

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
SECRETARIA DE SALUD

USO DE GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA EN PACIENTES CON  
DERMATOMIOSITIS

REVISION CUALITATIVA DE LA BIBLIOGRAFIA

TRABAJO DE TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. MARIA ADELINA PRIETO PATRON

TUTOR DE TESIS

DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA

MÉXICO, D. F.

2007



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.

**USO DE GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA EN PACIENTES  
CON DERMATOMIOSITIS**

**REVISION CUALITATIVA DE LA LITERATURA**

---

Dr. José N. Reynés Manzur

Director General de Enseñanza

---

Dra. Mirella Vázquez Rivera

Jefe del Departamento de Enseñanza de Pre y Posgrado

---

Dr. José Guadalupe Huerta López

Profesor Titular del Curso Alergia e Inmunología Pediátrica

---

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Médico adscrito al Servicio de Inmunología

Tutor del Trabajo de Tesis

## INDICE

Resumen	3
Antecedentes	6
Tratamiento con gamaglobulina intravenosa	15
Uso de gamaglobulina intravenosa en dermatomiositis	18
Planteamiento del problema	21
Objetivos	21
Material y métodos	22
Estrategia de búsqueda	22
Descripción de los estudios	23
Resultados	24
Discusión	27
Conclusiones	29
Bibliografía	31
Anexo 1	34
Anexo 2	36

# USO DE GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA EN PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS

PRIETO PATRON MARIA ADELINA\*

ESPINOSA PADILLA SARA ELVA\*\*

\*Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

\*\* Médico adscrito al Servicio de Inmunología Pediátrica.

## RESUMEN

La dermatomiositis (DM) es una miopatía de etiología autoinmune con afección principal a piel y músculo. Existe una producción de autoanticuerpos dirigidos contra el endotelio de los capilares del endomisio, los cuales se unen la fracción C3 del complemento, con el depósito posterior de C5b-C9 en los capilares intramusculares. La inflamación es predominantemente perivascular. La hiperplasia endotelial de los vasos del endomisio, se asocia con obliteración y reducción del número de capilares que lleva a isquemia de las fibras musculares.

Las citocinas, principalmente TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, TGF $\beta$ , y moléculas de adhesión participan en la movilización de linfocitos y macrófagos, que perpetúan el proceso inflamatorio.

Las manifestaciones clínicas son debilidad muscular progresiva simétrica, eritema en heliotropo, pápulas de Gottron, y se pueden presentar otras manifestaciones como artritis, disfonía, disfagia, dolor muscular, vasculitis y calcicosis en etapas avanzadas de la enfermedad. El diagnóstico se realiza con los criterios de Bohan y Peter, descritos en 1975.

El tratamiento es inicialmente con corticoesteroides, 1-2mg/kg/d, algunos pacientes con enfermedad de inicio reciente, éste es el único tratamiento. En caso de no presentar respuesta, de enfermedad avanzada o grave, y dependencia de esteroides, se inicia tratamiento con inmunosupresores, los cuales pueden ser metotrexate, azatioprina o ciclofosfamida, dependiendo de la severidad del cuadro.

El tratamiento con gammaglobulina intravenosa (GGIV) se ha descrito recientemente. La GGIV es un purificado obtenido del plasma de más de 1000 donadores. El mecanismo de acción incluye:

- Bloqueo de receptores Fc
- Inhibición de los componentes del complemento
- Neutralización de autoanticuerpos
- Disminución de la vida media de los autoanticuerpos.

Existen reportes de casos y series pequeñas de pacientes en los cuales se demuestra la efectividad de la GGIV en pacientes con DM y otras miopatías autoinmunes, en los cuales dosis inmunomoduladoras de GGIV han sido efectivas con mejoría clínica y de la arquitectura muscular; principalmente en pacientes con enfermedad grave, falta de respuesta al tratamiento establecido e infecciones concomitantes.

Se realizará una revisión cuali-cuantitativa de la literatura, con el objetivo de determinar la ventaja terapéutica del uso de GGIV en pacientes con DM.

Se realizará una búsqueda en las siguientes bases de datos:

PUBMED, LILACS, MDCONSULT, MEDLINE.

Período de búsqueda: Enero 1990-Enero 2007

Límites: estudios en humanos.

Se incluirán estudios clínicos aleatorizados, reportes de casos y artículos de revisión sobre pacientes con DMJ que hayan recibido tratamiento con GGIV.

## **ANALISIS DE LA LITERATURA**

El análisis de la literatura se realizará en base a los siguientes criterios:

1. Autores
2. Fecha de publicación
3. País de origen
4. Diseño de estudio
5. Tamaño de la muestra
6. Características de la población.
7. Tratamiento empleado:
  - a. Dosis de GGIV
  - b. Otro tratamiento
8. Resultado

# **USO DE GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA EN PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS**

PRIETO PATRON MARIA ADELINA\*

ESPINOSA PADILLA SARA ELVA\*\*

\*Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

\*\* Médico adscrito al Servicio de Inmunología Pediátrica.

## **ANTECEDENTES**

La dermatomiositis (DM) es una miopatía de etiología autoinmune con afección principal a piel y músculo.

En 1887 se describió la asociación entre la afección cutánea y muscular por Unverricht. En 1966 Banker y Victor analizaron la histopatología de las lesiones de tipo vasculítico en los músculos. En 1975 Bohan y Peter describieron los criterios clínicos de DM y polimiositis (PM), los cuales a pesar de que se han propuesto modificaciones, continúan vigentes <sup>1</sup>.

### **Epidemiología**

La incidencia se calcula en 0.4-0.55 casos x 100,000 habitantes. En la forma juvenil, se presenta de los 5 a 14 años. La relación femenino: masculino es de 1.7:1. <sup>2</sup>



## **Etiología y patogénesis.**

La enfermedad es causada por una pérdida de la tolerancia a antígenos propios a través de varios mecanismos, como delección clonal defectiva y mimetismo molecular.

## **Inmunopatogénesis**

Existe una producción de autoanticuerpos dirigidos contra el endotelio de los capilares del endomisio, los cuales se unen a la fracción C3 del complemento, con el depósito posterior de C5b-C9 en los capilares intramusculares. La inflamación es predominantemente perivascular<sup>3</sup>.

El primer blanco antigénico en la DM es el endotelio de los capilares del endomisio muscular. La enfermedad inicia cuando autoanticuerpos dirigidos contra células endoteliales activan la fracción C3 del complemento. C3 lleva a la formación de C3b, C4b y posteriormente del complejo de ataque de membrana (MAC) C5b-9<sup>3</sup>. Posteriormente los depósitos de complemento inducen inflamación de células endoteliales, vacuolización, necrosis capilar, inflamación perivascular, isquemia y destrucción de las fibras musculares. Las características de la atrofia perifascicular es causada por hipoperfusión.

La hiperplasia endotelial de los vasos del endomisio, se asocia con obliteración y reducción del número de capilares que lleva a isquemia de las fibras musculares<sup>3</sup>.

Citocinas y quimiocinas relacionadas con la activación de complemento son liberadas, e incrementan la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1 en células endoteliales, y facilitan el paso de linfocitos T activados al endomisio y perimisio vasculares. Predominan los linfocitos B y TCD4+<sup>3</sup>.

Las citocinas, principalmente TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, TGF $\beta$ , y moléculas de adhesión participan en la movilización de linfocitos y macrófagos, que perpetúan el proceso inflamatorio.

Tabla 1

Criterios para el diagnóstico de miopatías inflamatorias en niños y adultos	
1.- Afección muscular	Debilidad muscular proximal simétrica
2.- Biopsia muscular	Necrosis de fibras tipo I y II. Fagocitosis Regeneración con basofilia Nucleolos prominentes Atrofia en una distribución perifascicular
3.- Elevación de una o más de las enzimas musculares	Creatinin cinasa (CK), o aldolasa.
4.- Electromiografía	Unidades motoras pequeñas, polifásicas, ondas positivas. Irritabilidad insercional. Descargas repetitivas de alta frecuencia.
5.- Características dermatológicas	Coloración violácea de párpados (heliotropo) con edema periorbitario. Nódulos eritematosos en la región dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. (Pápulas de Gottron).

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975;292(7):34-7.<sup>1</sup>

Para el diagnóstico de DM, se requiere la presencia de 3 criterios más las manifestaciones dermatológicas.<sup>1</sup>

## **Genética**

Existe una fuerte asociación con algunos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). El HLA-DQA1\*0501 se ha descrito que incrementa la susceptibilidad de presentar miopatías inflamatorias en algunos grupos étnicos. Los alelos HLA-DMA\*0103 y HLA-DMB\*0102 son significativamente más frecuentes en pacientes con DM.

Se ha descrito microquimerismo materno con mayor frecuencia en pacientes con miositis, se ha identificado en linfocitos CD4 y CD8 periféricos y en las lesiones inflamatorias en piel y músculo en pacientes con miopatías inflamatorias<sup>4</sup>. El microquimerismo, puede ser responsable de inducir una respuesta injerto contra huésped manifestándose como autoinmunidad<sup>5</sup>.

Los pacientes con polimorfismos de genes del factor de necrosis tumoral (TNF), tienen formas más severas de miopatías<sup>4</sup>.

## **Agentes infecciosos**

Numerosos microorganismos se han asociado con la presencia de DM por un mecanismo de mimetismo molecular que puede desencadenar una respuesta inmune anormal<sup>4</sup>.

Los agentes que se han asociado son:

- Bacterias: Streptococcus B hemolítico grupo A, Borrelia spp
- Virus: Virus Hepatitis B, RNA picornaviruses, Coxsackie virus B, Echovirus, Influenza, Parainfluenza, Parvovirus B19.
- Parásitos: Toxoplasma gondii, trichinosis, filiarisis

### **Manifestaciones clínicas**

Se presenta de forma insidiosa y progresiva, con malestar general, fatiga, debilidad muscular, fiebre y lesiones cutáneas, estas últimas pueden preceder al diagnóstico 3-6 meses.

#### -Musculoesqueléticas

La debilidad muscular es predominantemente proximal afectando a la cintura escapular y cintura pélvica; y músculos flexores del cuello.

Los músculos afectados pueden estar dolorosos o indurados. El signo de Gowers generalmente está presente, el signo de Trendelenburg, indica debilidad de los aductores de la cadera<sup>2</sup> Los reflejos osteotendinosos son preservados. En los pacientes con afección severa se encuentran afectados los músculos faríngeos, hipofaríngeos y palatinos, con dificultad para deglutir. Disfonía voz nasal, regurgitación demuestran riesgo de broncoaspiración.

Algunos niños presentan artralgias o artritis, la cual es transitoria y no deformante, ocasionalmente acompañada de tenosinovitis o nódulos flexores. El desarrollo de contracturas en flexión, principalmente en las rodillas, cadera y hombros, es común y representa los efectos de la inflamación muscular más que de la sinovitis. La presencia

de artritis significativa, persistente en pacientes con miositis y cambios cutáneos compatibles con dermatomiositis, sugiere la posibilidad de un síndrome de sobreposición <sup>4</sup>.

#### -Mucocutáneas

En el 75% de los pacientes las alteraciones cutáneas son patognomónicas de la enfermedad. Ocasionalmente la dermatitis es la primera manifestación. Las más características con el eritema en heliotropo y las pápulas de Gottron (pápulas en la superficies extensora de las articulaciones) <sup>2, 4,6</sup>

Las alteraciones periungueales y en los capilares ungueales se encuentran en el 50-100% de los pacientes. La piel periungueal generalmente es eritematosa, y con presencia de telangiectasias. Dilatación de vasos, trombosis y hemorragia, son característicos, aunque no patognomónicos de la DM.

#### -Calcinosis

Es una complicación de la DM reportada en 30-70% de los pacientes dependiendo de la duración de la enfermedad. Se localiza en codos, rodillas o en algún sitio de traumatismo. Estas lesiones pueden causar infecciones y contracturas articulares. <sup>2</sup>

El mecanismo de calcinosis aparentemente es por la liberación de calcio mitocondrial a las vesículas por los músculos dañados, lo cual favorece la mineralización. <sup>7</sup>

#### -Vasculitis

Vasculitis visceral ocurre en la minoría de los pacientes. Es un dato de mal pronóstico. Esta complicación se caracteriza por dolor abdominal difuso, pancreatitis, melena,

hematemesis, los cuales representan vasculitis difusa de la mucosa del tracto gastrointestinal.<sup>5,7</sup>

#### -Cardiopulmonar.

Los más frecuentes son la presencia de soplos inespecíficos, cardiomegalia, con o sin cambios electrocardiográficos. La debilidad de los músculos respiratorios ocasiona enfermedad pulmonar restrictiva en los pacientes con afección moderada a severa. La neumonitis intersticial es rara en niños, se asocia con anticuerpos anti Jo-1.

#### -Lipodistrofia

Se caracteriza por una leve progresiva pérdida del tejido celular subcutáneo acompañada de hirsutismo, acantosis nigricans, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, tolerancia anormal a la glucosa e hipertrigliceridemia.

#### -Autoanticuerpos

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se encuentran presentes en 10-85% de los pacientes. Los anticuerpos específicos de miositis, los cuales están dirigidos a la RNA aminoacyl transferasa sintetasa, se han descrito en una pequeña parte de pacientes pediátricos.<sup>6</sup> Estos anticuerpos se han propuesto como criterio de clasificación en pacientes adultos con DM o polimiositis (PM)

#### -Enzimas musculares

Los niveles séricos de las enzimas sarcoplásmicas son importantes para el diagnóstico y monitorización de la efectividad del tratamiento.

Tabla 2 Manifestaciones clínicas en pacientes con DMJ en México.<sup>8</sup>

Debilidad muscular	99.01%	Disfonía	21.5%
Mialgias	85%	Prurito	18.6%
Artralgias	75%	Alopecia	18.6%
Fotosensibilidad	64.7%	Pérdida de peso	17.6%
Adinamia	61.7%	Disnea	10.7%
Astenia	60.7%	Cefalea	4.9%
Anorexia	53.9%	Dolor abdominal	1.9%
Fiebre	50%	Diaforesis	0.9%
Disfagia	43.1		

Espinosa-Rosales F, Gómez García J, González Zamora A, Onuma Takane E, Berrón-Pérez R, Sosa de Martínez M, Ortega-Martell J. Dermatomiositis juvenil: Perfil clínico en niños mexicanos. Acta Pediátrica de México 1996, 17: 5, 237-44.

Tabla 3 Manifestaciones clínicas en pacientes con DMJ en México. <sup>8</sup>

Marcha miopática	93%	Hepatomegalia	8%
Heliotropo	88%	Vasculitis cutánea	7%
Pápulas de Gottron	79%	Empastamiento muscular	6%
Atrofia muscular	54%	Telangiectasias ungueales	4%
Hipertricosis	45%	Arritmia	4%
Exantema malar	37%	Esplenomegalia	2%
Artritis	33%	Crecimiento cuticular	1%
Dermatosis generalizada	29%	Hipertensión arterial	1%
Crecimiento ganglionar	16%	Ictericia	1%
Calcinosis	15%	Hipotonía	1%
Raynaud	12%	Hiperpigmentación	1%

Espinosa-Rosales F, Gómez García J, González Zamora A, Onuma Takane E, Berrón-Pérez R, Sosa de Martínez M, Ortega-Martell J. Dermatomiositis juvenil: Perfil clínico en niños mexicanos. Acta Pediátrica de México 1996, 17: 5, 237-44.

## **Tratamiento**

Sin tratamiento 1/3 de pacientes fallecían, 1/3 de pacientes presentaban remisión y 1/3 incapacidad permanente.<sup>2</sup> El tratamiento de primera línea es con corticoesteroides, 1-2mg/kg/d, 30-60mg/d, o en pulsos intravenosos de metilprednisolona, el cual se disminuye en los siguientes meses.<sup>9</sup> En los pacientes con evolución menor a 6 meses, éste puede ser el único tratamiento. Después de 1-2 meses, se inicia reducción de la dosis de esteroides, vigilando la mejoría clínica y de parámetros de laboratorio.

En caso de no presentar respuesta, de enfermedad avanzada o grave, y/o dependencia de esteroides, se inicia tratamiento con inmunosupresores. El más utilizado es el metotrexate, (dosis máxima 25mg/semana)<sup>9</sup>, azatioprina (2-3mg/kg/d), o ciclofosfamida cuando el cuadro es sumamente agresivo, hay datos severos de vasculitis o falta de respuesta al tratamiento previo.<sup>9,11</sup> La hidroxicloriquina de 2-5mg/kg/d, hasta 400mg/d se utiliza para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis.

### Tratamientos futuros:

-Bloqueo de factor de necrosis tumoral alfa

TNF $\alpha$  se ha implicado en la patogénesis de las miopatías inflamatorias

Los antagonistas de TNF $\alpha$  (infiximab, etarnecept, adalimumab) se han utilizado en pacientes con DM y PM. Hasta el momento solo existen reportes de casos aislados, en los que se observó mejoría en la fuerza muscular y disminución en las enzimas musculares. Se requieren estudios mayores para valorar la eficacia de estos agentes en miopatías inflamatorias.<sup>9</sup> El costo aproximado del tratamiento con etarnecept es de seis mil a doce mil pesos mensuales.<sup>12</sup>



-Depleción de linfocitos B

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra CD20 el cual se expresa en linfocitos B productores de anticuerpos. En la DM los autoanticuerpos tienen un papel muy importante en la fisiopatogenia, por lo que este tratamiento puede ser efectivo. <sup>9</sup> La dosis recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup>SC semanal (4-8 dosis), y el costo por 500mg es de ocho mil doscientos a nueve mil pesos. <sup>13</sup>

## **TRATAMIENTO CON GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA**

### **MECANISMO DE ACCION DE LA GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA**

La GGIV es un purificado obtenido del plasma de más de 3,000 a 10,000 donadores. El mecanismo de acción incluye:

- Bloqueo de receptores Fc
- Inhibición de los componentes del complemento
- Neutralización de autoanticuerpos
- Disminución de la vida media de los autoanticuerpos. <sup>14</sup>

#### -Efecto en los anticuerpos:

La GGIV contiene anticuerpos IgG anti-idiotipo los cuales circulan en pares, y tienen la capacidad de neutralizar autoanticuerpos patogénicos, evitando su interacción con el autoantígeno. Los anticuerpos anti-idiotipo pueden disminuir la producción de anticuerpos por linfocitos B al unirse a IgM e inducir señales negativas. <sup>15</sup>

La GGIV acelera el catabolismo de la IgG al saturar los receptores FcRN, en las vesículas endocíticas. Normalmente, los anticuerpos IgG se unen a los receptores

FcRN para regresar intactos a la circulación y evitar la degradación en los lisosomas. La gran cantidad de IgG en las preparaciones de GGIV satura los receptores FcRN y acelera el catabolismo de IgG endógena reduciendo el nivel de autoanticuerpos patológicos.

-Efecto en el complemento:

Inhibición de fijación de complemento, bloquea la unión C3b y C4b. Prevención de la formación del complejo de ataque de membrana. Atenúa la amplificación de la cascada de complemento in vivo al inactivar los precursores de las convertasas de C3.

16,17,18

-Bloqueo de los receptores Fc de los macrófagos

GGIV bloquea los receptores Fc en las células fagocíticas al saturar, alterar o disminuir la afinidad del receptor Fc, bloqueando la activación de dichas células.<sup>19</sup>

Supresión de citocinas patogénicas y otras moléculas inmunorreguladoras

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la GGIV causa disminución de la expresión dosis-dependiente de citocinas y moléculas de adhesión como IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , MHCI, ICAM-I.<sup>18</sup>

Otros efectos:

-Bloqueo de superantígenos

-Modulación de la función de linfocitos T

-Interacción con las células productoras de antígenos

Wada et al <sup>20</sup> describieron el uso de un modelo murino de miositis autoinmune experimental (MAE) para investigar el mecanismo de acción de dosis elevadas de GGIV. Se inmunizaron ratones con miosina B y al establecerse la miositis, se les administraron dosis de GGIV 400mg/kg 5 dosis. Los ratones presentaron reducción de:

- Niveles séricos de anticuerpos anti miosina B.
- Depósito de IgG y C3 en el músculo esquelético comparado con los controles.
- Disminución de la necrosis de las fibras musculares e inflamación en el músculo esquelético.

#### **Uso de GGIV en enfermedades neurológicas.**

En 1982 se describieron los primeros casos de tratamiento de Esclerosis múltiple con GGIV, en 1985 se reportaron numerosos casos de Miastenia gravis tratada exitosamente con GGIV. Posteriormente el síndrome de Guillain-Barré en 1988. <sup>18</sup>

Uso de GGIV en enfermedades neurológicas

Tabla 4

Enfermedad	Nivel de evidencia	Recomendación
Síndrome de Guillain-Barré	I	Primera línea
Polineuropatía crónica desmielinizante		
-Fase aguda	I	Primera línea
-Fase crónica	III	Primera línea
Polineuropatía multifocal motora	I	Primera línea

Polineuropatía		
-IgM	I	Segunda o tercera línea
-IgG//IgA	III	Segunda o tercera línea
Miastenia gravis		
-Crisis miasténica	I	Alternativo a
-Tratamiento crónico	IV	plasmaféresis, tercera línea
Miositis		
-Dermatomiositis	I	Segunda o tercera línea
-Polimiositis	III/IV	Segunda o tercera línea
-Miositis con cuerpos de inclusión	I	Primera línea
Síndromes paraneoplásicos		
-Síndrome Eaton-Lambert	II	Segunda o tercera línea
-Encefalitis	III/IV	Segunda o tercera línea
límbica/polineuropatía/degeneración cerebelar subaguda		
Esclerosis múltiple		
-Recurrente-remitente	I	Segunda línea
-Secundariamente progresiva	I	No recomendada
-Primaria progresiva	-	No recomendada
-Remielinización	I	No recomendada

Sangel M, Pul R. Basic principles of intravenous immunoglobulin treatment. J Neurol 253:S5:18-24. 2006. <sup>18</sup>

## Uso de GGIV en Dermatomiositis

La GGIV modula múltiples eventos inmunológicos involucrados en la fisiopatogenia de la DMJ. Interfiere con moléculas coestimuladoras involucradas en la presentación de antígeno. Incrementa el catabolismo de la IgG, altera la función efectora de células T, modulación de la apoptosis.

### Mecanismos de acción de la GGIV en el tratamiento de Dermatomiositis:

Tabla 5

	Mecanismo	Efecto	Referencia
1	Interferencia con el sistema de complemento	Inhibe fijación de complemento. Previene formación MAC y el depósito en el tejido blanco. Atenúa la amplificación de la cascada de complemento in vivo al inactivar los precursores de las convertasas de C3.	16,21
2	Bloqueo de los receptores Fc en la pared vascular	Previene fijación de complejos inmunes a la pared vascular.	22
3	Bloqueo de citocinas	Disminuye la expresión de ICAM-1 y MHC-1, las cuales facilitan la adhesión de linfocitos a las células endoteliales, perpetuando el proceso inflamatorio.	19,22

Existen reportes de casos y series pequeñas de pacientes en los cuales se demuestra la efectividad de la GGIV en pacientes con DMJ y otras miopatías autoinmunes, en los

cuales dosis inmunomoduladoras de GGIV han sido efectivas con mejoría clínica y de la arquitectura muscular; principalmente en pacientes con enfermedad grave, falta de respuesta al tratamiento establecido e infecciones concomitantes.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se identificó la necesidad de analizar en forma sistemática la evidencia en relación al uso del tratamiento con GGIV en pacientes con DM con la finalidad de actualizar la literatura sobre este tema y documentar su aplicación en un futuro en pacientes diagnosticados con esta patología en el Instituto Nacional de Pediatría.

Tabla 6. Formulación de la pregunta de investigación.

Estructura PICO de la Pregunta de Investigación			
<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
Pacientes con diagnóstico de dermatomiositis	Uso terapéutico GGIV	Estudios descriptivos y/o comparativos con tratamientos convencionales	Respuesta al tratamiento



## **OBJETIVOS**

1. Presentar la evidencia del tratamiento médico GGIV en el tratamiento de DM.
2. Describir la respuesta al tratamiento médico con GGIV y la dosis utilizada.
3. Describir los efectos adversos del uso de GGIV

## **HIPOTESIS**

El uso de gammaglobulina intravenosa es efectivo en el tratamiento de dermatomiositis.

## **JUSTIFICACION**

En los pacientes con DM, con alguna infección grave, está contraindicado el tratamiento inmunosupresor, por lo que en estos pacientes el uso de gammaglobulina sería benéfico. Los pacientes con formas graves de DM, con afección de los músculos respiratorios, o con falla al tratamiento establecido, también serían candidatos para recibir GGIV.

El objetivo de esta revisión es describir el uso de GGIV en pacientes con DM, dosis utilizada, beneficios y efectos adversos reportados en la literatura.

## **MATERIAL Y METODOS**

Este estudio sigue la estructura de una revisión sistemática, sin serlo, pero es mejor que una revisión narrativa de la literatura. Servirá para evaluar la metodología desde el punto de vista cualitativa.

### **Diseño**

Tipo de estudio

Revisión cualitativa de la literatura

Tipo de participante

Estudios clínicos de pacientes con diagnóstico de Dermatomiositis de acuerdo a los criterios de Bohan y Peter, que hayan recibido tratamiento con GGIV.

### **Tipos de Medidas de Resultado**

Se incluyeron todos los estudios sobre uso de **GGIV en el tratamiento de DM** ya sea reporte de casos, serie de casos o estudios clínicos aleatorizados, doble ciego placebo controlados.

### **Estrategia de Búsqueda**

Se procedió a recoger la información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando la base de datos en Internet:

PUBMED, LILACS, MDCONSULT, MEDLINE.

Período de búsqueda: Enero 1990-Febrero 2007

Límites: estudios en humanos.

Utilizando las palabras clave "Dermatomyositis and Intravenous Immunoglobulin"

Limites: Estudios en humanos, idiomas inglés, francés y español.

### **Métodos de revisión**

Se realizó el cribaje del título y resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible.

### **DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Se encontraron 6 reportes de casos, con un total de 8 pacientes con DM y tratamiento con GGIV. 10 estudios, dos de ellos aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los demás prospectivos o retrospectivos, descriptivos, los cuales se muestran en los anexos 1 y 2.

## RESULTADOS

De los 16 estudios, los años de publicación van de 1991 a 2007. Los países donde se realizaron fueron: Estados Unidos (4), Japón (4), Francia (3), Canadá (2), Suiza (1), Australia (1).

Se encontraron un total de 6 reportes de casos de pacientes con dermatomiositis, con un total de 8 pacientes. 2 de estos estudios<sup>23,24</sup> reportaron pacientes pediátricos. La dosis administrada de GGIV en todos fue de 2grs/kg, en un lapso de 1 a 5 días. En todos ellos se refiere mejoría de las manifestaciones cutáneas, disminución de enzimas musculares, uno de ellos refiere disminución de las zonas de calcinosis.<sup>24</sup> 2 estudios<sup>25,26</sup> refieren mejoría clínica por neumonitis intersticial, en parámetros gasométricos, anticuerpos KL-6. Una paciente tratada con GGIV falleció posteriormente secundario a neumonía por *Pneumocystis carinii*<sup>27</sup> probablemente secundario a la inmunosupresión por el uso previo de esteroides. Aún en esta paciente, se refiere mejoría clínica importante después de la administración de la GGIV y ausencia de células inflamatorias en el estudio *post mortem* de músculo. El último estudio describe el caso de una paciente con DM y embarazada, en la cual el único tratamiento permitido era con corticoesteroides, con los potenciales efectos secundarios por lo que se inició la administración mensual de GGIV, con mejoría de los síntomas y sin efectos adversos en el recién nacido.<sup>28</sup>

Se encontraron 10 estudios sobre pacientes con DM y uso de GGIV. Dos de ellos fueron aleatorizados, doble ciego, placebo controlados. En el estudio realizado por Dalakas et al<sup>22</sup>, 15 pacientes con DM resistentes al tratamiento con esteroides e inmunosupresor, recibieron GGIV 2grs/kg o placebo, una vez al mes durante 3 meses. Al final de los primeros 3 meses, los pacientes tratados con GGIV presentaron mejoría

significativa en la fuerza muscular y síndromes neuromusculares comparados con los que recibieron placebo. Una mejoría dramática en las manifestaciones cutáneas, la cual precedió o coincidió con la mejoría de la fuerza muscular también se presentó.

El estudio histológico de biopsias musculares repetitivas detectó mejoría en la arquitectura muscular, con resolución de los parámetros inmuno patológicos aberrantes, incluyendo disminución del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, moléculas de adhesión celular 1 y factor transformante de crecimiento  $\beta$ . Se observó un incremento significativo en el diámetro de las fibras musculares y disminución en el número de capilares.

El estudio de Basta et al <sup>21</sup> también fue doble ciego, placebo controlado, aleatorizado. Se analizaron los sueros de pacientes con DM antes y después del tratamiento con GGIV. En ellos se demostró una disminución de C3, de la activación de C5, y de formación y depósito de MAC.

Mastaglia et al <sup>29</sup> realizan un estudio descriptivo, prospectivo de 16 pacientes con miopatías inflamatorias sin respuesta al tratamiento convencional, 5 de ellos con DM. 4 de éstos, presentaron mejoría en la fuerza muscular y disminución de CK.

En 2 estudios prospectivos, descriptivos, de series de casos, <sup>30, 31</sup> los pacientes son pediátricos (total 14 pacientes) los cuales recibieron GGIV 2grs/kg mensual. En ambos grupos, los pacientes habían recibido además de glucocorticoides, tratamiento inmunosupresor sin mejoría. Se describe mejoría clínica, en fuerza muscular medida por biometría. <sup>31</sup>

Cherin *et al* realizan un estudio retrospectivo de 50 pacientes que recibieron tratamiento con GGIV, 15 de ellos con DM. Presentaron mejoría significativa en los

parámetros clínicos y de laboratorio. La dosis de GGIV utilizada fue también de 2grs/kg.<sup>32</sup>

En el estudio de Lutz et al<sup>16</sup> se estudiaron 8 pacientes, 5 con DM y 3 con dermatomiositis amiopática, en los cuales se demostró además de incremento de la fuerza muscular y disminución de las enzimas musculares, disminución de los componentes de complemento C3b y C4, después de la administración de GGIV.

En el estudio de Al-Mayouf et al<sup>33</sup> se describe de manera retrospectiva 18 pacientes con Dermatomiositis Juvenil tratados con GGIV, 12 de los cuales, presentaron mejoría clínica y disminución de las enzimas musculares. Los 6 pacientes restantes, presentaron mejoría, pero permanecieron cortico-dependientes y requirieron múltiples agentes inmunosupresores para inducir remisión.

En los otros 2 estudios clínicos, prospectivos, descriptivos, de series de casos, se describen pacientes con DM o PM con mejoría significativa posterior a la administración de GGIV en la fuerza muscular, disminución de enzimas musculares, y reducción de la dosis previa de glucocorticoides.<sup>34,35</sup>

### **Efectos adversos de la GGIV**

Incluyen reacciones menores, autolimitadas, como cefalea, escalofríos, mialgias, que mejoran al disminuir la velocidad de infusión.

Los efectos raros son meningitis aséptica, reacciones dermatológicas como urticaria, prurito palmar, petequias, anafilaxia en pacientes con deficiencia de IgA, necrosis tubular aguda reversible en pacientes con depleción de volumen y tromboembolismo.

En el reporte de 2 casos en pacientes pediátricos<sup>24</sup> ambos pacientes presentaron cefalea y vómito por la administración de GGIV, cediendo los síntomas al disminuir la

velocidad de infusión de la GGIV. Otros efectos reportados fueron fiebre <sup>31,32</sup> en tres paciente, fatiga <sup>33</sup> en 6 pacientes y delirio <sup>32</sup> en 1 paciente.

En el estudio de Mastaglia et al <sup>29</sup> se reportaron reacciones similares, eritema local en 2 pacientes, exantema en 1, cefalea en 1 y prurito en 1.

Cherin et al reportaron fiebre en 4 pacientes, cefalea en 3 y exantema en 2. <sup>35</sup>

En el estudio de Hara et al <sup>34</sup> se describe un paciente que presentó un infarto del miocardio asintomático, posterior a la administración de GGIV, evidenciado por los electrocardiogramas de rutina. En este paciente no se pudo esclarecer la causa ya que pudo haber sido causado por el estado de tromboembolismo inducido por la GGIV, la hipercoagulabilidad por glucocorticoides o la miopatía inflamatoria.

## **DISCUSIÓN**

La DM se caracteriza por ser una microangiopatía muscular mediada por el depósito de complemento C5-9, ocasionando pérdida de capilares, isquemia muscular, necrosis de fibras musculares y atrofia perifascicular. Recientemente, dosis altas de GGIV han demostrado ser efectivas en DM refractaria. Se han reportado casos clínicos aislados de uso de DM y GGIV y algunos estudios clínicos controlados. Los estudios mencionados, describen pacientes con DM, y algunos con otras miopatías inflamatorias que recibieron GGIV. En estos pacientes, el diagnóstico se estableció de acuerdo con los criterios de Bohan y Peter <sup>1</sup>, los cuales presentaron ya sea complicaciones o falta de respuesta al tratamiento convencional con corticoesteroides e inmunosupresores. Los corticoesteroides e inmunosupresores como azatioprina, metotrexate y ciclofosfamida son efectivos en el tratamiento de DM. Otros tratamientos como plasmaféresis e irradiación corporal total han sido utilizados con escasa

efectividad y efectos secundarios severos. El uso de GGIV se ha descrito en casos de enfermedad avanzada, con resistencia al tratamiento con corticoesteroides.

En los casos que se utilizó GGIV los pacientes presentaron una mejoría clínica y de parámetros de laboratorio, permitiendo en algunos casos disminuir la dosis previa de esteroides, y en otros, induciendo remisión.

La GGIV ha demostrado ser efectiva en numerosas enfermedades autoinmunes. Su mecanismo de acción incluye:

- Bloqueo de los receptores Fc de en las células fagocíticas
- Anticuerpos neutralizantes contra microorganismos
- Presencia de anticuerpos antiidiotipo capaces de bloquear autoanticuerpos
- Bloqueo de la producción de citocinas
- Interferencia con el sistema de complemento.

Se ha demostrado in vivo e in vitro que la GGIV puede modular el sistema de complemento al prevenir su depósito en la microvasculatura. Este mecanismo de acción es benéfico en los pacientes con DM en los que el principal daño anatomopatológico es la destrucción de capilares por el MAC. La mejoría clínica e histopatológica en los pacientes con DM es debida al bloqueo en la formación del MAC, lo que permite neovascularización, repercusión del músculo, resolución de la isquemia y finalmente mejoría en la fuerza muscular.

Se ha propuesto que la GGIV puede ser un tratamiento alternativo o adyuvante a los inmunosupresores y efectivo como ahorrador de esteroides, o como en casos refractarios a la terapia convencional.



El tratamiento generalmente es bien tolerado, pero pueden presentarse reacciones adversas. El riesgo de un proceso tromboembólico es importante en pacientes de edad avanzada debido al efecto de la GGIV en la viscosidad sanguínea.

Los efectos adversos reportados fueron leves como cefalea, fiebre, exantema y vómito. No se reportan en estos estudios reacciones anafilácticas.

La dosis utilizada en los diferentes estudios fue alrededor de 2grs/kg, ya sea en 2 o 5 días, en diferente número de dosis.

Una limitante de esta revisión de la literatura, es que la mayoría de estos artículos no fueron placebo controlado, y el tratamiento con GGIV se utilizó en combinación con corticoesteroides y/o inmunosupresores. Sin embargo el hecho de que los pacientes no habían presentado respuesta al tratamiento previo, y mejoraron con el uso de GGIV, sugiere el efecto benéfico de este medicamento.

## CONCLUSIONES

La GGIV es efectiva en el tratamiento de varias enfermedades neurológicas autoinmunes, entre ellas las miopatías inflamatorias como DM, PM o miositis de cuerpos de inclusión. En pacientes con DM agresiva o resistente al tratamiento es útil, por los mecanismos de acción ya descritos. La eficacia de la GGIV es de corta duración, por lo que se requieren múltiples infusiones para un efecto duradero. Actualmente la indicación es como tratamiento de segunda línea en pacientes sin respuesta clínica al tratamiento inicial, o en aquéllos en los que está contraindicado iniciar un tratamiento inmunosupresor. En pacientes con infecciones respiratorias severas con ventilación mecánica, disminuye el tiempo de intubación y de estancia intrahospitalaria. En casos graves de neumonitis intersticial asociada a DM, la GGIV ha demostrado ser efectiva.<sup>25</sup> Uno de los factores limitantes para su uso es el costo elevado, con un costo aproximado de mil pesos por gramo; hasta el momento no existen estudios en pacientes con DM en relación al costo-beneficio del tratamiento con GGIV, sin embargo tiene un amplio perfil de eficacia y seguridad. Ante el beneficio y la falta de efectos colaterales importantes, su uso se justifica en pacientes complicados. Los efectos adversos generalmente son leves y tolerables, relacionados con la velocidad de infusión de la GGIV. La mayoría son estudios descriptivos, por lo que para tener conclusiones, se requieren estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, con una muestra mayor de pacientes, para indicarla como tratamiento de primera línea.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344–7, 403–7.
2. Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5<sup>th</sup> Edition. Elsevier Saunders
3. Dalakas M, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362:971-82.
4. Compeyrot Lacassagne S, Feldman B. Inflammatory Miopathies in Children. *Pediatr Clin N Am* 52 (2005) 493-520.
5. Pachman L. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression *Rheum Dis Clin N Am* 28 (2002) 579–602.
6. Imboden J, Hellmann D, Stone J. *Current Rheumatology Diagnosis and Treatment*. Mc Graw Hill. 2004.
7. Wedderburn L. Li C. Pediatric Idiopathic inflammatory muscle disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 18:3, 345-358. 2004.
8. Espinosa-Rosales F, Gómez García J, González Zamora A, Onuma Takane E, Berrón-Pérez R, Sosa de Martínez M, Ortega-Martell J. Dermatomiositis juvenil: Perfil clínico en niños mexicanos. *Acta Pediátrica de México* 1996, 17: 5, 237-44.
9. Di Martino S, MD, Kagen L. Newer Therapeutic Approaches: Inflammatory Muscle Disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 32 (2006) 121–128
10. Ramanan A, Campbell-Webster S, Ota S, Parker D. The Effectiveness of Treating Juvenile Dermatomyositis With Methotrexate and Aggressively Tapered Corticosteroids. *Arthritis and Rheumatism* 52, No. 11 3570-78.2005.
11. Choy E, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymiositis. *Rheumatology* 2002; 41:7-13
12. <http://www.enbrel.com>
13. <http://biolatina.wordpress.com/2006>
14. Dalakas M, Spath P. *Intravenous Immunoglobulins in the third millennium*. The Parthenon Publishing Group. 2004. 207-11.
15. Dalakas M. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther.* 2004 Jun;102(3):177-93.

16. Lutz H, Stammer P, Bianchi V, et al. Intravenously applied IgG stimulates complement attenuation in a complement-dependent autoimmune disease at the amplifying C3 convertase level. *Blood*. 2004;103:465-472
17. Dalakas M. Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases. *JAMA*. 2004;291:2367-2375
18. Sangel M, Pul R. Basic principles of intravenous immunoglobulin treatment. *J Neurol* 253:S5:18-24. 2006.
19. Dalakas M. The role of high-dose immune globulin intravenous in the treatment of dermatomyositis. *International Immunopharmacology* 6 (2006) 550–556.
20. Wada J, Shintani N, Kikutani K, et al. Intravenous immunoglobulin prevents experimental autoimmune myositis in SJL mice by reducing antimyosin antibody and by blocking complement deposition. *Clin Exp. Immunol* 2001; 124:282-9.
21. Basta M, Dalakas M. High-Dose Intravenous Immunoglobulin Exerts Its Beneficial Effect in Patients with Dermatomyositis by Blocking Endomysial Deposition of Activated Complement Fragments. *J. Clin. Invest.* 1994. 94:1729-1735.
22. Dalakas M, Ila I, Dambrosia J, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329:1993-2000.
23. Collet E, Dalac S, Maerens B et al. Juvenile dermatomyositis: treatment with intravenous gammaglobulin. *British Journal of Dermatology* (1994) 130. 231-234.
24. Vedanarayanan V, Subramony S, Ray L Treatment of Childhood Dermatomyositis With High Dose Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 1995;13:336-339.
25. Nagatomo Y, Okayama A, Murai K, et al. Successful treatment using high-dose intravenous immunoglobulin in a patient with rapidly progressive interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Mod Rheumatol* (2000) 10:165–168
26. Murota H, Muroi E, Yamaoka T, et al. Successful Treatment with Regimen of Intravenous Gammaglobulin and Cyclophosphamide for Dermatomyositis

Accompanied by Interstitial Pneumonia, Opportunistic Infection and Steroid Psychosis. *Allergy International*. 2006;55:199-202.

27. Furuya Y, Takahashi T, Hamamoto H, et al. High-Dose Immunoglobulin Therapy for a Patient with Dermatomyositis. *Internal Medicine* 37: 642-645, 1998.
28. Williams LI, Chang P, Park E, et al. Successful Treatment of Dermatomyositis During Pregnancy With Intravenous Immunoglobulin Monotherapy. *Obstetrics & Gynecology* 2007;109:561-563
29. Mastaglia F, Phillips B, Zilko P, et al. Immunoglobulin therapy in inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:107–110
30. Lang B, Laer R, Murphy G, et al. Treatment of Dermatomyositis With Intravenous Gammaglobulin. *Am J Med* 1991;91:169-72
31. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis – four year review of nine cases. *Arch Dis Child* 1995; 72:25-28.
32. Cherin P, Herson S, Wechsler B, et al. Efficacy of Intravenous Gammaglobulin Therapy in Chronic Refractory Polymyositis and Dermatomyositis: An Open Study With 20 Adult Patients. *Am J Med* 1991, 91:162-68.
33. Al-Mayouf S, Laxer R, Schneider R, et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Juvenile Dermatomyositis: Efficacy and Safety *J Rheumatol* 2000;27:2498–503.
34. Hara M, Kinoshita M, Saito E. et al. Prospective study of high-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 13:319-23. 2003.
- 35.- Cherin P. Les immunoglobulines intraveineuses dans les polymyosites et dermatomyosites *Ann. Med. Interne*,2000, 151,suppl. 1, 1S48-1S50

## Anexo 1

	Autor ,año, Referencia país.	No de pacientes	Características de los pacientes	Diagnóstico	Duración de la enfermedad	Tratamiento previo	Dosis GGIV	Efectos adversos GGIV	Evolución
1	Collet et al. 1994 <sup>23</sup>  Francia	2	Fem. 7 años	DMJ	3 meses	Prednisona 2grs/kg. Presentaron efectos adversos severos por esteroides (psicosis, diabetes mellitas.	GGIV 2grs/kg/mes. 9 dosis	No reportados	Remisión manifestaciones cutáneas, mejoría de la fuerza muscular, normalización de la electromiografía, normalización de enzimas musculares. El tratamiento con esteroides se suspendió al 6to mes.
			Fem 2 años	DMJ	6 meses				
2	Vedanarayanan et al. 1995 <sup>24</sup> Estados Unidos	2	Fem. 7 años	DMJ	2 años	Prednisona 2mg/kg Azatioprina 2mg/kg sin mejoría	GGIV mensual durante 28 meses.	Cefalea, vómito.	Mejoría de las características cutáneas, calcicosis, mejoría de la fuerza muscular.
			Fem. 2 años	DMJ	4 años	Prednisona 1mg/kgd Metotrexate dosis total 2000mg.	GGIV mensual durante 6 meses	Cefalea, vómito	Mejoría clínica después de 6 meses de tratamiento con GGIV,
3	Furuya et al. 1998 <sup>27</sup> Japón	1	Fem. 46 años. Deterioro progresivo disfagia, afección de músculos respiratorios, coagulación intravascular diseminada.	DM	3 meses	Prednisona 1gr/kg/d + pulsos de metilprednisolona	GGIV 0.4gr/kg/d por 5 días consecutivos	No reportados	Mejoría clínica en la fuerza muscular, ↓ enzimas musculares, presentó 2 semanas después infección pulmonar por Pneumocystis carinii y falleció. En la autopsia se encontró degeneración focal y algunas calcificaciones musculares, pero no se encontró infiltrado de células inflamatorias.

4	Nagatomo et al. <sup>25</sup> 2000 Japón	1	Masc. 36 años con neumonitis intersticial rápidamente progresiva.	DM	11 meses	Pulsos de metilprednisolona 1gr, ciclofosfamida 50-100mg/d	GGIV 20grs/d por 4 días.	No reportados	Incremento de la PaO <sub>2</sub> , ↓KL-6, enzimas musculares, disminución de dosis de prednisona 15mg/d.
5	Murota et al. <sup>26</sup> 2006. Japón	1	Fem. 47 años neumonitis intersticial + infección por citomegalovirus	DM	4 meses	Prednisona, ciclosporina	GGIV 4grs/kg/mes + ciclofosfamida 500mg/mes por 4 meses.	No reportados	Mejoría pulmonar clínica y radiológica, normalización de enzimas musculares. Continuó con el tratamiento previo de prednisona y ciclosporina.
6	Williams et al. <sup>28</sup> 2007. Estados Unidos	1	Fem Embarazo 5 semanas	DM		Prednisona	GGIV 1gr/kg mensual	No reportados	Mejoría de los síntomas, recién nacido sano de 3,657grs.

## Anexo 2

	Autor y año Referencia	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Características de la población	Instrumen-to de medición	Otros medica-mentos	Dosis GGIV	Efectos adversos por GGIV	Resultado
1	Cherin et al. <sup>32</sup> 1991 Francia	Prospectivo, descriptivo	20	14 pacientes con PM, 6 pacientes con DM. Edades: 21-83 años.	Fuerza muscular, CK, aldolasa.	Prednisona (19), metotrexate (10), azatioprina (6), ciclofosfamida (3), ciclosporina (3), clorambucil (1), plasmaféresis (8), linoféresis (1), irradiación corporal total (1).	2grs/kg x mes, 3-12 meses.	Cefalea (1), fiebre (2), delirio (1).	4 pacientes no presentaron mejoría después de la tercera infusión. Mejoría clínica en 15 pacientes (P<0.01). 18 pacientes presentaron ↓ enzimas musculares (p<0.01) De los 6 pacientes con DM, 5 presentaron mejoría clínica y todos presentaron normalización de enzimas musculares.
2	Lang et al. <sup>30</sup> 1991 Canadá	Descriptivo Serie de casos	5	1 masculino, 4 femeninos, edades: 2-7 años. Con resistencia al tratamiento con esteroides o toxicidad.		Corticoesteroides . 2 pacientes recibieron metotrexate, 1 paciente azatioprina, ciclofosfamida e hidroxicloroquina .	2gr kg/d x mes x 9 meses	No reportados	Mejoría de las lesiones cutáneas al 4to mes de tratamiento. Incremento de la fuerza muscular en varios grupos musculares de 34% a 606% medida por esfingomanometría



3	Dalakas et al. <sup>22</sup> 1993 Estados Unidos	Aleatorizado, doble ciego, placebo controlado.	15	18-55 años, 10 fem, 5 masc, dermatomiositis resistente al tratamiento.	Fuerza muscular, síntomas neuromusculares, biopsia muscular antes y después del tratamiento.	Prednisona + inmunosupresor (metotrexate, azatioprina o ciclofosfamida)	GGIV 2grs/kg por mes por 3 meses vs placebo	No reportados	Mejoría en la fuerza muscular (P<.018) y puntuación de síntomas neuromusculares (P<.035) con GGIV comparada con placebo, mejoría de la arquitectura muscular, ↓ expresión de MHC I, TGFβ e ICAM 1, incremento en el diámetro de las fibras musculares (P<0.04), ↑ en el número y ↓ en el número de capilares.
4	Basta et al. <sup>21</sup> 1994 Estados Unidos	Doble ciego, placebo controlado	13	Sin respuesta al tratamiento previo.	Fuerza muscular, biopsia muscular	Prednisona + metotrexate + ciclofosfamida	2grs/kg mensual por 3 meses	No reportados	↓ C3 posterior al tratamiento con GGIV. ↓ C5-9 sérico en los pacientes con DM después de la GGIV. Bloquea el depósito de MAC en las células blanco.
5	Sansome et al. <sup>31</sup> 1995 Inglaterra	Descriptivo Serie de casos	9	8-11 años.	Miometría	Prednisolona (9), azatioprina y ciclosporina (2), azatioprina (2), ciclosporina (4)	2grs/kg mensual. 1-6 dosis	Cefalea, fiebre (1 paciente)	Mejoría clínica, Mejoría en la puntuación de la miometría (p=0.033) ↓ dosis de esteroide en 6/8 pacientes.
6	Mastaglia et al. <sup>29</sup> 1998 Australia	Prospectivo,	16	Deterioro progresivo o recaída con tratamiento convencional. 5 DM, 2 PM, 4 síndrome de sobreposición, 5	Miometría, escalas funcionales, CK.	Prednisona, metotrexate, ciclosporina, azatioprina.	2grs/kg	Reacciones menores en 5/16 pacientes. Eritema local (2), exantema eritematoso	4/5 pacientes con DM mejoró su fuerza muscular y ↓ CK. PM mejoría 1 de 2 pacientes. 4/4 pacientes con Sx. Sobreposición mejoraron. Ninguno de los pacientes con miositis de cuerpos de inclusión presentó mejoría funcional.

				miositis de cuerpos de inclusión				(1), cefalea (1), prurito (1).	
7	Al Mayouf et al. <sup>33</sup> 2000 Canada	Retrospectivo	18	Pacientes con Dermato-miositis Juvenil	Enzimas musculares	10/18 pacientes con tratamiento adicional con metotrexate, azatioprina, ciclosporina y ciclofosfamida	2grs/kg	No reportados	12 pacientes presentaron mejoría clínica disminuyendo dosis de esteroide 50% en 3 meses. 9/12 pacientes recibieron GGIV solamente como tratamiento de segunda línea. 6 pacientes tuvieron resistencia a esteroides y requirieron múltiples fármacos para inducir remisión.
8	Cherin et al. <sup>35</sup> 2000 Francia	Restrospectivo	50	35 PM, 15 DM	Enzimas musculares, fuerza muscular	Esteroides + inmunosupresores (metotrexate, ciclofosfamida, azatioprina)	2grs/kg en 2 días	Fiebre(4), cefalea (3), exantema (2)	Mejoría clínica en 37 pacientes. Disminución de enzimas musculares 41 pacientes.
9	Hara et al. <sup>34</sup> 2003 Japón	Prospectivo, serie de casos.	8	Pacientes con DM(2) o PM(6) refractarios al tratamiento con corticoesteroides . 25-67 años.	Fuerza muscular, enzimas musculares.	Prednisona y metilprednisolona	GGIV 0.4grs/kg por 5 días.	Infarto del miocardio asintomático , (1) ↑ BUN (1)**	Seguimiento 3 meses. Mejoría en la fuerza muscular, ↓CPK, reducción de dosis de esteroides.
10	Lutz et al. <sup>33</sup> 2004 Suiza	Prospectivo	8	16-71 años. 5 con DM y 3 con dermatomiositis amiopática	Enzimas musculares, C3b, c4		GGIV 2grs/kg.	Fatiga (6)	↑ Fuerza muscular, ↓enzimas musculares, ↓ de C3b, C4.

\*\* Su relación con la administración de GGIV no pudo ser excluida.