



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

FACTORES PREDICTORES DE MALA RESPUESTA TERAPEUTICA EN MIOPATIAS INFLAMATORIAS AUTOINMUNES

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGIA

PRESENTA:

Dr. Jaime Reyes Gonzaga

ASESORES:

Dra. Claudia Verónica Cruz Reyes

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Dr. Ulises Angeles Garay



MEXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de Educación en Salud

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Profesor Titular del Curso

Jefe del Servicio de Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Jaime Reyes Gonzaga

Residente de Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

No. De Registro: 2012-3501-64

INDICE

Resumen.....	3
Antecedentes Científicos.....	5
Material y Métodos.....	11
Resultados.....	13
Discusión.....	15
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	19
Anexos.....	23

RESUMEN

FACTORES PREDICTORES DE MALA RESPUESTA TERAPEUTICA EN MIOPATIAS INFLAMATORIAS AUTOINMUNES

Objetivo. Identificar los factores predictores de mala respuesta terapéutica en pacientes con Miopatías inflamatorias autoinmunes.

Material y Métodos. La información fue recolectada de la revisión de expedientes clínicos de pacientes que cumplían con criterios diagnósticos para miopatía inflamatoria idiopática, mayores de 18 años, con un seguimiento mínimo de 3 meses. Se recolectó la información al momento del diagnóstico, a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses, se categorizó a los pacientes en aquellos con buena o con mala respuesta al tratamiento y se analizaron las variables potencialmente predictoras de mala respuesta.

Resultados. Se recolectó la información de 48 pacientes, la mayoría fueron mujeres (64.6%), con una media de edad de 42.7 años, se presentó fallecimiento en 2 pacientes (4.1%). Como tratamiento inicial el 100% utilizó esteroides a dosis altas de los cuáles el 29% requirió terapia con pulsos de metilprednisolona y el 72.91% utilizó al menos un inmunosupresor siendo los más frecuentes metotrexato y azatioprina, se observó que a los 24 meses el 80% de los pacientes continuaban con esteroide aunque a dosis bajas y la mayoría (96.77%) utilizaba al menos un inmunosupresor. A los 3 meses el 39.1% tuvieron mala respuesta al tratamiento, encontrándose como único factor asociado el retraso en el inicio del tratamiento ($p=0.02$), a los 6 meses los que presentaron mala respuesta fueron el 28.5%, a los 12 el 25.6%, a los 18 el 24.2% y a los 24 el 16.1% sin encontrarse en ninguna de estas mediciones factores asociados con dicha respuesta.

Conclusiones. Con los resultados obtenidos no fue posible determinar factores predictores de una mala respuesta al tratamiento, sin embargo se muestra como el retraso en el inicio del tratamiento puede ser un factor de riesgo asociado a este tipo de respuesta.

Palabras Clave. Miopatías inflamatorias idiopáticas. Factores predictores. Tratamiento.

ABSTRACT

PREDICTORS OF POOR RESPONSE TO TREATMENT IN IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

Objective. To identify factors associated with poor treatment response in patients with idiopathic inflammatory myopathies.

Material and Methods. Data were collected from a review of clinical records of patients meeting criteria for idiopathic inflammatory myopathies, over 18 years, with a minimum of follow-up 3 months. The information was collected at baseline, 3, 6, 12, 18 and 24 months, it was categorized into good or poor treatment response and analyzed the variables potentially predictive of poor response.

Results. The information was collected from 48 patients, most were women (64.6%) with a mean of age of 42.7 years, 2 patients died (4.1%). As initial treatment 100% used steroids in high doses of which 29% required pulse therapy with methylprednisolone and 72.91% used at least one immunosuppressive drug, the most frequent used were methotrexate and azathioprine, it was observed that at 24 months 80% of patients continued to use steroids but at low doses and 96.77% used at least one immunosuppressive. At 3 months 39.1% had poor response to treatment being the only factor associated the delayed in starting treatment ($p=0.02$), at 6 months those with poor response were 28.5% at 12 months 25.6% at 18 months 24.2% and 16.1% at 24 months but without any factor associated with poor response.

Conclusions. With the results was not possible to determine predictors of poor treatment response yet it shows that delayed in starting treatment may be a risk factor for this kind of response.

Keywords. Idiopathic inflammatory myopathies. Prognostic factors. Treatment.

ANTECEDENTES

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), comúnmente referidas como miositis son un grupo heterogéneo de trastornos de etiología autoinmune caracterizados por debilidad de músculos proximales e inflamación no supurativa del músculo esquelético. Las MII han sido tradicionalmente divididas en polimiositis, dermatomiositis, miositis asociada a cáncer, y miositis asociada con otra enfermedad del tejido conectivo. La miositis por cuerpos de inclusión es, a pesar de sus diferencias en la presentación clínica y respuesta terapéutica, usualmente agrupada también dentro de las MII ¹.

Los criterios de clasificación más frecuentemente utilizados son aquellos propuestos por Bohan y Peter en 1975, los cuales están basados en una combinación de datos clínicos, electromiográficos, de laboratorio y hallazgos en la biopsia ².

La incidencia de MII varía en diferentes poblaciones de 2 a 10 nuevos casos por millón de personas por año. Puede presentarse a cualquier edad, con un patrón de presentación de dos picos uno en la infancia y otro en la edad adulta con una relativa ausencia de presentación en la adolescencia y adultez joven. El promedio de edad de presentación de la miositis está incrementada cuando está asociada a malignidad. La relación de incidencia entre mujer-hombre es de 2.5:1, esta proporción es más baja cuando se presenta en la infancia y cuando se relaciona con malignidad (1:1) pero más alta cuando coexiste con otra enfermedad del tejido conectivo (10:1). Las MII tienen una incidencia de 3 a 4:1 en la relación de afroamericanos con blancos ³.

La polimiositis (PM) generalmente está dominada por manifestaciones musculares mientras que la dermatomiositis (DM) por signos cutáneos acompañados o precedidos de afección muscular. También pueden estar presentes alteraciones articulares, gastrointestinales, pulmonares, cardíacas y renales. Los principales síntomas son debilidad que afecta predominante a los músculos proximales y mialgias. Los músculos distales están involucrados tardíamente en PM y DM pero tempranamente en miopatía por cuerpos de inclusión (MCI). Se pueden afectar los

músculos extensores del cuello causando dificultad para sostener la cabeza. En los casos severos están afectados los músculos respiratorios y orofaríngeos causando disfagia y alteraciones respiratorias ⁴. Las manifestaciones dérmicas pueden preceder por varios meses o años a los signos de afección muscular. Las manifestaciones dérmicas más comunes son rash fotosensible en la cara, cuello, tórax anterior y superficie extensora de los brazos los cuales se observan en un 40% de los pacientes. Un signo peculiar de DM es el rash en heliotropo el cual es un eritema violáceo en los párpados, frecuentemente asociado con edema periorbitario y se encuentra presente hasta en un 25% de los casos. En el 30% de los casos pueden observarse en las superficies extensoras de las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales lesiones violáceas eritematosas (signo de Gottron) o pápulas (pápulas de Gottron) ⁵. El síntoma gastrointestinal más común es la disfagia, presente en 1/3 de los casos, esta puede ser debida a afección de los músculos orofaríngeos y/o de las fibras del músculo estriado del esófago superior ⁶. Los síntomas pulmonares son debidos a debilidad de los músculos torácicos o a enfermedad pulmonar intersticial. La fibrosis pulmonar puede demostrarse radiográficamente en 5-10% de los casos y está frecuentemente asociada con anticuerpos anti-tRNA sintetasa (anti-Jo-1) ó con una glicoproteína similar a la mucina (KL-6) ^{7, 8}. Las anomalías cardíacas son frecuentes en PM y DM, pero subclínicas. Las anomalías electrocardiográficas, incluyendo defectos de conducción y arrítmicas se han descrito en 50% de los casos. La miocarditis severa es rara y las formas graves pueden llevar a falla cardíaca congestiva ⁹. La afección renal es rara, puede estar causada por una persistente mioglobinuria y de forma aún más rara por glomerulonefritis mesangial ó rápidamente progresiva ¹⁰.

Los datos de laboratorio como velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) pueden estar elevadas durante las fases activas de la enfermedad. Los anticuerpos antinucleares son detectados en 50% de los casos por medio de inmunofluorescencia indirecta y en 80% por ELISA, siendo éstos hallazgos inespecíficos. Los niveles altos de enzimas musculares y la positividad de algunos autoanticuerpos son característicos de la enfermedad. La enzima

muscular más sensible es la creatincinasa sérica (CK). La elevación de la aldolasa sérica, deshidrogenasa láctica, alanino y aspartato amiotransferasas también pueden presentarse ¹¹. Los autoanticuerpos han sido divididos en específicos a miositis y asociados a miositis. Los anticuerpos específicos a miositis se encuentran presentes en 30-40% de los pacientes con PM-DM y son dirigidos contra sintetasas aminoacil citoplásmicos tRNA. Los anti-histidil-tRNA sintetasa (anti-Jo-1) son los más frecuentes (20-25%), son utilizados como marcador clínico dada su asociación con enfermedad pulmonar intersticial. Otros menos frecuentes (3-5%) son sintetasas específicos para alanina (anti-PL-12), treonina (anti-PL-7), glicina (anti-EJ), isoleucina (anti-OJ) y asparagina (anti-KS). Otros anticuerpos específicos son anti-Mi2 que se encuentran presentes en 10-15% de los pacientes con DM y PM y están asociados con enfermedad aguda, con buen pronóstico y buena respuesta terapéutica y los anti-partícula de reconocimiento de señal que se encuentran asociados con miositis necrotizante aguda y además asociados a una mala respuesta terapéutica ¹². Los anticuerpos asociados a miositis pueden encontrarse en otras enfermedades del tejido conectivo, los más importantes son el complejo PM/Scl generalmente encontrado en pacientes con miositis, esclerodermia o en sobreposición ¹³, los anti-Ku encontrados en síndromes de sobreposición con miositis y otras enfermedades del tejido conectivo ¹⁴, los anti-U1snRNP en sobreposición y miositis ¹⁵.

La electromiografía es útil para el diagnóstico encontrándose en ella aumento de la actividad espontánea y de inserción con potencial de fibrilación, descargas repetitivas complejas, ondas agudas positivas, pequeños potenciales de unidad motora polifásicos y reclutamiento temprano ¹⁶. La biopsia muscular es el estándar de oro en el diagnóstico de las MII. En la DM la inflamación es perivascular o en el septo interfascicular y alrededor de los fascículos, el infiltrado inflamatorio consiste principalmente de células B, macrófagos y células CD4+. De forma temprana en el proceso inflamatorio hay una activación del complemento que lleva a la formación y depósito de complejo de ataque de membrana sobre o alrededor de los vasos sanguíneos endomisiales con consecuente necrosis capilar, microinfartos, inflamación, hipoperfusión endofascicular y eventualmente atrofia perifascicular.

En la PM hay variabilidad en el tamaño de la fibra, fibras necróticas, en regeneración, dispersas e inflamación endomisial con invasión de fibras musculares no necróticas. El infiltrado inflamatorio principalmente consiste de células T CD8+ que invaden al CPH de clase I expresado en las fibras musculares. A diferencia de la DM en ésta no hay evidencia de depósitos inmunes en la microvasculatura ¹⁷.

El tratamiento de primera línea para la actividad de la enfermedad, para prevenir mortalidad y reducir la discapacidad a largo plazo son los esteroides a dosis altas con un posterior descenso gradual. El inicio de la terapia inmunosupresora está basado en una respuesta inefectiva a los esteroides a dosis apropiadas por al menos 2-3 meses, también al ocurrir recaídas al intentar el descenso de esteroides y a la necesidad de terapia inmunosupresora como ahorradora de esteroide cuando a pesar de su respuesta a estos se presenten efectos adversos serios a los mismos. Los inmunosupresores principales de primera línea incluyen azatioprina y metotrexato y los de segunda línea incluyen inmunoglobulina intravenosa la cual está recomendada en pacientes con PM/DM refractaria a esteroides, ciclosporina recomendada como parte de la terapia inicial en pacientes jóvenes con enfermedad moderada a severa o en adultos con factores de pobre pronóstico ^{18,19}. Para los pacientes con enfermedad severa, refractaria o dependientes de esteroides se utilizan combinaciones de terapia de segunda o de tercera línea como micofenolato de mofetilo el cual ha sido utilizado en pacientes adultos o en aquellos con miositis juvenil severa ²⁰, tacrolimus utilizado para la enfermedad refractaria incluyendo casos con presencia de anticuerpos antisintetasa y con anticuerpos contra partícula de reconocimiento de señal ²¹, ciclofosfamida en pulsos mensuales para pacientes con dermatomiositis juvenil severa o refractaria ²², rituximab el cual ha sido evaluado en estudios abiertos mostrando efectividad en pacientes con dermatomiositis juvenil y en adultos con enfermedad severa refractaria, sin embargo su efecto en las manifestaciones dérmicas no está claro, se han reportado buenos resultados en la mejoría de la fuerza muscular y en la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con anticuerpos antisintetasa y contra partícula de reconocimiento de señal ²³. Los

agentes anti factor de necrosis tumoral han tenido respuesta variable siendo más consistente en pacientes con dermatomiositis juvenil ²⁴, otros agentes biológicos han sido utilizados como anakinra, alemtuzumab y terapia de células madre con éxito en reporte de casos ²⁵. La respuesta al tratamiento difiere entre el espectro clínico y el fenotipo de autoanticuerpos. En los pacientes con dermatomiositis tienen tendencia a mantenerse con dosis bajas de prednisona y en menos del 50% requieren otra terapia. Aunque la actividad de la enfermedad frecuentemente se incrementa durante el descenso del esteroide el 13% no requiere continuar con la terapia. En el caso de los pacientes con polimiositis es más frecuente que requieran agentes citotóxicos. En el 40% de éstos pacientes la actividad de la enfermedad se incrementa durante la reducción de la terapia con esteroides. Los pacientes con miositis por cuerpos de inclusión son tratados frecuentemente con dosis bajas de prednisona y menos agentes citotóxicos, aunque generalmente requieren continuar con la terapia. Entre los subgrupos de anticuerpos los pacientes con antisintetasa requieren dosis moderada de prednisona, 60% de estos pacientes tienen incremento de la actividad de la enfermedad durante el descenso de la terapia esteroidea y la mayoría requiere tratamiento por más tiempo. Los pacientes con anticuerpos contra partícula de reconocimiento de señal requieren altas dosis de prednisona y generalmente requieren terapia concomitante con otros agentes y usualmente no es posible retirarla en años. Los pacientes con anti-Mi2 utilizan dosis bajas de prednisona, pocos pacientes requieren tratamiento con otro agente y sólo el 25% presentan incremento de la actividad de la enfermedad durante la reducción de la terapia con esteroide ²⁶.

En cuanto al pronóstico se ha reportado que entre 40 a 77% de los pacientes con PM y DM alcanzan la remisión, presentándose recaídas que van desde el 23 al 60%. La prevalencia de recurrencia a corto plazo es similar en PM y DM, sin embargo las recaídas subclínicas bioquímicas son más frecuentes en PM. En la DM los pacientes pueden presentar recaídas musculares o cutáneas por separado. A largo plazo la recurrencia en DM y PM es menos frecuente (6 a 43%) después del retiro de la terapia, siendo similar en ambos casos. Las recurrencias se presentan de forma más frecuente durante el primer año después de la

suspensión del tratamiento ²⁷. La supervivencia en PM y DM se encuentra entre 72-84%, 34-73% y 42-85% a 2, 5 y 10 años respectivamente ²⁸. Las causas principales de mortalidad son cáncer, complicaciones pulmonares y cardiovasculares ²⁹. En relación a los factores pronósticos de PM y DM una edad más joven se correlaciona con remisión, un periodo corto entre las manifestaciones clínicas y el inicio de la terapia predice remisión aunque esto no ha sido significativo ³⁰. La respuesta favorable en pacientes tratados en etapas tempranas puede estar en relación a una menor extensión del daño muscular histológico irreversible. Se ha descrito una correlación entre una mayor ganancia de fuerza muscular y niveles séricos altos de CK, sin embargo no es clara la relación entre los niveles iniciales de CK y la remisión ³¹. Se han reportado predictores de pobre pronóstico como lo es una edad mayor, afección pulmonar, alteración motora esofágica relacionada a neumonía por aspiración, insuficiencia ventilatoria y cáncer principalmente en pacientes mayores con dermatomiositis ³². En algunos reportes se menciona que los niveles normales de CK indican un pobre pronóstico sin embargo en otros no se ha encontrado esta correlación ³³. El presente estudio tiene por objetivo el identificar los factores predictores de mala respuesta terapéutica en pacientes con MII.

MATERIAL Y METODO

Se estudió una cohorte retrospectiva de pacientes con Miopatía Inflamatoria Autoinmune de acuerdo a los criterios diagnósticos de Bohan y Peter de 1975 (anexo 1) atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, de septiembre del 2007 a septiembre del 2011, que fueran mayores de 18 años, que recibieron tratamiento por lo menos 3 meses con esteroides con o sin terapia inmunosupresora. Se eliminaron a aquellos pacientes en los que no se pudo obtener más del 80% de los datos requeridos. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos y se obtuvieron variables en una hoja de recolección de datos (anexo 2) que incluyeron el tipo de Miopatía Inflamatoria Autoinmune, los datos de la biopsia muscular y de la electromiografía, la edad al momento del diagnóstico (mayores o igual a 50 años y menores de 50 años), el sexo, el tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y el inicio del tratamiento (más de 3 meses ó igual o menor a 3 meses), la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (definida como anomalías en la tomografía computarizada de alta resolución pulmonar: nódulos y micro nódulos parenquimatosos, opacidad lineares, irregularidades de las interfaces entre la pleura periférica y el parénquima pulmonar aireado, vidrio despolido, panal de abeja, bronquiectasias ó bronquiolectasias o en caso de contar con prueba de función pulmonar la presencia de un patrón restrictivo con capacidad vital forzada o capacidad pulmonar total <80% del valor predicho para la edad y talla así como disminución en la capacidad de difusión para monóxido de carbono), disfagia, disnea, fuerza muscular, lesiones cutáneas (heliotropo, gottron, signo del chal, eritema facial, signo de la “V” en tórax anterior), la afección a músculos de cuello y a músculos del diafragma, la presencia de neoplasia asociada, el tipo de tratamiento inicial (esteroides con o sin inmunosupresor) y parámetros de laboratorio como CK (elevada cuando su valor se encontró 3 veces por arriba del límite superior normal), elevación de enzimas hepáticas (cuando alguna de DHL, AST o ALT se encontró 2 veces arriba de su límite superior normal), anticuerpos antinucleares (positivo en caso de ser igual o mayor a 1:80 por inmunofluorescencia

indirecta) y anti-Jo1 (positivo ya fuera débil, moderado o fuerte de acuerdo al valor de referencia del laboratorio). Los datos se registraron al establecer el diagnóstico, a los 3 meses y en aquellos en los que se contó con información subsecuente a los 6, 12, 18 y 24 meses.

Definición de variables de desenlace

En cada paciente se determinó el tipo de respuesta al tratamiento clasificada como buena o mala a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Se definió como buena respuesta a la mejoría de las enzimas musculares por lo menos en un 30%, mejoría de la fuerza muscular al menos de un grado ^(Anexo 3), mejoría de las lesiones cutáneas (en dermatomiositis), mejoría en la función de los órganos mayores involucrados, después de 3 meses de adecuada terapia esteroidea ó después de al menos un inmunosupresor. Como mala respuesta se definió el encontrarse sin mejoría de las enzimas musculares en por lo menos un 30%, sin mejoría de la fuerza muscular de al menos un grado, sin mejoría de las lesiones cutáneas (en dermatomiositis), sin mejoría en la función de los órganos mayores involucrados, después de 3 meses de adecuada terapia esteroidea, ó después de al menos un inmunosupresor. O en caso de empeoramiento de los síntomas. Se analizaron los siguientes factores de posible asociación con una mala respuesta terapéutica: rango de edad, sexo, tipo de miopatía, retraso en el inicio del tratamiento, CK basal, elevación basal de enzimas hepáticas, ANA, anti-Jo1, disfagia basal, enfermedad pulmonar intersticial basal, disnea basal y tratamiento inicial.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico utilizando el software IBM SPSS Statistics 20, presentando las variables cuantitativas como desviación estándar y en porcentajes las variables cualitativas. Se realizó el análisis bivariado mediante la prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se calculó razón de probabilidades (odds ratio) con un IC 95%.

RESULTADOS

De un total de 55 pacientes de la cohorte de MII se eliminaron a 7, ya que no se contaba con la información suficiente para el análisis. Se incluyeron 48 pacientes de los cuáles 17 (35.4 %) eran hombres y 31 (64.6%) mujeres, con una media de edad de 42.7 años (rango 18 a 78). Se encontraron 10 (20.8%) pacientes con Polimiositis y 38 (79.2%) con Dermatomiositis de los cuáles 2 estaban asociados a neoplasia, uno a cáncer cervicouterino y otro a cáncer de mama. Durante el seguimiento fallecieron 2 pacientes (4.1%). Al inicio del estudio se encontraban 48 pacientes, a los 3 meses 48, a los 6 meses 46, a los 12 meses 43, a los 18 meses 33 y a los 24 meses 31 pacientes. Se encontraron ANAs positivos en 44 (93.6%) de los pacientes, y anti-Jo1 en 3 de los 41 (7.3%) en los que se determinaron (Tabla 1).

En relación al tratamiento inicial se encontró que en 48 (100%) pacientes se utilizó esteroide de los cuáles en 14 (29%) fue en terapia de pulsos de metilprednisolona, en 35 (72.91%) pacientes se utilizó inmunosupresor, siendo los más frecuentes Metotrexato en 52.08%, Azatioprina en 18.75% y Ciclosporina A en 6.25 %, además se encontró que a los 24 meses el 80% utilizaban esteroide y el 96.77% utilizaban terapia inmunosupresora entre los principales Metotrexato en el 70%, Azatioprina en el 63.33% y Ciclosporina en el 13.33% (Tabla 2). La media de la dosis de prednisona al inicio fue de 54.79 mg al día y a los 24 meses fue de 11.83 mg al día. Los niveles de CK al momento del diagnóstico se encontraron con una media de 5,325 U/L y a los 24 meses de 879 U/L (Tabla 3).

Respuesta terapéutica a los 3 meses.

De los 48 pacientes se obtuvo información para evaluar la respuesta terapéutica en 46, encontrando que en 18 (39.1%) fue mala y en 28 (60.9%) buena (Tabla 4). Se encontró que el 100% utilizaba prednisona a una dosis media de 40 mg al día y presentaba un descenso en los niveles de CK con una media de 1,363 U/L, además el 89.35% utilizaban al menos un inmunosupresor. En el análisis bivariado se observó que los pacientes con retraso en el inicio del tratamiento de más de 3 meses tenían mayor probabilidad de una mala respuesta ($p=0.02$, OR 2.6, IC 95%

1.10-6.10), no se realizó análisis multivariado debido a que sólo se encontró una variable con significancia estadística (Tabla 5).

Respuesta terapéutica a los 6 meses.

De los 46 pacientes se obtuvo información para evaluar la respuesta terapéutica en 44, encontrando que en 13 (29.5%) fue mala y en 31 (70.5%) fue buena. En el análisis bivariado no se encontró ninguna característica estadísticamente significativa por lo que no se realizó análisis multivariado (Tabla 6).

Respuesta terapéutica a los 12 meses.

De los 43 pacientes se obtuvo información en todos para evaluar respuesta terapéutica encontrando que en 11 (25.6%) fue mala y en 32 (74.4%) fue buena. En el análisis bivariado no se encontró factores con significancia estadística que pudieran asociarse a mala respuesta terapéutica, se encontró que el utilizar inmunosupresor en el tratamiento inicial se relacionaba con buena respuesta terapéutica sin embargo fue la única variable con significancia estadística por lo que no se realizó análisis multivariado.

Respuesta terapéutica a los 18 meses.

De los 33 pacientes se obtuvo información en todos para evaluar respuesta terapéutica observando que en 8 (24.2%) fue mala y en 25 (75.8%) fue buena. En el análisis bivariado no se encontraron factores que pudieran asociarse a mala respuesta terapéutica por lo que no se realizó análisis multivariado.

Respuesta terapéutica a los 24 meses.

De los 31 pacientes se obtuvo información en todos para evaluar respuesta terapéutica encontrando que en 5 (16.1%) fue mala y en 26 (83.9%) fue buena. En el análisis bivariado no se encontró variable que pudiera asociarse a una mala respuesta terapéutica por lo que no se realizó análisis multivariado.

DISCUSION

Determinar factores relacionados a la respuesta al tratamiento en pacientes con MII es difícil debido a que son patologías de baja prevalencia, su espectro clínico es heterogéneo y a la falta de medidas prácticas para evaluar su evolución. Existen pocos estudios que evalúan factores predictores terapéuticos ³⁴, la mayoría de los estudios evalúan factores pronósticos de sobrevida, y los que evalúan tratamiento en general están enfocados a manifestaciones específicas. En el presente estudio el objetivo principal fue determinar cuáles son los factores asociados a una mala respuesta al tratamiento. Encontramos que la relación mujer hombre fue de 1.8:1 similar a la reportada en la literatura (1.7-2:1) ^{35,36}, se encontró mayor prevalencia de dermatomiositis que de polimiositis 3.8:1 comparada con 2:1 reportada en otro estudio ³⁶, la media de edad de nuestros pacientes fue de 42.7 años la cual fue mayor a la reportada en el estudio de Mustafa y Dahbour ³⁵, sin embargo menor que en otros estudios en los cuales se reporta una media de 50 años ^{30, 37, 38}. En nuestra población se encontró con neoplasia a un 4.1% comparativamente bajo a lo reportado en otras cohortes en donde se ha observado en un 22% ^{30, 38}, esto probablemente sea debido a que nuestro centro hospitalario no es un centro de referencia de pacientes oncológicos por lo que hay pérdida de seguimiento de estos pacientes. En relación a los autoanticuerpos en nuestro estudio el 93.6% tuvieron ANAs positivos, aproximadamente el doble de lo reportado en otro estudio y el 7.3% tenían anti Jo-1 positivo similar a lo reportado en el mismo estudio de Marie Isabelle ³⁸, sin embargo en la mayoría de los reportes este se presenta en un 25-30% ³⁹. No se realizó la determinación de otros anticuerpos específicos de miositis ya que no se realizan en nuestro centro. Nosotros encontramos que un 29% de los pacientes requirió esteroides en terapia de pulsos con metilprednisolona, un porcentaje similar (30.1%) se encontró en otro estudio ³⁹, en el presente estudio en el 72.91% de los pacientes se inició terapia con inmunosupresores de forma temprana llegando a utilizarse en el 96.77% al final del seguimiento, en otro estudio se observó que el 78.76% de los pacientes requirió terapia inmunosupresora sin

especificarse el tiempo en el que se inicio ³⁶, esto contrasta con el reporte de un estudio que evaluaba recaídas en el cual el 48% de los pacientes recibieron esteroides como monoterapia con una duración media de 3 años ³⁸. En el presente estudio el 39.1% tuvieron mala respuesta al tratamiento y el 60.9% buena a los 3 meses comparado con la bibliografía en dónde se reporta una mala respuesta entre el 20-30%, y buena en el 60-70%, sin embargo lo reportado es sólo para terapia con esteroides ⁴⁰. Se observó en nuestro estudio que durante el seguimiento, el porcentaje de pacientes con mala respuesta disminuía y el de buena respuesta se incrementaba siendo a los 24 meses del 16.1% con mala respuesta y el 83.9% con buena respuesta. Sin embargo éstos fueron resultados solamente de evaluación del tipo de respuesta, no fueron de remisión y tampoco se evaluó recaídas ni daño crónico. En nuestro estudio de los factores que pudieran estar asociados a mala respuesta terapéutica a los 3 meses se encontró el retraso en el inicio del tratamiento, sin embargo esto no se relacionó en las siguientes evaluaciones por lo que no puede considerarse concluyente para este trabajo, en otro estudio se encontró que el retraso en el inicio del tratamiento si era factor predictor de no respuesta sin embargo esto era más evidente con un retraso de más de 18 meses ³⁶, además también resultó que en pacientes con miositis por cuerpos de inclusión no respondían al tratamiento lo cual para nuestro estudio no tuvimos pacientes con este diagnóstico y finalmente encontraron que pacientes con anticuerpos contra aminoacil-tRNA sintetasa y anti-SRP no respondían al tratamiento, al contrario de nuestro estudio en donde no se encontró esta asociación, sin embargo nuestro grupo de pacientes presentó en menor porcentaje positividad contra anticuerpos aminoacil-tRNA sintetasa y no realizamos anti-SRP. En el estudio de Koh y cols. el único factor de pobre respuesta terapéutica que se encontró fue una edad mayor ³⁰. Los factores que se han asociado con una reducida respuesta terapéutica al tratamiento solamente con esteroides son un retraso en el inicio del tratamiento, pacientes de mayor edad, afección orgánica severa incluyendo enfermedad pulmonar intersticial y afección cardíaca, malignidad asociada, detección de anticuerpos antisintetasa así como anti-SRP ⁴⁰. En otros estudios se han identificado factores de pobre respuesta terapéutica

como enfermedad aguda fulminante, presencia de otra enfermedad del tejido conectivo ⁴¹, así como larga evolución de la enfermedad ⁴². Por otra parte en nuestro estudio se observó que a los 12 meses el utilizar tratamiento inmunosupresor de forma temprana pudiera estar relacionado con una buena respuesta pero no se encontró esta asociación ni a los 18 ni a los 24 meses del seguimiento. Serán necesario estudios con mayor población para comprobar estas asociaciones.

CONCLUSIONES

- Nuestros pacientes presentan en mayor porcentaje una mala respuesta al tratamiento a los 3 meses en relación a lo reportado en la literatura.
- No se encontraron resultados concluyentes para establecer predictores de mala respuesta terapéutica.
- El retraso en el inicio del tratamiento pudiera estar asociado a una mala respuesta terapéutica.
- Es necesario realizar estudios con mayor número de población, multicéntricos y con mayor tiempo de seguimiento para establecer resultados concluyentes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.Herman F. Mann, Jiri Vencovsky, Ingrid E. Lunderberg. Treatment-resistant inflammatory myopathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24:427-440.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292:344-7
- 3.Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger Jr. TA. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol* 1990; 17: 1329-1334.
- 4.C. Briani, A. Doria, P. Sarzi-Puttini, M.C. Dalakas. Update on idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39(3): 161-170.
- 5.Rockerbie NR, Woo TY, Callen JP, Giustina T. Cutaneous changes of dermatomyositis precede muscle weakness. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 629-632.
- 6.De Merieux P, Verity MA, Clements JR, Paulus HE. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1983; 26:961-968.
- 7.Kubo M, Ihn H, Yamane K, Kikuchi K, Yazawa N, Soma Y, Tamaki K, Serum KL-6 and adult patients with polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology* 2000; 39:632-636.
- 8.Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L, Tarricone E, Gambari PF, Doria A. Anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity* 2005; 38:73-78.
- 9.Haupt HM, Hutchins GM. The Heart and cardiac conducting system in polymyositis-dermatomyositis. *Am J Cardiol* 1982; 50:998-1006.
- 10.Dyck RF, Katz A, Gordon DA, Johnson M, Shain House Z, Cardella CJ, Bear RA. Glomerulonephritis associated with polymyositis. *J Rheumatol* 1979; 6:336-344.
- 11.Morton III BD, Statland BE. Serum enzyme alterations in polymyositis, *Am J Clin Pathol* 1980; 73:556-557.
- 12.Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:116-23.

- 13.Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger Jr, TA. Serum autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1211-1217.
- 14.Franceschini F, Cavazzana I, Generali O, Quinzanini M, Viardi L, Ghirardello A, Cattaneo R. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: Clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol* 2002; 29:1393-1397.
- 15.Klein-Gunnewiek J, van Aarsen Y, van der Kemp A, Nelissen R, Pruijn GJ, van Venrooij WJ. The U1 snRNP complex: An autoantigen in connective tissue diseases. An update. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15:549-560.
- 16.Sandstedt P.E., Henriksson K.G.,Larsson L.E.: Quantitative electromyography in polymyositis and dermatomyositis. *Acta Neurol Scand* 1982; 65:110-121.
- 17.Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28:779-98.
- 18.Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of the inflammatory myopathies.*Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10(7):1183-1190.
- 19.CHU de Rouen IM, Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Presse Med.* 2011; 40:257-270.
- 20.Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(10):1496-1501.
- 21.Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(8):2439-2446.
- 22.Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology.* 2004; 43(4):491-496.
- 23.Majmudar S, Hall HA, Zimmermann B. Treatment of adult inflammatory myositis with rituximab. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15(7):338-340.
- 24.Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, et al. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2010; 146(7):780-784.
- 25.Lisa G. Rider, Frederick W. Miller. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *JAMA.*2011; 305(2):183-190.

26. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70(6):360-374.
27. Uthman I, Vazquez-Abad D, Senecal JL. Distinctive features of idiopathic inflammatory myopathies in French Canadians. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:447-58.
28. Maugars YM, Berthelot JMM, Abbas AA, Mussini JMB, Nguyen JMD, Prost AM. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:263-74
29. Oddis CV, Medsger TA Jr. Relationship between serum creatine kinase level and corticosteroid therapy in polymyositis dermatomyositis. *J Rheumatol* 1988; 15:807-11.
30. Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:857-61.
31. Fafalak RG, Peterson MGE, Kagen LJ. Strength in polymyositis and dermatomyositis: Best outcome in patients treated early. *J Rheumatol* 1994; 21:643-8.
32. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998; 25:1336-43.
33. Fudman EJ, Schnitzer TJ. Dermatomyositis without creatine kinase elevation. A poor prognostic sign. *Am J Med* 1986; 80:329-32.
34. Marshall M, Joffe, Lori A, Love, Richard L, Leff, David D, Fraser, Ira N, Targoff, Jeanne E, Hicks, Paul H, Plotz, Frederick W, Miller. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *The American Journal of Medicine* 1993; 94(4):379-387.
35. Khader N, Mustafa, Said S, Dahbour. Clinical characteristics and outcomes of patients with idiopathic inflammatory myopathies from Jordan 1996-2009. *Clin Rheumatol* 2010; 29:1381-1385.

- 36.Sergio Prieto, Josep M. Grau. The geoeidemiology of autoimmune muscle disease. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9:A330-A334.
- 37.Sandeep K. Agarwal, Paul A. Monach, William P. Dockett, Jonathan S. Coblyn. Characterization of relapses in adult idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol* 2006; 25:476-481.
- 38.Isabelle Marie, Eric Hachulla, Pierre-Yves Hatron, Marie-France Hellot, Herve Levesque, Bernard Devulder, Hubert Courtois. Polymyositis and Dermatomyositis: Short Term and Longterm Outcome, and Predictive Factors of Prognosis. *J Rheumatol* 2001; 28:2230-2237.
- 39.Mammen Andrew L. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7:343-354.
- 40.Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* 2011; 11:6-13.
- 41.Rose A L, Walton J N. Polymyositis: a survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis. *Brain* 1966; 89:747-68.
- 42.Plotz P H. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Intern Med* 1989; 111:143-57.

ANEXO 1.

Criterios para el diagnóstico de Polimiositis y Dermatomiositis de Bohan y Peter

- 1 Debilidad muscular proximal y simétrica
- 2 Evidencia de miositis por biopsia muscular
- 3 Elevación sérica de enzimas musculares
- 4 Patrón característico electromiográfico
- 5 Rash típico de dermatomiositis

Diagnóstico

Polimiositis

Definitivo: Todos positivos del 1 al 4

Probable: 3 positivos de cualquiera del 1 al 4

Posible: 2 positivos de cualquiera del 1 al 4

Dermatomiositis

Definitivo: El 5 positivo más 3 positivos de cualquiera del 1 al 4

Probable: El 5 positivo más 2 positivos de cualquiera del 1 al 4

Posible: El 5 positivo más 1 positivo de cualquiera del 1 al 4

ANEXO 2.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____ No. de Seguridad Social _____

Edad al diagnóstico: _____ Sexo: _____

Tipo de Miopatía: _____ Fecha de Inicio de los síntomas: _____

Fecha de diagnóstico: _____ Fecha de inicio del tratamiento: _____

Biopsia muscular (describir): _____

Electromiografía (describir): _____

TACAR con datos de enfermedad pulmonar intersticial: _____

Pruebas de función pulmonar con datos de enfermedad pulmonar intersticial: _____

Neoplasia asociada (Tipo): _____

ANA (patrón): _____ Anti-Jo1: _____

Tratamiento inicial (especificar tipo y dosis): _____

Tratamiento a los 3, 6, 12, 18, 24 meses (especificar tipo y dosis): _____

	Inicio	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Fuerza muscular						
Heliotropo						
Gottron						
Signo del chal						
Eritema facial						
Signo de la "V"						
Disnea						
Disfagia						
Afección a músculos del cuello						
Afección a músculos de diafragma						

	Inicio	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
CK						
DHL						
TGO						
TGP						

ANEXO 3.

MANUAL DE EVALUACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR

Grado 5: Fuerza muscular normal contra resistencia completa

Grado 4: La fuerza muscular está reducida pero la contracción muscular puede realizar un movimiento articular contra resistencia.

Grado 3: Contracción muscular contra la gravedad solamente, sin vencer resistencia del examinador.

Grado 2: Movimiento activo en un plano horizontal, no vence la gravedad.

Grado 1: Contracción muscular débil, palpable, con poco o sin movimiento visible.

Grado 0: Ausencia de contracción muscular.

TABLA 1.

**Características generales de los pacientes
(n=48)**

Características	n	(%)
Rango de edad		
≥ 50 años	12	25
< 50 años	36	75
Sexo		
Hombre	17	35.4
Mujer	31	64.6
Tipo de Miopatía		
DM	38	79.2
PM	10	20.8
Retraso en el inicio del tratamiento		
> 3 meses	23	47.9
≤ 3 meses	25	52.1
Ck basal		
Elevada	43	89.6
No Elevada	5	10.4
Enzimas hepáticas		
Elevada	42	87.5
No Elevada	6	12.5
ANA		
Positivo	44/47	93.6
Negativo	3/47	6.4
Anti-Jo1		
Positivo	3/41	7.3
Negativo	38/41	92.7
Disfagia basal		
Presente	14	29.2
Ausente	34	70.8
Enfermedad pulmonar intersticial		
Presente	2	4.2
Ausente	46	95.8
Disnea		
Presente	20	41.7
Ausente	28	58.3
Tratamiento inicial		
Sin inmunosupresor	13	27.1
Con inmunosupresor	35	72.9

TABLA 2.**Tratamiento**

Fármaco	Inicial		24 meses	
	n (48)	%	n (31)	%
Prednisona	48	100	25	80
Metotrexato	25	52.08	22	70
Azatioprina	9	18.75	20	63.33
Ciclosporina A	3	6.25	4	13.33
Leflunomida	1	2.08	0	0
Acido Micofenolico	1	2.08	1	3.33
Rituximab	0	0	3	10

TABLA 3.**Valores de CK y dosis de prednisona**

		CK (U/L)		Prednisona (mg)	
Tiempo	n	Media	n	Media	
Basal	48	5,325.73	48	54.792	
3 meses	44	1,363.52	46	40.272	
6 meses	44	753.39	45	31.556	
12 meses	41	908.90	43	21.919	
18 meses	33	495.67	33	19.92	
24 meses	31	879.52	30	11.83	

TABLA 4.

Respuesta al tratamiento		
	n	%
3 meses		
Mala	18	39.1
Buena	28	60.9
6 meses		
Mala	13	29.5
Buena	31	70.5
12 meses		
Mala	11	25.6
Buena	32	74.4
18 meses		
Mala	8	24.2
Buena	25	75.8
24 meses		
Mala	5	16.1
Buena	26	83.9

TABLA 5.**Repuesta terapéutica a los 3 meses**

Variables	Buena	Mala	p	OR	IC 95%
Edad \geq 50 años	6	5	0.73	1.22	(0.56-2.63)
Hombre	11	5	0.42	0.72	(0.31-1.66)
Dermatomiositis	22	14	1.00	0.97	(0.41-2.30)
Retraso en el inicio del tratamiento más de 3 meses	10	13	0.02	2.6	(1.10-6.10)
CK basal elevada	27	14	0.07	0.42	(0.23-0.78)
Enzimas hepáticas elevadas	26	14	0.19	0.52	(0.26-1.06)
ANA positivo	26	16	1.00	1.14	(0.22-5.92)
Anti Jo-1 positivo	1	2	0.55	1.89	(0.76-4.72)
Disfagia basal presente	10	4	0.33	0.65	(0.26-1.63)
Disnea basal presente	13	7	0.62	0.82	(0.39-1.74)
Enfermedad pulmonar intersticial basal presente	0	2	0.15	2.75	(1.86-4.06)
Tratamiento inicial sin inmunosupresor	6	7	0.20	1.61	(0.80-3.24)

*Valores de p obtenidos por chi cuadrada o por prueba exacta de Fisher

TABLA 6.**Respuesta terapéutica a los 6 meses**

Variables	Buena	Mala	p	OR	IC 95%
Edad ≥ 50 años	7	3	1.00	1.02	(0.34-3.00)
Hombre	11	5	1.00	1.09	(0.43-2.78)
Dermatomiositis	26	8	0.13	0.47	(0.19-1.12)
Retraso en el inicio del tratamiento más de 3 meses	13	8	0.24	1.75	(0.67-4.52)
CK basal elevada	29	11	0.57	0.55	(0.18-1.65)
Enzimas hepáticas elevadas	28	11	0.62	0.7	(0.21-2.30)
ANA positivo	30	11	0.20	0.4	(0.15-1.03)
Anti Jo-1 positivo	2	1	1.00	1.16	(0.21-6.28)
Disfagia basal presente	9	3	1.00	0.8	(0.26-2.41)
Disnea basal presente	14	6	0.95	1.02	(0.41-2.56)
Enfermedad pulmonar intersticial basal presente	0	2	0.08	3.81	(2.29-6.34)
Tratamiento inicial sin inmunosupresor	8	4	0.73	1.18	(0.58-1.46)

*Valores de p obtenidos por chi cuadrada o por prueba exacta de Fisher

TABLA 7.

Respuesta terapéutica a los 12 meses

Variables	Buena	Mala	p	OR	IC 95%
Edad ≥ 50 años	7	1	0.66	0.43	(0.06-2.94)
Hombre	13	3	0.49	0.63	(0.19-2.04)
Dermatomiositis	26	10	0.66	1.94	(0.29-12.86)
Retraso en el inicio del tratamiento más de 3 meses	15	4	0.73	0.72	(0.24-2.10)
CK basal elevada	29	11	0.56	0.72	(0.59-0.87)
Enzimas hepáticas elevadas	28	11	0.56	0.71	(0.59-0.87)
ANA positivo	30	10	1.00	0.75	(0.13-4.05)
Anti Jo-1 positivo	2	0	1.00	1.13	(1.10-1.63)
Disfagia basal presente	11	2	0.46	0.51	(0.12-2.05)
Disnea basal presente	12	7	0.17	2.21	(0.75-6.45)
Enfermedad pulmonar intersticial basal presente	2	0	1.00	1.36	(1.13-1.64)
Tratamiento inicial sin inmunosupresor	11	0	0.04	1.52	(1.18-1.95)

*Valores de p obtenidos por chi cuadrada o por prueba exacta de Fisher

TABLA 8.**Repuesta terapéutica a los 18 meses**

Variables	Buena	Mala	p	OR	IC 95%
Edad ≥ 50 años	4	3	0.32	2.22	(0.69-7.12)
Hombre	11	3	1.00	0.81	(0.23-2.85)
Dermatomiositis	21	6	0.62	0.66	(0.17-2.53)
Retraso en el inicio del tratamiento más de 3 meses	9	3	1.00	1.05	(0.30-3.64)
CK basal elevada	24	8	1.00	0.75	(0.61-0.91)
Enzimas hepáticas elevadas	23	8	1.00	0.74	(0.60-0.91)
ANA positivo	22	8	0.56	0.73	(0.59-0.91)
Anti Jo-1 positivo	1	0	1.00	1.22	(1.02-1.46)
Disfagia basal presente	7	2	1.00	0.88	(0.21-3.62)
Disnea basal presente	10	3	1.00	0.92	(0.26-3.22)
Enfermedad pulmonar intersticial basal presente	2	0	1.00	1.34	(1.09-1.65)
Tratamiento inicial sin inmunosupresor	5	3	0.37	1.87	(0.57-6.16)

*Valores de p obtenidos por chi cuadrada o por prueba exacta de Fisher

TABLA 9.

Repuesta terapéutica a los 24 meses

Variables	Buena	Mala	p	OR	IC 95%
Edad ≥ 50 años	5	2	0.56	2.28	(0.47-11.08)
Hombre	12	1	0.37	0.36	(0.07-1.69)
Dermatomiositis	22	3	0.24	0.66	(0.17-2.53)
Retraso en el inicio del tratamiento más de 3 meses	9	2	1.00	1.21	(0.23-6.19)
CK basal elevada	25	5	1.00	0.83	(0.71-0.97)
Enzimas hepáticas elevadas	24	5	1.00	0.82	(0.70-0.97)
ANA positivo	24	4	0.42	0.42	(0.06-2.69)
Anti Jo-1 positivo	1	0	1.00	1.25	(1.02-1.52)
Disfagia basal presente	8	1	1.00	0.61	(0.07-4.74)
Disnea basal presente	10	3	0.63	2.07	(0.40-10.71)
Enfermedad pulmonar intersticial basal presente	2	0	1.00	1.2	(1.02-1.42)
Tratamiento inicial sin inmunosupresor	6	2	0.58	1.91	(0.38-1.32)

*Valores de p obtenidos por chi cuadrada o por prueba exacta de Fisher