

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE ATENCION MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
DR. ANTONIO FRAGA MOURET
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

"ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS EN EL TEJIDO MUSCULAR DE
PACIENTES CON MIOPATIAS INFLAMATORIAS IDIOPATICAS QUE PERSISTEN
CON SINTOMAS DE LIMITACION FUNCIONAL MUSCULAR CON NIVELES
SERICOS DE CREATIN CINASA (CK) NORMAL"

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. YESSICA SARA PEREZ GONZALEZ

ASESORES:

DR. JOSE ALFREDO ALFARO MEJIA

DR. MOISES CASARRUBIAS RAMIREZ



MEXICO,D.F., 2012



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.

Dr. Jesus Arenas Osuna
Jefe de la División de Enseñanza
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Medico Nacional La Raza

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Medico Nacional La Raza

Dra. Yessica Sara Pérez González
Residente de la Especialidad de Medicina Interna

Numero de registro:

R-2011-3501-99

INDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES	6
OBJETIVO	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ANEXOS	25

RESUMEN

ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS EN EL TEJIDO MUSCULAR DE PACIENTES CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS QUE PERSISTEN CON SÍNTOMAS DE LIMITACIÓN FUNCIONAL MUSCULAR CON NIVELES SÉRICOS DE CREATIN CINASA (CK) NORMAL.

Objetivo: Describir los cambios histopatológicos en el musculo de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas que persisten con limitación de la funcionalidad y debilidad muscular y que tienen niveles séricos normales de CK.

Métodos: Se realizo un estudio observacional, y prospectivo en el Centro Medico Nacional La Raza, de Septiembre de 2011 a Febrero de 2012, en pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática. Se les realizo una valoración de la fuerza muscular y el daño global. Se midió nivel de CK y posteriormente se realizo biopsia muscular. Se realizo análisis descriptivo con distribución de frecuencias, media \pm desviación estándar, mediana \pm rango intercuartilica y moda de acuerdo al tipo de distribución de las variables.

Resultados: Se analizaron 7 pacientes. 4 pacientes con Polimiositis y 3 pacientes tuvieron Dermatomiositis. Al momento de la biopsia todos los pacientes tenían niveles séricos de CK normal. La fuerza muscular de las 4 extremidades fue 4- o menor. El daño global fue moderado en 5 pacientes, leve en 1 paciente y severo en otro. 5 pacientes tuvieron biopsia normal. Solo 2 presentaron cambios de inflamación y atrofia.

Conclusión: En los pacientes estudiados, los síntomas clínicos sugestivos de daño muscular no tuvieron correlación histopatológica en 5 casos. En ellos la electromiografía podría ser de utilidad para valorar la función muscular.

Palabras clave: Miopatía inflamatoria idiopática, Creatin cinasa, biopsia muscular.

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGIC CHANGES IN MUSCLE TISSUE FROM PATIENTS WITH IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHY THAT PERSIST WITH SYMPTOMS OF WEAKNESS AND FUNCTIONAL LIMITATION AND HAVE NORMAL SERUM LEVELS OF CREATIN KINASE (CK).

Objective: To describe the histopathologic changes in muscle tissue from patients with an idiopathic inflammatory myopathy that persist with symptoms of weakness and functional limitation and have normal serum levels of CK.

Methods: We carried out an observational, prospective, study in La Raza Medical Center, from September 2011 to February 2012, including all patients with the diagnosis of an idiopathic inflammatory. We made muscle strength and a global damage evaluation. We measured serum levels of CK and we took a muscle biopsy. With the data obtained, we realized a descriptive analysis with distribution of frequencies, media \pm standard deviation, median \pm interquartile range, and mode according to the measuring scale and type of distribution of the study variables.

Results: We analyzed 7 patients, 4 of them had diagnosis of Polymyositis and 3 had Dermatomyositis. At the moment of biopsy CK serum levels were normal. Muscle strength was 4- or less in 4 extremities, global damage was moderate in 5 cases, mild in 1 patient and severe in other. Five patients had normal biopsies. Only 2 patients had changes of inflammation and atrophy.

Conclusion: In the patients studied, clinical symptoms suggestive of muscle damage did not correlate with histopathologic changes in 5 cases. In these patients, electromyography could be useful to evaluate function.

Key words: Idiopathic inflammatory myopathy, muscle weakness, Creatin Kinase, muscle biopsy

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las miopatías inflamatorias idiopáticas, son un grupo de enfermedades sistémicas del tejido conectivo, que se caracterizan por debilidad muscular, simétrica y proximal, así como disminución del desempeño muscular e inflamación crónica. Se caracterizan por ser desordenes crónicos que pueden evolucionar con discapacidad residual en un alto porcentaje de pacientes (hasta dos tercios), con recuperación incompleta en la mayoría. Existen 3 entidades diferentes: Dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión. (1)

Son entidades raras, con una incidencia de aproximadamente 1/100,000. Afecta más frecuentemente a mujeres que a hombres, habitualmente inicia en la segunda década de la vida. (2)

Se han producido muchas clasificaciones de la enfermedad, pero la más utilizadas en la práctica clínica es la propuesta por Bohan y Peter (3):

- Grupo 1: Polimiositis idiopática primaria
- Grupo 2: Dermatomiositis idiopática primaria
- Grupo 3: Dermatomiositis o polimiositis asociada a neoplasia
- Grupo 4: Dermatomiositis o polimiositis asociada a vasculitis
- Grupo 5: Dermatomiositis o polimiositis asociada a enfermedades colágeno-vasculares (síndrome de sobre posición). (3)

Los pacientes afectados típicamente tienen dificultad para subir escaleras, levantarse de una silla, o para levantar objetos por arriba de la cabeza. Puede haber debilidad del cuello y disfagia, sin embargo es raro el involucro de los músculos faciales y extra oculares. (4)

La dermatomiositis, presenta manifestaciones en la piel que la distingue de otras miopatías. Son características la coloración violácea en los párpados (rash en heliotropo), con edema periorbital, las pápulas eritematosas en los nudillos (signo de Gottron) y pápulas eritematosas en codos y rodillas. (4)

A diferencia de la polimiositis y dermatomiositis, la miopatía por cuerpos de inclusión es más común después de los 50 años y afecta a hombres más que a mujeres. Esta se presenta con debilidad muscular y atrofia que puede ser distal y asimétrica. Esta

miopatía no responde al tratamiento inmunosupresor como los pacientes con polimiositis. (5)

Las manifestaciones sistémicas, como fatiga, anorexia y fiebre son poco comunes. Hasta un 50% de los pacientes presentan manifestaciones extra musculares, de estas las mas frecuentes son alteraciones cardiacas (miocardiopatía y trastornos de la conducción) y pulmonares (alveolitis y debilidad de los músculos respiratorios). (5)

La asociación de las miopatías inflamatorias con neoplasias es más común en la dermatomiositis que en pacientes con polimiositis. (5)

La alteración de la fuerza muscular secundaria a inflamación muscular crónica y a la atrofia o cicatrización de la miositis contribuyen a la limitación funcional, discapacidad y disminución en la calidad de vida. (6)

Los factores que se han asociado con disminución de la sobrevida en las series publicadas incluyen edad, asociación con malignidad, retraso en el inicio de manejo con corticoesteroides, disfagia, neumonía por bronco aspiración, enfermedad pulmonar intersticial, e involucro miocárdico. De los auto anticuerpos, el anti-SRP es el marcador de peor pronóstico, de igual forma, las anti sintetasas se asocian con exacerbaciones recurrentes de la enfermedad y menor sobrevida. Por el contrario, la tasa de sobrevida a 5 años entre los sujetos con PM-Scl y anti Mi-2 se acerca al 95%. (6)

Los determinantes del estado funcional en los pacientes con miositis son diferentes de aquellos determinantes de la sobrevida; la morbilidad, es resultado de los efectos del tratamiento, así como del proceso inflamatorio primario. (6)

El daño de la fibra muscular en dermatomiositis, ha sido atribuido a una lesión microvascular, posiblemente mediada inmunológicamente, mientras que en la polimiositis y la miopatía por cuerpos de inclusión, el daño se atribuye, al menos en parte a daño muscular directo, mediado por las células T citotóxicas. En la polimiositis y la miositis por cuerpos de inclusión, las células T citotóxicas se encuentran rodeando, invadiendo y destruyendo las fibras musculares. (7)

La elevación de las enzimas derivadas del músculo que se observa en los pacientes con miopatías inflamatorias, reflejan la presencia de lesión muscular. (8) La creatin cinasa (CK), ha sido considerada la enzima mas útil para el diagnostico y seguimiento de los pacientes con miopatía inflamatoria, y es considerada la más sensible para

detectar lesión muscular, incluso en casos de miositis moderada. El incremento promedio de CK en adultos con miopatía inflamatoria es aproximadamente 10 veces por arriba del límite superior normal, pero en algunos casos puede elevarse hasta 100 veces. (8)

80 a 90% de los pacientes con polimiositis o dermatomiositis, tienen niveles elevados de CK en su evaluación inicial y 95% de ellos tendrán elevación de CK en algún momento de la enfermedad. Sin embargo una pequeña proporción de pacientes con miopatía inflamatoria, se presenta con datos de miositis activa sin elevación de la CK, lo cual es mas frecuente en las etapas tardías y exacerbaciones tardías de la enfermedad. (9)

A pesar de que el valor sérico de CK no es confiable como guía absoluta, su medición puede ser de gran utilidad para el seguimiento de pacientes con miopatías inflamatorias. En particular, la elevación de CK en pacientes aparentemente estables puede predecir un cuadro de exacerbación, habitualmente precediéndola por aproximadamente 6 semanas. De igual manera, los niveles de CK disminuyen 3 a 4 semanas antes de la recuperación de la fuerza muscular. (9)

Evolución

Es necesaria la medición de la actividad de la enfermedad, con el objetivo de monitorear el efecto del tratamiento, así como para distinguir la actividad de la enfermedad de los cambios crónicos e irreversibles que ocasionan discapacidad. La forma más común de evaluar la respuesta al tratamiento es la valoración clínica de la fuerza muscular y los niveles séricos de enzimas musculares. Sin embargo, a pesar de que existe una aceptación general de que la función muscular es el factor más relevante para evaluar la respuesta al tratamiento, no existe un consenso de cómo debe evaluarse. Además, la reducción de la función muscular, puede ser resultado tanto de inflamación activa del músculo como de los cambios fibróticos crónicos, por lo tanto la medición clínica de la función muscular se debe realizar en conjunto con otras herramientas diagnósticas que reflejen inflamación activa. (9)

La actividad de la enfermedad, se define como la presencia de manifestaciones reversibles que son resultado directo de un proceso inflamatorio, mientras que el daño inducido por la enfermedad se refleja en cambios persistentes en la anatomía,

fisiología, patología o función que son resultado de actividad previa de la enfermedad, (lo que ocasiona cicatrización, fibrosis y atrofia). (9)

Diversas mediciones, incluyendo aquellas que examinan la fuerza muscular y función, no pueden distinguir entre actividad de la enfermedad y daño previo, incluyendo los cambios irreversibles como atrofia y fibrosis. (9)

Los niveles séricos de CK pueden correlacionar con la histopatología del músculo en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas, pero pueden mejorar hasta llegar a niveles séricos normales, incluso en casos en que la biopsia muscular demuestra cambios inflamatorios. Además, la CK y otras enzimas musculares habitualmente no correlacionan con el estado de fuerza muscular en pacientes con polimiositis y dermatomiositis. En estos casos, los valores séricos pueden mejorar sin que esto corresponda a mejoría en la fuerza muscular o funcionalidad del paciente. (9)

La inconsistencia en la relación de los niveles séricos de CK con la histopatología muscular y mediciones clínicas de actividad es multifactorial, pero se debe en parte a que la CK y otras enzimas musculares presentan mejoría semanas antes que la fuerza muscular y de igual forma, presentan elevación 1 mes antes de que una recaída sea clínicamente evidente. (9)

Los niveles de CK pueden volver a la normalidad a pesar de enfermedad activa por supresión de su liberación al suero por tratamiento con esteroide, por la presencia en el suero de inhibidores de actividad de CK, o por enfermedad de largo tiempo de evolución, en la cual la atrofia muscular extensa conlleva a pérdida intrínseca de la actividad de CK. (9)

La electromiografía y la biopsia muscular, son potencialmente útiles en el curso tardío de la enfermedad para detectar actividad de la enfermedad de bajo grado. Aunque los cambios electromiográficos son inespecíficos, el nivel de actividad espontánea, descargas de alta frecuencia y la duración del potencial de unidad motora correlacionan de forma inversa con la fuerza muscular del paciente. La examinación de los músculos debilitados ofrece la mayor posibilidad de incrementar la sensibilidad de la electromiografía, sin embargo, la posición de las agujas al momento del estudio, la proporción de mioblastos en regeneración y la fibrosis muscular son factores que en conjunto contribuyen a la variabilidad de los resultados. (9)

Es de gran importancia para la toma de decisiones en el tratamiento, la evaluación del daño irreversible en la miositis, ya que esta no responde al tratamiento anti inflamatorio. El daño irreversible se define como cambios patológicos persistentes: fibrosis, cicatrización y atrofia, o cambios persistentes en la fisiología o funcionalidad, que se encuentran presentes por un periodo de por lo menos 6 meses y ser resultado de actividad previa de la enfermedad, toxicidad medicamentosa o un proceso patológico con existente. (9)

La evaluación del daño es fundamental para entender la historia natural y pronóstico de esta enfermedad, además de la importancia para documentar las secuelas de la terapia a largo plazo. (9)

Algunos métodos han demostrado su utilidad en la evaluación del daño muscular en miositis. Por ejemplo, en la fase crónica de las miopatías inflamatorias, la EMG demuestra incremento en la duración y disminución de la amplitud de los potenciales de acción. (9)

En los pacientes con enfermedad de larga evolución, los cambios persistentes de más de 6 meses de evolución, que no responden a tratamiento inmunosupresor sugieren un componente de daño irreversible. Por lo tanto, un estancamiento en la mejoría de la fuerza muscular, o de la funcionalidad con déficits residuales, en presencia de niveles normales o estables de enzimas musculares, es sugestivo de daño muscular. Los niveles séricos de enzimas pueden permanecer bajos o normales en presencia de atrofia muscular severa. (9)

Sultan et al. (10) valoró en una cohorte de 46 pacientes con miopatía inflamatoria idiopática (polimiositis, dermatomiositis) la evolución a largo plazo y el pronóstico de estos pacientes así como su impacto en la calidad de vida. En este estudio, se observó la progresión de la enfermedad en un periodo de 20 años. Un tercio de los pacientes cursó con enfermedad crónica progresiva y hasta el 20% cursó con exacerbaciones y remisiones. (10)

En un meta-análisis realizado en 2005 por Choy et. Al, en relación con las opciones terapéuticas para las miopatías inflamatorias, la conclusión de los autores fue que no existe suficiente investigación con diseño adecuado para poder obtener ninguna conclusión al respecto. Esta afirmación destaca la necesidad urgente de contar con

métodos aceptados internacionalmente para evaluar estas enfermedades, tanto desde el punto de vista del daño inicial como en la evolución clínica de estos pacientes. (11). Es por ello que hemos decidido llevar a cabo un estudio para evaluar las alteraciones histopatológicas en el tejido muscular de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas que persisten con síntomas de limitación funcional a pesar de haber normalizado sus niveles séricos de Creatin Cinasa (CK).

OBJETIVO:

Describir los cambios histopatológicos en el tejido muscular de los pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas que persisten con limitación de la funcionalidad y debilidad muscular y que han alcanzado niveles séricos normales de CK.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal, descriptivo y abierto en el cual se incluyó a los pacientes con miopatías inflamatorias (polimiositis y dermatomiositis), que cumplieron los criterios de selección y aceptaron participar en el estudio mediante la firma de la carta de consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática, de acuerdo a los criterios de Bohan y Peter (**Anexo 1**), en seguimiento por el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN La Raza, con nivel sérico actual de CK normal y en las 6 semanas previas, que presentaran síntomas de limitación funcional (incapaces de realizar sus actividades diarias de manera normal), y que tuvieran debilidad muscular identificada al momento de la exploración física, con fuerza muscular en músculos proximales de 4-/ 5 o menor de acuerdo a la escala Medical Research Council (**Anexo 2**). A todos los pacientes se les realizó una evaluación inicial de la fuerza muscular con el objetivo de clasificar la fuerza muscular de grado 0 a 5, y se realizó una evaluación del daño global de acuerdo a la escala Physician Global Damage Assessment (**Anexo 3**). Se solicitó al laboratorio la medición de niveles séricos de CK, así como de exámenes generales (BHC con VSG, QS, ES, PFHs, EGO). Una vez realizada la evaluación inicial, se identificó el músculo con mayor afección por debilidad muscular clínicamente evidente para determinar el sitio de biopsia muscular. Se recabó carta de consentimiento informado para la realización de biopsia muscular. Las biopsias musculares se analizaron en el servicio de patología del HECMNR. Fueron criterios de no inclusión: Pacientes con cardiopatía, hepatopatía, hiper o hipotiroidismo u otra entidad que curse con elevación de enzimas de daño muscular. Se excluyó a los pacientes que durante el estudio

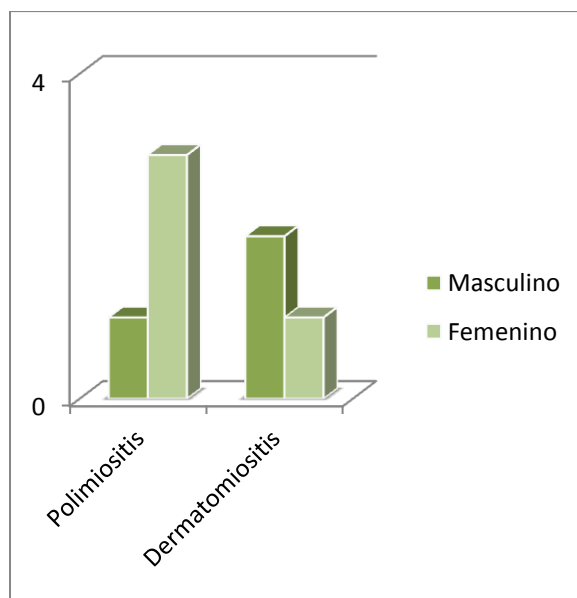
cursaron con datos de exacerbación de la enfermedad y los pacientes sin datos suficientes para su análisis. Los cambios histopatológicos se definieron como normal, inflamación aguda o crónica, atrofia o fibrosis. El análisis estadístico fue un análisis descriptivo con distribución de frecuencias, media \pm desviación estándar, mediana \pm rango intercuartilica y moda de acuerdo a la escala de medición y tipo de distribución de las variables del estudio.

RESULTADOS

Se reclutaron 10 pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria, diagnosticados con los criterios de Bohan y Peter, en el servicio de Medicina Interna, de los cuales solo 8 cumplieron los criterios de inclusión, solo se realizó biopsia muscular en 7 de estos pacientes.

De los 7 pacientes estudiados, 4 (57%) fueron del sexo masculino y solo 3 fueron del sexo femenino. Con respecto a la edad se encontró una media de 40.5 años con un mínimo de 31 y un máximo de 48 años presentándose una desviación de ± 5.8 años. Para el tipo de miopatía se observó que 4 (57%) fueron polimiositis (presentándose 1 (14.2%) en hombres y 3 (42.8%) en mujeres) así como tres dermatomiositis, 2 (28.5%) para hombres y solo 1 para mujeres. En la **Grafica 1** se muestra la distribución del tipo de miopatía inflamatoria por sexo.

Grafica 1.- Distribución de la enfermedad por sexo.



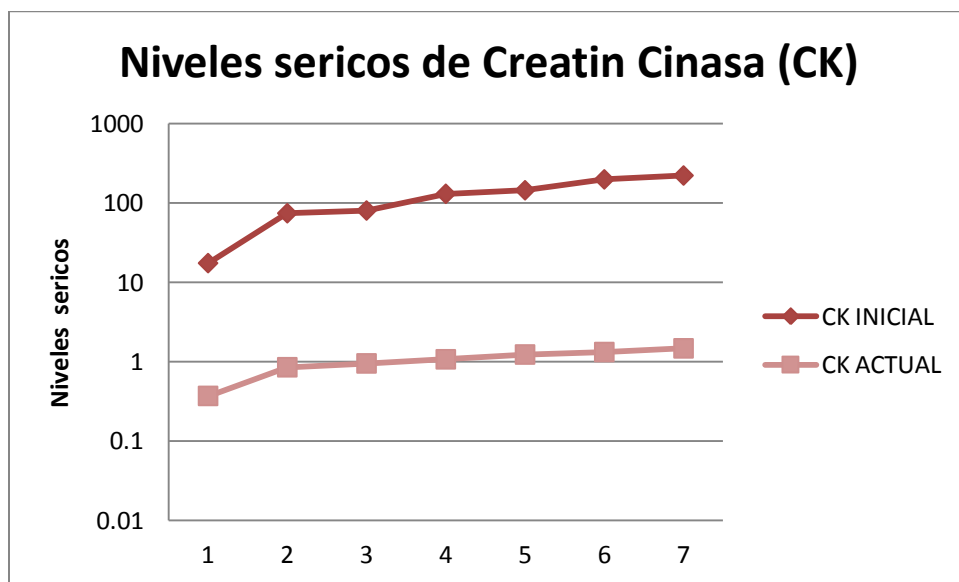
Para el tiempo de la enfermedad se encontró un caso con 11 años con la enfermedad, el promedio fue de 5.5 años aproximadamente y una desviación estándar de ± 3.84 años. (**Tabla 1**)

Tabla 1. Tiempo con la enfermedad.

Tiempo con la Enfermedad				
Años	Fr	%		
0.5	1	14.3		
2	1	14.3	Media	5.5
3	1	14.3	Mediana	6
6	1	14.3	Moda	0.5
7	1	14.3	Desv. típ.	3.84
9	1	14.3	Mínimo	0.5
11	1	14.3	Máximo	11
Total	7	100		

En cuanto a la medición inicial de la CK encontramos un máximo de 22090 con un mínimo de 2209 con una desviación de ± 7189 . Para la CK actual encontramos los valores disminuidos con una media de 104 y un máximo de 147. En la **Grafica 2** se muestran los niveles séricos de CK al inicio de la enfermedad y en el momento actual.

Grafica 2. Niveles séricos de CK



La **Tabla 2** muestra el tratamiento que recibían los pacientes al momento del estudio

Tabla 2. Tratamiento de los pacientes

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Azatioprina 50 mg	1	14.3
Azatioprina 50 mg+ Prednisona 5 mg	3	42.9
Metilprednisolona+ Ciclofosfamida	1	14.3
Metotrexate	1	14.3
Prednisona 25 mg+ Azatioprina 50 mg	1	14.3
Total	7	100.0

En relación al tono muscular se realizó medición en las 4 extremidades encontrando características diferentes en cada una de ellas, para el Miembro torácico derecho se encontró el 57.1 % con fuerza 4-, para el derecho 38.2% con fuerza 3+ y para ambas extremidades inferiores se encontró 1 caso (14.3%) con fuerza 3+ y 6 (85.71%) con fuerza 4-. (**Tabla 3**).

Tabla 3.- Fuerza muscular

Fuerza muscular en Extremidades											
Fuerza_Mtd			Fuerza_Mti			Fuerza_MPd			Fuerza_MPI		
Fr %			Fr %			Fr %			Fr %		
3+	3	42.9	3+	2	28.5	3+	1	14.3	3+	1	14.29
4-	4	57.1	4-	5	71.5	4-	6	85.7	4-	6	85.71
Total	7	100	7	100	7	100	7	100	7	100	

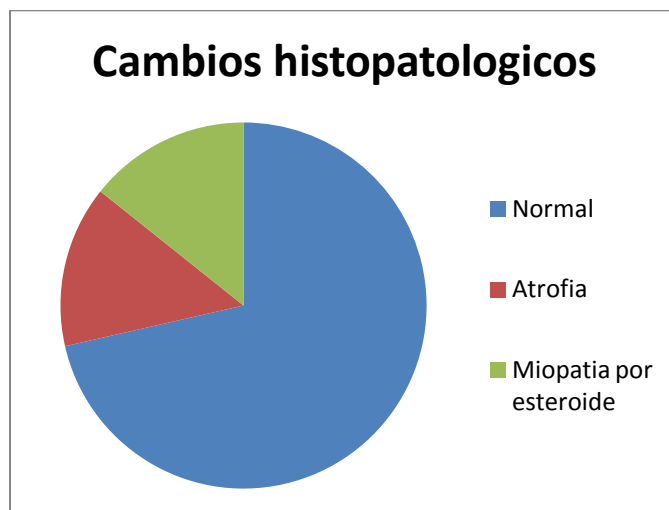
En relación al daño global se encontró que el 71% de los casos presentaba daño moderado, uno para daño leve y un caso más para daño severo (14.3%). (**Tabla 4**).

Tabla 4. Daño global

		Frecuencia	Porcentaje
Casos	1 (leve)	1	14.3
	2 (moderado)	5	71.4
	3 (severo)	1	14.3
	Total	7	100.0

Se realizo biopsia muscular a los 7 pacientes con técnica abierta, obteniendo una muestra de musculo de 1.5 cm por 2 cm. Los cambios histopatológicos reportados fueron: normal en 5 casos (71.42%), atrofia difusa en 1 caso (14.28%) y datos de miopatía por esteroide en un caso (14.28%). **(Grafica 3).**

Grafica 3. Cambios histopatológicos



DISCUSION:

Las miopatías inflamatorias idiopáticas, son un grupo de enfermedades sistémicas del tejido conectivo, que se caracterizan por debilidad muscular, simétrica y proximal, así como disminución del desempeño muscular e inflamación crónica. Se caracterizan por ser desordenes crónicos que pueden evolucionar con discapacidad residual en un alto porcentaje de pacientes (hasta dos tercios), con recuperación incompleta en la mayoría.(1) Son entidades raras, con una incidencia de aproximadamente 1/100,000. En estos pacientes, la alteración de la fuerza muscular secundaria a inflamación muscular crónica y a la atrofia o cicatrización de la miositis contribuyen a la limitación funcional, discapacidad y disminución en la calidad de vida. (2)

La creatin cinasa (CK), ha sido considerada la enzima mas útil para el diagnostico y seguimiento de los pacientes con miopatía inflamatoria, y es considerada la más sensible para detectar lesión muscular, incluso en casos de miositis moderada. Una pequeña proporción de pacientes con miopatía inflamatoria, se presenta con datos de miositis activa sin elevación de la CK, lo cual es mas frecuente en las etapas tardías y exacerbaciones tardías de la enfermedad. (9)

A pesar de que el valor sérico de CK no es confiable como guía absoluta, su medición puede ser de gran utilidad para el seguimiento de pacientes con miopatías inflamatorias. (9)

En estos pacientes es necesaria la medición de la actividad de la enfermedad, con el objetivo de monitorear el efecto del tratamiento, así como para distinguir la actividad de la enfermedad de los cambios crónicos e irreversibles que ocasionan discapacidad. La forma más común de evaluar la respuesta al tratamiento es la valoración clínica de la fuerza muscular y los niveles séricos de enzimas musculares. Sin embargo, a pesar de que existe una aceptación general de que la función muscular es el factor más relevante para evaluar la respuesta al tratamiento, no existe un consenso de cómo debe evaluarse. Además, la reducción de la función muscular, puede ser resultado tanto de inflamación activa del músculo como de los cambios fibróticos crónicos, por lo tanto la medición clínica de la función muscular se debe realizar en conjunto con otras herramientas diagnósticas que reflejen inflamación activa. (9)

La actividad de la enfermedad, se define como la presencia de manifestaciones reversibles que son resultado directo de un proceso inflamatorio, mientras que el daño inducido por la enfermedad se refleja en cambios persistentes en la anatomía, fisiología, patología o función que son resultado de actividad previa de la enfermedad, (lo que ocasiona cicatrización, fibrosis y atrofia). (9)

Diversas mediciones, incluyendo aquellas que examinan la fuerza muscular y función, no pueden distinguir entre actividad de la enfermedad y daño previo, incluyendo los cambios irreversibles como atrofia y fibrosis. (9)

Los niveles séricos de CK pueden correlacionar con la histopatología del músculo en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas, pero pueden mejorar hasta llegar a niveles séricos normales, incluso en casos en que la biopsia muscular demuestra cambios inflamatorios. Además, la CK y otras enzimas musculares habitualmente no correlacionan con el estado de fuerza muscular en pacientes con Polimiositis y Dermatomiositis. En estos casos, los valores séricos pueden mejorar sin que esto corresponda a mejoría en la fuerza muscular o funcionalidad del paciente. (9)

La inconsistencia en la relación de los niveles séricos de CK con la histopatología muscular y mediciones clínicas de actividad es multifactorial, pero se debe en parte a que la CK y otras enzimas musculares presentan mejoría semanas antes que la fuerza muscular y de igual forma, presentan elevación 1 mes antes de que una recaída sea clínicamente evidente. (9)

Los niveles de CK pueden volver a la normalidad a pesar de enfermedad activa por supresión de su liberación al suero por tratamiento con esteroide, por la presencia en el suero de inhibidores de actividad de CK, o por enfermedad de largo tiempo de evolución, en la cual la atrofia muscular extensa conlleva a pérdida intrínseca de la actividad de CK. (9)

La electromiografía y la biopsia muscular, son potencialmente útiles en el curso tardío de la enfermedad para detectar actividad de la enfermedad de bajo grado. Es de gran importancia para la toma de decisiones en el tratamiento, la evaluación del daño irreversible en la miositis, ya que esta no responde al tratamiento anti inflamatorio. El daño irreversible se define como cambios patológicos persistentes: fibrosis, cicatrización y atrofia, o cambios persistentes en la fisiología o funcionalidad, que se

encuentran presentes por un periodo de por lo menos 6 meses y ser resultado de actividad previa de la enfermedad, toxicidad medicamentosa o un proceso patológico con existente. (9)

En este estudio descriptivo, evaluamos la fuerza muscular de pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática que persistían con síntomas de limitación funcional y debilidad muscular a pesar de haber alcanzado niveles séricos normales de CK. Todos los pacientes evaluados tuvieron alteración de la fuerza muscular clínicamente evidente (4- o menor) utilizando la escala de Medical Research Council (**Anexo 2**). Así mismo, al realizar la evaluación del daño global con la escala Physician Global Damage Assessment (**Anexo 3**), encontramos daño leve a severo en todos los pacientes. Los pacientes presentaban síntomas en presencia de niveles normales de enzimas musculares, lo cual sugería daño muscular no valorable con los marcadores bioquímicos utilizados de forma convencional en nuestro hospital (Creatin Cinasa), por lo cual se realizó biopsia muscular del músculo afectado clínicamente para valorar los cambios histopatológicos, que fueron definidos como normal, inflamación, atrofia o fibrosis.

Se encontró que la mayoría de los pacientes (5) no tuvo alteraciones histopatológicas, reportando biopsia muscular normal, Solo 2 pacientes tuvieron cambios histopatológicos que explicaban la persistencia de síntomas de limitación funcional y debilidad muscular persistente, en uno de ellos se encontró atrofia difusa y en el otro datos compatibles con miopatía por esteroide.

En los pacientes con hallazgo de músculo normal, la presencia de CK normal sugiere un tratamiento adecuado, y descarta en parte la presencia de daño muscular, sin embargo a la exploración física la debilidad muscular es evidente, además, los pacientes presentan limitación funcional importante que influye directamente en su calidad de vida. Al respecto consideramos las siguientes posibilidades: al tratarse de enfermedades con afección irregular a lo largo del músculo (en “parches”) existe la posibilidad que la biopsia de músculo se haya realizado en áreas no afectadas sin que esto signifique la ausencia de alteraciones histopatológicas en el resto del músculo, de igual forma, es posible que los pacientes que persisten con síntomas importantes

deban integrarse a un programa de rehabilitación que permita recuperar la funcionalidad y mejorar su calidad de vida.

Como hemos mencionado previamente, el daño se define como cambios anatómicos o fisiológicos persistentes por más de 6 meses. En este sentido, la biopsia muscular es el estudio de elección para valorar los cambios anatómicos del musculo, así como para valorar la reversibilidad de los mismos, dejando de lado los cambios fisiológicos, los cuales pueden ser evaluados con estudios adicionales, como la electromiografía. Este estudio adicional podría ser considerado en los pacientes que no tuvieron cambios histopatológicos de inflamación, atrofia o fibrosis pero que clínicamente presentan debilidad muscular persistente y que refieren síntomas de limitación funcional.

CONCLUSION:

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son entidades raras, con baja prevalencia a nivel mundial, Los pacientes con diagnóstico de Dermatomiositis y Polimiositis pueden presentar debilidad muscular persistente y limitación funcional a pesar del tratamiento. No existe hasta el momento un consenso en cuanto a la evaluación del daño muscular especialmente en pacientes que no presentan elevación de enzimas musculares. Los pacientes que refieren síntomas persistentes y que han alcanzado niveles de CK normal son candidatos a estudios invasivos, como la biopsia muscular, para valorar cambios histopatológicos de inflamación atrofia o fibrosis que expliquen la limitación funcional y debilidad muscular. En los pacientes evaluados en este estudio, la limitación funcional y la debilidad muscular persistente no se explicó en todos los casos por cambios histopatológicos de inflamación, atrofia o fibrosis. En estos casos, se debe considerar evaluación de la función muscular mediante electromiografía para valorar la presencia de alteración fisiológica compatible con daño muscular.

BIBLIOGRAFIA

1. Lundberg I. Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology*. 2000. 39, 7-17
2. Paul H. Myositis: Immunologic Contributions to Understanding Cause, Pathogenesis and Therapy. *Ann Intern Med*. 1995. 122, 715-724
3. Felix J. Dermatomiositis- polimiositis. *Revista Colombiana de Reumatologia*. 2003, 10, 135-141
4. Marinos C. Molecular Immunology and Genetics of Inflammatory Muscle Diseases. *Arch Neurol*. 1998. 55, 1510-1512
5. Dorph C. Signs of inflammation in both symptomatic and asymptomatic muscles from patients with polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2006. 65, 1565-1571
6. Harris-Love M. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 2009. 48, 134-139
7. Joseph A. Immunologic rheumatic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2010. 126, 209-215
8. Paul H. Myositis: Immunologic Contributions to Understanding Cause, Pathogenesis and Therapy. *Ann Intern Med*. 1995. 122, 715-724
9. Hohlfeld R. Revisiting the immunopathogenesis of the inflammatory myopathies. *Neurology*. 2007. 69, 1966-1967

10. Sultan M. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology*. 2002. 41, 22-26
11. Andrade L. Instrumentos de evaluación. *Reumatol Clin*. 2009. 5, 9-12
12. Ira N. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002. 28, 859-890
13. Rider L. Outcome assessment in the adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002. 28, 935-977
14. Rider L. Damage extent and predictors in the adult and juvenile Dermatomyositis and Polymyositis using the Myositis Damage Index. *Arthritis Rheum*. 2009. 60, 3425-3455
15. Oddis C. Idiopathic inflammatory myopathy management and prognosis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002. 28, 979-1001

ANEXO 1

Criterios diagnósticos de Bohan y Peter para miopatías inflamatorias

1. Debilidad proximal simétrica
2. Elevación de las enzimas musculares (CK, aldolasa, AST, ALT, DHL)
3. Electromiografía anormal, con potenciales miopáticos, fibrilación y ondas positivas agudas
4. Alteraciones en la biopsia muscular, con infiltrado inflamatorio y degeneración/regeneración o atrofia perifascicular

Recientemente se ha sugerido la medición de auto anticuerpos específicos de miositis (antisintetasa, anti Mi-2, anti-SRP) como parte de los criterios diagnósticos, sin embargo, este criterio adicional aun no se ha aplicado en la práctica clínica.

Si se cumplen 2 criterios se habla de posible miopatía inflamatoria, 3 criterios, probable miopatía inflamatoria, cuatro criterios se considera diagnóstico definitivo de miopatía inflamatoria

ANEXO 2

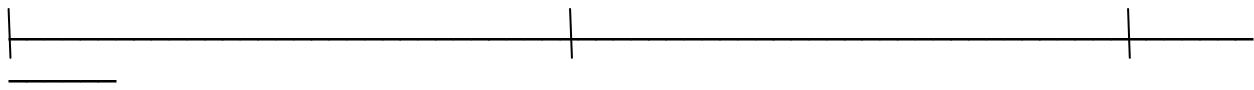
ESCALA DE FUERZA MUSCULAR MODIFICADA DEL MRC (MEDICAL RESEARCH COUNCIL)

GRADO	INTERPRETACION
0	Parálisis total
1	Contracción muscular visible sin movimiento
2	Movimiento con eliminación de la gravedad
3	Movimiento parcial solo contra gravedad
3+	Movimiento completo solo contra gravedad
4-	Movimiento completo contra gravedad y resistencia mínima
4+	Movimiento completo contra gravedad y resistencia fuerte
5	Movimiento completo contra resistencia total

ANEXO 3

PHYSICIAN GLOBAL DAMAGE ASSESSMENT

Otorga una evaluación global del daño actual de la miositis dibujando una línea vertical en una línea de 10 cm, de acuerdo a la siguiente escala: en el extremo izquierdo de la línea= sin evidencia de actividad de la enfermedad, mitad de la línea= actividad moderada de la enfermedad, extremo derecho de la línea= máximo daño de la enfermedad.



Sin evidencia
de daño por la
enfermedad

Daño severo por
la enfermedad

Califica el daño global de la enfermedad en la escala de 5 puntos de Likert:

___ 0= ninguno

___ 1= Daño leve

___ 2= Daño moderado

___ 3= Daño severo

___ 4= Daño extremadamente severo

ANEXO 5 HOJA DE CAPTURA DE DATOS

1) Nombre del paciente: _____ Afiliación: _____

2) Dirección: _____

3) Edad en años _____ 4) Sexo: M F 5) Teléfono: _____

6) Tipo de miopatía inflamatoria _____

7) Tiempo de evolución _____ meses

8) Criterios diagnósticos que cumplió al momento del diagnóstico: 1 2 3 4

9) Niveles de CK: Inicial _____ Actual _____

10) Tratamiento: _____ Efectos adversos: Si No Cual: _____

11) Numero de recidivas: _____ 12) Tiempo desde ultima recidiva: _____ meses

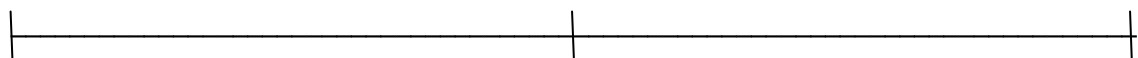
13) Tiempo libre de enfermedad: _____ meses

14) Enfermedades concomitantes: Si No

15) Fuerza muscular:

- Proximal miembro torácico derecho: _____
- Proximal miembro torácico izquierdo: _____
- Proximal miembro pélvico derecho: _____
- Proximal miembro pélvico izquierdo: _____

Daño global: 0 1 2 3 4 5



Sin evidencia de daño por la enfermedad

Daño severo por la enfermedad

16) Folio de biopsia muscular: _____

17) Reporte de la biopsia muscular: _____