentar el diagnóstico de manera contundente y decidir un tratamiento más específico de acuerdo al perfil de auto inmunidad. Al establecer este perfil de autoanticuerpos en estos pacientes podríamos influir en la respuesta al tratamiento y por lo tanto su evolución

El pico de incidencia de las miopatías inflamatorias idiopáticas ocurre en edades entre los 40 y 50 años, es decir en edad laboral y predominantemente en el sexo femenino. A pesar del uso de esteroides e inmunosupresores se siguen reportando tasas de mortalidad del 5 al 48% a los 5 años de diagnóstico.<sup>20</sup> La morbi-mortalidad de los pacientes radica en la extensión del daño muscular que finalmente genera atrofia e incapacidad funcional, así como de la actividad extramuscular y sus complicaciones. El desarrollo de neumopatía intersticial se ha asociado a tasas de mortalidad que exceden el 50% a los 5 años de diagnóstico.

La heterogenicidad del espectro clínico de las MII está relacionado con la presencia de varios autoanticuerpos, por lo que el conocimiento de los objetivos autoantigénicos ha proporcionado información clave sobre los posibles mecanismos inmunopatógenos y han permitido clasificarlas en subtipos con fenotipos específicos.

Actualmente, la corriente en cuanto al diagnóstico y seguimiento de los pacientes con miopatías autoinmunes idiopáticas se enfoca en la identificación de estos autoanticuerpos ya que han demostrado ser cruciales en el pronóstico de los pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México además de que no se conoce exactamente la incidencia de las miopatías inflamatorias idiopáticas, existen pocos datos sobre el perfil de autoanticuerpos en nuestra población. En estos pacientes se ha limitado debido a la disponibilidad de los estudios para la medición de autoanticuerpos específicos o relacionados por lo que en aquellos pacientes en quienes no nos hayan cumplido los criterios, preestablecer su diagnóstico o que no tengan una respuesta adecuada y que no hayamos podido completar su perfil de auto inmunidad, realizaremos estudios completos pre identificar la relación entre los anticuerpos específicos y/o asociados de miositis en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas y falla tratamiento y/o en aquellos en quienes no se haya podido definir su diagnóstico de manera clara

¿Existe alguna relación entre los autoanticuerpos específicos y/o asociados de miositis en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas y falla a tratamiento o riesgo de recaídas?

## **HIPÓTESIS**

### **NULA**

No hay diferencia en los perfiles serológicos entre pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria posibles o probables y pacientes con miopatía inflamatoria definitiva con respuesta inadecuada tratamiento.

### **ALTERNA**

Existe diferencia entre el perfil de auto inmunidad y anticuerpos definitivos y asociados en los grupos de pacientes con miopatía inflamatoria definitiva con falla a tratamiento comparada con pacientes con miopatías probables o posibles.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

1. Establecer la epidemiología del perfil de autoanticuerpos específicos y asociados a miopatías inflamatorias en pacientes con miopatías inflamatorias posibles o probables o con una respuesta inadecuada a tratamiento.

## OBJETIVOS PARTICULARES

2. Establecer la prevalencia de pacientes con diagnóstico de miopatías inflamatorias posibles y o probables en el grupo de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas del hospital de especialidades del Centro médico nacional Siglo XXI.
3. Establecer la prevalencia de pacientes con miopatías inflamatorias definitivas con respuesta inadecuada a tratamiento de acuerdo con los criterios:
4. Obtener el perfil de auto inmunidad de grupo de pacientes con miopatías idiopáticas probables y posibles y en quienes no hayan tenido una respuesta adecuada tratamiento.
5. Comparar el perfil de auto inmunidad de pacientes con miopatías inflamatorias definitivas con el perfil de auto inmunidad de pacientes con miopatías inflamatorias no definitivas (posibles o probables)
6. Identificar factores pronósticos clínicos y serológicos, en pacientes con miopatías inflamatorias no definitivas y con mala respuesta a tratamiento.
7. Identificar la correlación del perfil de autoanticuerpos realizado con pacientes que tienen miopatías inflamatorias idiopáticas con respuesta parcial o falla a tratamiento

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Por el control de la maniobra por el investigador:

Por la obtención de la información: Retroprolectivo

Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal

Por la temporalidad del estudio:

Diseño del Estudio: Cohorte Retroprolectivo.

### POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán a todos los pacientes atendidos en el departamento clínico de reumatología del hospital de especialidades del Centro médico nacional Siglo XXI que tengan el diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática, en quienes no se haya podido establecer el diagnóstico de polimiositis y o dermatomiositis definitiva y en pacientes con polimiositis y/o de la miositis definitiva que no tengan adecuada respuesta a tratamiento.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

:

1. Pacientes entre 18 y 60 años.
2. Que se encuentran el seguimiento del departamento clínico de reumatología del hospital de especialidades Centro médico nacional Siglo XXI y que tengan expediente clínico para recabar datos clínicos y epidemiológicos.
3. Pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria "probable" o "posible" según los criterios diagnósticos de Bohan y Peter.
4. Pacientes con polimiositis y/o dermatomiositis definitiva con respuesta inadecuada tratamiento de acuerdo con:
  - a. Pacientes que acepten la realización de toma de muestra sanguínea para establecer su perfil de autoanticuerpos
  - b. Pacientes que firmen consentimiento informado.
  - c. Pacientes con registro de esquemas de tratamiento

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con miopatía inflamatoria idiopática definitiva y respuesta adecuada tratamiento de acuerdo con.
2. Pacientes con afección pulmonar no relacionada al desarrollo de neumonías intersticiales.
3. Pacientes con miopatía inflamatoria asociada a otra enfermedad autoinmune (síndromes superpuestos)

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que deciden retirar su consentimiento informado

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Edad: Edad registrada en el expediente clínico o el sistema de registro electrónico de acuerdo a la clave ubica de registro de población

Sexo: Sexo registrado en el expediente o sistema de registro electrónico del IMSS

Miopatía inflamatoria idiopática: Cuadro clínico de debilidad o afectación muscular secundaria a inflamación del músculo no infecciosa, caracterizada por elevación de enzimas musculares y datos clínicos y paraclínicos de inflamación sistémica.

Polimiositis definitiva: Miopatía inflamatoria idiopática que cumple con criterios diagnósticos de Peter y Bohan para polimiositis

Dermatomiositis definitiva: Miopatía inflamatoria idiopática que cumple con criterios diagnósticos de Peter y Bohan para dermatomiositis

Miopatía inflamatoria probable y/o probable: Miopatía inflamatoria idiopática que no cumple con criterios definitivo diagnósticos de P y B para polimiositis y o dermatomiositis

Respuesta inadecuada tratamiento: Paciente con cuadro de miopatía inflamatoria idiopática que no haya tenido mejoría, es decir con puntaje menor a 20 puntos en la tabla de medidas

Tiempo de diagnóstico: Tiempo transcurrido en meses entre el diagnóstico y la toma de muestra para determinar el perfil de autoinmunidad.

#### TIPO DE VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

VARIABLE DEPENDIENTE					
NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>RESPUESTA INADECUADA A TRATAMIENTO</b>	Cualitativa Nominal	Dicotómica	Cantidad de personas con miopatía inflamatoria idiopática con puntaje menor a 20 puntos en la escala de medición de actividad ACR/EUKAR		Presente Ausente
VARIABLES INDEPENDIENTES					
NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>EDAD</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
<b>GÉNERO</b>	Cualitativa nominal	Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en el expediente de cada paciente	Masculino Femenino
<b>COMORBILIDADES</b>	Cualitativa nominal	Nominal	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades previas al cuadro actual consignadas en el expediente	
<b>TIEMPO DE DIAGNÓSTICO</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	El tiempo transcurrido en meses desde el inicio de la enfermedad hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico registrado en el expediente hasta el actual	Meses
<b>ANTICUERPOS ASOCIADOS A MIOSITIS</b>	Cualitativo ordinal	Ordinal	Autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos que se pueden encontrar en varias enfermedades reumatológicas: anti PM-Sc,I 100, anti PM-Scl 75 anti-Ku, y anti-Ro52	Anticuerpos detectados en muestra de sangre	No detectado Débil positivo Moderadamente positivo Intensamente positivo



<b>ANTICUERPOS ANTI AMINOACIL-ARNT SINTETASA</b>	Cualitativo ordinal	Ordinal	Anticuerpos dirigidos contra enzimas citoplasmáticas que cargan a los aminoácidos: anti Jo-1, anti PL-7, anti PL-12, anti EJ anti OJ	Anticuerpos detectados en muestra de sangre	No detectado Débil positivo Moderadamente positivo Intensamente positivo
<b>ANTICUERPOS CONTRA LA HELICASA NUCLEAR</b>	Cualitativo ordinal	Ordinal	Anticuerpos anti Mi-2 alfa y anti Mi-2 beta	Anticuerpos detectados en muestra de sangre	No detectado Débil positivo Moderadamente positivo Intensamente positivo
<b>ANTICUERPOS CONTRA LA PARTÍCULA DE RECONOCIMIENTO DE SEÑAL</b>	Cualitativo ordinal	Ordinal	Anticuerpos contra ARN y proteínas reguladoras de la translocación de proteínas a través del retículo endoplásmico	Anticuerpos determinados en muestra de sangre	No detectado Débil positivo Moderadamente positivo Intensamente positivo
<b>ANTICUERPOS ANTI MELANOMA</b>	Cualitativo ordinal	Ordinal	Anticuerpos dirigidos contra un receptor de ARN bicatenario viral citoplasmático	Anticuerpos detectados en muestra de sangre	No detectado Débil positivo Moderadamente positivo Intensamente positivo
<b>ANTICUERPOS ANTI FACTOR TRANSCRIPCIONAL INTERMEDIARIO</b>	Cualitativo ordinal	Ordinal	Anticuerpos contra cofactores de transcripción de la familia TIF con fuerte asociación al cáncer	Anticuerpos detectados en muestra de sangre	

## PROCEDIMIENTO

Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y firmen consentimiento informado y que tengan disponible en su expediente clínico (físico o electrónico) la información clínica necesaria, se les tomará muestra sanguínea para análisis.

Se revisará el expediente clínico y se registrarán los datos epidemiológicos como número de afiliación, edad, sexo, diagnóstico, tiempo de diagnóstico, tipo de tratamiento, criterios iniciales, fuerza muscular inicial, respuesta clínica al tratamiento estándar, y resultados del perfil serológico.

Los datos se recolectarán en una hoja de cálculo diseñada para el estudio. La hoja de cálculo se resguardará en el disco duro de la computadora de la investigadora principal, que tiene clave de seguridad.

### *Obtención de las muestras:*

La muestra se recolectará en el momento en que el paciente firme el consentimiento informado. Se puncionará el dedo medio de la mano izquierda con una lanceta estéril y se recolectarán 5 gotas de sangre directamente en papel filtro especial facilitado por el laboratorio.

La muestra se procesará, etiquetará y se enviará a su análisis al laboratorio

*Tratamiento estadístico:*

Se determinará el tipo de distribución de variables con la prueba de Shapiro y Kolmogorov.

La descripción de variables con distribución normal se hará con medias y DE y las de libre distribución con medianas y máximo y mínimos.

Las variables dicotómicas se analizarán con  $\chi^2$  cuadrada y prueba exacta de Fisher.

Las variables significativas se realizará una prueba de correlación de Spearman para identificar las relaciones entre variables y en los casos que corresponda regresión lineal.

## RECURSOS

Humanos: Investigador principal que se encargará de recolectar los datos y análisis de resultados

Materiales: Computadora portátil con programa de hoja de cálculo para la elaboración de protocolo y recolección de datos.

Paquete estadístico.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

*Riesgo de la investigación*

Este estudio, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de Investigación de la Ley General de Salud en materia de Investigación corresponderá a un estudio con riesgo mayor que el mínimo, ya que se tomará sangre del paciente. Se citará al paciente exclusivamente para la toma de la muestra destinada para identificar autoanticuerpos séricos.

*Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto*

El presente estudio tiene como beneficio directo para los participantes conocer el perfil de autoinmunidad personal, que se ha demostrado influye en el pronóstico de las Miopatías inflamatorias, además al realizar estas determinaciones, servirán para el estudio y la investigación de encontrar nuevos biomarcadores para evaluar respuesta al tratamiento en MI. Por lo que los resultados de este estudio podrán ayudar en el futuro a pacientes con miopatías inflamatorias autoinmunes.

### *Confidencialidad*

Una vez que los pacientes acepten participar en el estudio, toda la información generada del protocolo se capturará en formatos previamente diseñados (Anexo 3), los cuales son independientes del expediente clínico de cada paciente. Solamente el grupo de investigadores involucrados tendrán acceso a esa información. Los formatos se mantendrán bajo resguardo de los investigadores en lugares seguros. Los datos de las hojas de recolección de datos se vaciarán en bases de datos electrónicas, las cuales no contendrán los datos personales de cada paciente.

### *Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento*

A todos los pacientes se les solicitará firma del consentimiento informado. La Dra. Claudia Guadalupe Santos Castro (residente de reumatología matrícula 98273540) hablará de manera personal con cada participante, en un lugar cómodo en presencia de los testigos. Se explicará sobre en qué consiste el estudio, las muestras que se solicitarán y la entrega de los resultados de cada paciente al tener la información. Se entregará la carta de consentimiento informado (Anexo 1) para que lean con detenimiento; se resolverán las dudas por parte de la Dra. Santos. Se informará que todo momento se podrá retirar del estudio si así lo desea, sin repercutir en su atención médica.

### *Forma de selección de los participantes*

A partir de la aprobación del estudio, todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección se les invitará a participar en el presente protocolo. La participación será independiente de la religión, de la condición económica o nivel educativo de las familias.

## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

El presente estudio se basará en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en la NOM-087-ECOL-SSA1- 2002, para la toma de muestras, transporte, almacenamiento y desecho de las mismas.

Se cuenta con los permisos y/o licencias oficiales que se requieran para llevar a cabo el trabajo propuesto. Las instalaciones de los laboratorios involucrados se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto. El equipo a utilizar se encuentra en estado satisfactorio de operación. Existen dispositivos personales de protección que se encuentran en estado satisfactorio de operación. Los involucrados en el proyecto, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente. Se mantendrán las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del proyecto.

La seguridad referente a la toma de muestra es de quienes la realizan, las transportan y procesan en el laboratorio, ya que cualquier muestra que no sea manipulada de forma adecuada puede convertirse en una fuente de riesgo biológico para las personas que están en contacto o para el medio ambiente. Por lo que se utilizarán los elementos de protección personal necesarios para evitar exposición con riesgo biológico, de acuerdo a la Ley general de Salud en materia de investigación.

## RESULTADOS

Se encontraron 87 pacientes con diagnóstico de Miopatías inflamatorias (28 casos de polimiositis y el resto dermatomiositis o miositis inespecíficas). Se identificaron 19 pacientes con respuesta inadecuada inicial al tratamiento o recaída a los 6 meses. 3 pacientes con polimiositis, incluido un síndrome antisintetasa (10%) y 16 pacientes con dermatomiositis (27%).

Todos los pacientes analizados hasta el momento tienen diagnóstico de dermatomiositis, con una mediana de edad de 46 para mujeres y 43 para hombres (Tabla 1). Encontrando que los pacientes con anticuerpos asociados tienen más edad.

**Tabla 1: Resúmenes de casos<sup>a</sup>**

		Diagnóstico	Tiempo de diagnóstico	Edad	
Sexo	Mujer	1	Dermatomiositis	11	54
		2	Dermatomiositis	7	46
		3	Dermatomiositis	11	46
		4	Dermatomiositis	4	42
		5	Dermatomiositis	7	62
	Total	N	5	5	5
Hombre		1	Dermatomiositis	3	38
		2	Dermatomiositis	1	48
	Total	N	2	2	2
Total		N	7	7	7

Los anticuerpos detectados se ven en la tabla 2 y 3

**Tabla 2: Anticuerpos asociados detectados**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ninguno	3	42.9	42.9	42.9
AntiRo	2	28.6	28.6	71.4
Válidos AntiPM	1	14.3	14.3	85.7
AntiKu	1	14.3	14.3	100.0
Total	7	100.0	100.0	

**Tabla 3: Anticuerpo específico detectado**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ninguno	3	42.9	42.9	42.9
AntiJo	2	28.6	28.6	71.4
Válidos AntiMi2	1	14.3	14.3	85.7
AntiMDA5	1	14.3	14.3	100.0
Total	7	100.0	100.0	

Al comparar la edad, sexo en relación al tipo de anticuerpo, no encontramos diferencias estadísticas significativas (Tabla 4)

**Tabla 4: Pruebas de chi-cuadrado edad**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	4.958 <sup>a</sup>	5	.421	1.000		
Razón de verosimilitudes	6.788	5	.237	1.000		
Estadístico exacto de Fisher	4.822			1.000		
Asociación lineal por lineal	.596 <sup>b</sup>	1	.440	.543	.286	.057
N de casos válidos	7					

- a. 12 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .43.
- b. El estadístico tipificado es .772.

## DISCUSIÓN

El interés actual en determinar la existencia y el tipo de autoanticuerpos específicos en pacientes con miopatías inflamatorias recae en el descubrimiento de la asociación de estos anticuerpos con algunas manifestaciones clínicas, el curso de la enfermedad y el pronóstico.

En este estudio, no fue posible establecer si existe una relación entre la presencia de anticuerpos con la respuesta al tratamiento, tampoco se encontró asociación en cuanto a sexo, edad y el tipo de anticuerpo, sin embargo en este país no se ha realizado algún estudio similar en cuanto al análisis de una amplia gama de anticuerpos y su relación como factores predictores.

Recientemente se documentó en Japón por Watanabe y colaboradores un estudio donde se identificaron anticuerpos en el suero de 102 pacientes con diagnóstico de dermatomiositis o polimiositis encontrando que aquellos pacientes con ausencia de anticuerpos específicos de miositis (odds ratio 5.84,  $P = 0.009$ ) y la ausencia de debilidad muscular grave fueron factores independientes relacionados con la remisión sostenida de la enfermedad.<sup>22</sup> Hasta el momento de nuestros pacientes con falla a tratamiento solo uno carece de anticuerpos, por tal motivo se considera que el análisis de esta asociación también puede ser un factor predictor en nuestra población.

Los anticuerpos que más se han estudiado sobre todo en países orientales corresponden al grupo dirigido contra sintetasas, principalmente anti-Jo1, los cuales se han relacionado a mayor riesgo de neumopatía intersticial y peor pronóstico. Temmoku y colaboradores determinaron en 84 pacientes con miopatía inflamatoria idiopática que los anticuerpos más frecuentes correspondían a antiMDA5, anti ARS y anti Ro52, siendo lo anticuerpos anti-Jo1 y anti MDA5 los que se relacionaron con peor pronóstico por desarrollar neumopatía intersticial rápidamente progresiva.<sup>23</sup> De igual forma los anticuerpos mayormente encontrados en nuestra población corresponden a anti-Jo1 y anti Ro52. En cuanto al espectro clínico solo se reportó un paciente con positividad para MDA-5 quien durante el curso de la enfermedad desarrolló neumopatía intersticial. En pacientes Chinos con MII y neumopatía intersticial que tienen positividad para anti-Ro52 respondieron mejor a tratamiento, a diferencia de nuestros pacientes en los cuales se encontró anticuerpos antiRo52 los cuales no han desarrollado manifestaciones extramusculares ni se ha documentado remisión de la enfermedad a pesar del tratamiento inmunosupresor.

Nuestra principal limitante es el número de pacientes analizados hasta el momento y la heterogeneidad en cuanto a las características clínicas, sin embargo con lo reportado hasta el momento se ha identificado

cierta tendencia con la edad y la presencia de anticuerpo, así como estos con falla a tratamiento, características que correlaciona con lo reportado en la literatura.

## CONCLUSIÓN

Debido a las características de este estudio no es posible establecer si existe relación entre la falla a tratamiento y la positividad para anticuerpos ya sean asociados o específicos de miositis, Sin embargo lo reportado en la literatura a nivel mundial sugiere que si puede condicionar evolución tórpida de la enfermedad con mala respuesta al tratamiento y desenlaces fatales, por lo que consideramos importante extender el estudio a mayor número de pacientes.

## REFERENCIAS

1. A.E. Hack, B. de Paepe, J.L. de Bleecker, P-p. Tak, M de Visser. Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. *The journal of Medicine* 2011, 69(10): 410-421
2. K. N. Ramesha, Abraham Kuruvilla, P. S. Sarma, and V. V. Radhakrishnan. Clinical, electrophysiologic, and histopathologic profile, and outcome in idiopathic inflammatory myositis: An analysis of 68 cases. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010 Oct-Dec; 13(4): 250–256
3. Selva O'Callaghan Albert, Trallero Araguás Ernesto. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin.* 2008;4:197-206. - vol.4 núm 5
4. Riebelin Navarro Carlos, Nava Arnulfo. Patogenia de las miopatías inflamatorias idiopáticas *Reumatol Clin.* 2009; 05(Supl.3) :6-8 - vol.05 núm Supl.
5. López Longo Francisco Javier. Miopatías inflamatorias. Nuevos conceptos. *Reumatol Clin.* 2008;4:40-4. - vol.4 núm Extra.1
6. Nava Arnulfo, Orozco Barocio Gerardo. Abordaje en el diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias. *Reumatol Clin.* 2009; 5(53):32-34
7. Chester Vooddis an Thomas A. Medsger. Inflammatory muscle disease: clinical features. *Rheumatology Third Edition.* Editorial Mosby 2003 : 1537-1554
8. Paul F Dellaripa, Marc L Mille. Interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis: Clinical manifestations and diagnosis. Enero 2011

9. Hoyos Nieves, Casanova Álvaro, Sánchez Silvia, Valenzuela Claudia, García Asunción, María Giron Rosa. Polimiositis y afectación pulmonar intersticial con buena respuesta a glucocorticoides y metotrexato. *Arch Bronconeumol*. 2007;43 (11):636-9
10. Alain Meyer, Nicolas Meyer, Mickael Schaeffer, Jacques-Eric Gottenberg, Bernard Geny, Jean Sibilia, Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):50-63
11. Greenberg SA. Type 1 interferons and myositis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi:10.1186/ar2885
12. Greenberg SA. Dermatomyositis and type 1 interferons. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(3):198–203. doi:10.1007/s11926-010-0101-6
13. Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis Greenberg SA, Bradshaw EM, Pinkus JL, Pinkus GS, Burleson T, Due B, Bregoli LS, O'Connor KC, Amato AA. *Neurology* Dec 2005, 65 (11) 1782-1787; DOI:10.1212/01.wnl.0000187124.92826.20
14. Reed AM, Ytterberg SR. Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Nov;28(4):891-916.
15. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise S, Chan E. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and old biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 February ; 52(1): 1–19
16. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, Kuwana M. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2193
17. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(6):523.
18. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N for the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, et al 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:792-801
19. McHugh N, Tansley S. Autoantibodies in myositis. *Nature Reviews Rheumatology* volume14, pages290–302 (2018)
20. Marie, I. Morbidity and mortality in adult Polymyositis and Dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* (2012) 14: 275.
21. Petri M, Satoh M, Martín-Márquez B, et al. Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. *Arthritis Research & Therapy* 2013



22. Watanabe E, Gono T, Kuwana M, Terai C. Predictive factors for sustained remission with stratification by myositis-specific autoantibodies in adult polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology* 2019
23. Temmoku j et al. Clinical significance of myositis-specific autoantibody profiles in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 2019