



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

TESIS DE TITULACIÓN DE REUMATOLOGÍA

TÍTULO

**“ASOCIACIÓN ENTRE MARCADORES SOLUBLES DE INFLAMACIÓN Y CAMBIOS EN
VIDEOCAPILAROSCOPIA EN PACIENTES CON MIOPATIA INFLAMATORIA”**

PRESENTA:

**DR. JAVIER LOAIZA FÉLIX
RESIDENTE DE REUMATOLOGÍA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR JUAN VERDEJO PARÍS**

**ASESOR DE TESIS
DR LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA**

CIUDAD UNIVERSITARIA

MÉXICO, CD. MX. 17 DE NOVIEMBRE DE 2016



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.

**ASOCIACIÓN ENTRE MARCADORES SOLUBLES DE INFLAMACIÓN Y CAMBIOS EN
VIDEOCAPILAROSCOPIA EN PACIENTES CON MIOPATIA INFLAMATORIA**

Dr. Juan Verdejo París

**Director de Enseñanza del
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Tutor de Tesis

**Profesor Académico del curso de especialización
En inmunología del Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chávez**

Dr. Manuel Martínez Lavín García Lascuraín
Jefe del Departamento de Reumatología
Profesor Titular de Reumatología del
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Javier Loaiza Félix
Tesista
Médico residente en la especialidad de Reumatología del
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi esposa, padres, hermanos, compañeros y profesores, por ser la sal de mi vida

A mis asesores por el tiempo, atención y apoyo académico sin el cual no hubiese podido lograr el objetivo.

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
1.0 Introducción.....	3
2.0 Planteamiento del Problema.....	9
2.1 Justificación.....	9
2.2 Pregunta de investigación.....	10
3.0 Hipótesis.....	10
4.0 Objetivos.....	11
5.0 Metodología.....	12
5.1 Diseño del estudio.....	12
5.2 Descripción de la población del estudio.....	12
5.2.1 Población Objetivo	12
5.2.2 Población Elegible	13
5.2.3 Criterios de Inclusión	13
5.2.3.4 Criterios de Exclusión.....	13
5.2.3.4.5Especificación de variables.....	13
5.4 Técnica de recolección de datos.....	14
5.4.1 Procedimientos.....	15
6.0 Plan de Análisis estadístico.....	16
7.0 Cronograma de actividades	16
8.0 Resultados.....	17
9.0 Discusión.....	22
10.0 Conclusiones.....	23
Bibliografía	24

Abreviaturas

IL-6: Interleucina 6

IL-1: Interleucina 1

IL-1 β : Interleucina 1 beta

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1

VCC: Videocapilaroscopia

MI: Miopatías inflamatorias

VEGF-1 Factor de crecimiento endotelial tipo 1

HIF: Factores inducibles por hipoxia

RESUMEN

Introducción: Las miopatías inflamatorias comprenden un grupo de enfermedades en las cuales existe como principal datos clínico inflamación y debilidad muscular, así como diversas manifestaciones sistémicas. En los últimos años se ha encontrado un relación entre el grado de actividad de la enfermedad y cambios en el patrón de videocapilaroscopia. Dentro de la fisiopatología de esta enfermedad están implicadas diversas vías de inflamación entre las cuales se encuentran IL-6, adipocinas, MCP-1 y TNF- α

Objetivo: Determinar si existe asociación entre el grado de actividad de la enfermedad en pacientes con miopatía inflamatoria, marcadores de inflamación y cambios en el patrón de videocapilaroscopia.

Métodos: Se reclutaron un total de 26 pacientes de consulta externa del servicio de reumatología. Se resultaron a pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria y se analizaron los niveles de IL-6, adipocinas, MCP-1 y TNF- α . Se analizaron los datos demográficos, características clínicas, patrón de anticuerpos y niveles de marcadores de inflamación. Por medio de prueba no paramétrica se analizaron variables independientes entre las características clínicas, videocapilaroscopia y marcadores de inflamación. Por medio de Rho de Spearman se analizaron variables aleatorias continuas para determinar grado de correlación

Resultados: Se analizaron las muestras de suero de 26 pacientes, (13 casos y 13 controles), se midieron niveles de IL-6, adipocinas, MCP-1 y TNF- α , por medio de U de Mann-Whitney se analizaron los niveles de adipocinas en casos y controles con una diferencia estadísticamente entre niveles de IL-6, entre casos y controles ($p=0.005$), el resto de marcadores de inflamación no mostro diferencia. Por medio de Rho de Spearman se analizaron niveles de marcadores de inflamación y su posible asociación con enzimas musculares y videocapilaroscopia, únicamente los niveles de MCP-1 mostro una asociación clínicamente significativa con niveles de enzimas musculares ($r=0.6$) el resto de variables analizadas no mostro asociación.

Conclusiones: El estudio mostro un aumento estadísticamente significativo de IL-6 en pacientes con miopatía inflamatoria. Se encontró asociación entre niveles de MCP-1 y de elevación de enzimas musculares.

Palabras clave: Miopatía inflamatoria, IL-1, IL-6 TNF- α , IFN,

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory myopathies comprise a group of diseases in which there is data as the main clinical inflammation and muscle weakness, and various systemic manifestations. In recent years it found a link between the degree of disease activity and changes in the pattern videocapillaroscopy. Dentro the pathophysiology of this disease are involved various routes of inflammation among which are IL-6, adipokines, MCP 1 and TNF- α

Objective: To determine the association between the degree of disease activity in patients with inflammatory myopathy, markers of inflammation and changes in the pattern of videocapillaroscopy.

Methods: A total of 26 outpatient rheumatology service were recruited. They resultaron patients diagnosed with inflammatory myopathy and the levels of IL-6, adipokines, MCP-1 and TNF- α were analyzed. demographics, clinical characteristics, pattern of antibodies and levels of inflammatory markers were analyzed. Through independent variables nonparametric test between the clinical, videocapillaroscopy and inflammatory markers were analyzed. Through Spearman rho continuous random variables were analyzed for degree of correlation

Results: Serum samples from 26 patients were analyzed (13 cases and 13 controls) levels of IL-6, adipokines, MCP-1 and TNF- α were measured by Mann-Whitney levels were analyzed adipokines in cases and controls with a difference statistically between IL-6 levels between cases and controls ($p = 0.005$), other inflammatory markers showed no difference. Through Spearman Rho levels of inflammatory markers and their possible association with muscle enzymes and videocapillaroscopy were analyzed, only the levels of MCP-1 showed a clinically significant association with muscle enzyme levels ($r = 0.6$) the other variables analyzed showed no association.

Conclusions: The study showed a relationship between the levels of IL-6 and patients with inflammatory myopathy. association between levels of MCP-1 and elevation of muscle enzymes was found.

Keywords: inflammatory myopathy, IL-1, IL-6 TNF- α , IFN,

ASOCIACIÓN ENTRE MARCADORES SOLUBLES DE INFLAMACIÓN Y CAMBIOS EN VIDEOCAPILAROSCOPIA EN PACIENTES CON MIOPATIA INFLAMATORIA

1.0 INTRODUCCIÓN

Las miopatía inflamatorias, son un grupo de enfermedades con un espectro de manifestaciones clínicas (dermatológicas, musculo esqueléticas y pulmonares) y serológicas (Elevación de enzimas musculares, presencia de auto anticuerpos) que tiene como principal característica, inflamación muscular, debilidad y cambios en el patrón de microvasculatura. [1]

Se consideran enfermedades infrecuentes, con una prevalencia de entre los 2 y 8 casos por millón de habitantes, siendo los pacientes menores de 50 años el grupo de edad con mayor afección.[1] También se ha observado que, dentro de este grupo de enfermedades, las mujeres son mayormente afectadas que los hombres, observándose una relación de 3:1 comparado con varones. De igual manera los pacientes afroamericanos muestran una mayor tasa de afección comparado con pacientes anglo sajones.[1][2]

Este grupo de enfermedades guardan una correlación con la exposición solar, siendo los pacientes cercanos al ecuador los más afectados. Por el otro lado, países localizados en el hemisferio norte presentan menor tasa de casos reportados.[3]

Los factores genéticos también esta implicados. Se ha observado una mayor afección en gemelos homocigotos y familiares de primer grado, de igual

forma la incidencia de enfermedades autoinmunes relacionadas, es de 4 veces más si se cuenta con un familiar de primer grado afectado.[3][4]

En los últimos años se han identificado una serie de genes que, el presentar polimorfismos de nucleótido único, causa alteraciones en la presentación antigénica, alteraciones del proceso de autofagia, incremento de citocinas inflamatorias y moléculas de adhesión. Dentro de los genes implicados se ha encontrado que, algunos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), implicados en el procesos de presentación antigénica para células T, así como de manera indirecta para la estimulación y correcto funcionamiento de linfocitos B, confieren mayor riesgo para el desarrollo de estas enfermedades siendo HLA-DRB1*03, DQA1*05 y DQB1*02 los que confieren mayor riesgo. [4]

También se han identificado otros genes de diferentes regiones del sistema HLA implicados en la etiopatogénesis de la enfermedad.[4][5] Dentro de dicho grupo de genes los polimorfismos de nucleótido único del gen TNF- α A2 han mostrado guardar relación con el desarrollo de la enfermedad. Lo anterior se demuestra por la presencia del alelo TNF- α 308A en un 50 % de pacientes con miopatía inflamatoria comparado contra únicamente un 18 % de población sin dicha enfermedad.[4][5][6]

Por el otro lado algunos genes codificados para la región HLA III implicados en la vía clásica del complemento así alelos de C4A y C4B se han visto igualmente implicados en el desarrollo de la enfermedad.[5][6]

Respecto al papel de los diversos grupos celulares, tanto los linfocitos T como B están implicados. En el caso de la dermatomiositis los linfocitos T CD4+ están implicados en el proceso de inflamación. En el caso de la polimiositis existe una respuesta anómala de los linfocitos T CD8+[8]10]. Ambas estirpes están relacionadas con niveles elevados de Interleucina-6.[10]

La interleucina 6 es una citocina dependiente de la respuesta celular Th2 que tiene efectos pleitrópicos y que, además dependiendo del microambiente en el que se encuentre puede tener efectos inflamatorios como anti inflamatorios . El papel de la IL-6 se ha investigado en diversas enfermedades autoinmunes. En el caso de Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico y Síndrome de Sjogren, se sabe que, existen niveles elevados de esta interleucina. En el caso de las miopatías inflamatorias se desconoce si hay una asociación entre los niveles de IL-6 y el grado de actividad de la enfermedad en población mexicana.[8][9][10]

En el caso de la quimiocinas se ha investigado el papel de diferentes vías inflamatorias, el caso de las miopatías inflamatorias, se ha encontrado asociación entre, los niveles de MCP-1 y el grado de actividad de la enfermedad así como las complicaciones alargo plazo que los pacientes con niveles elevados de MCP-1 pueden desarrollar, siendo las alteraciones en la contractilidad cardiaca [10][11]

Debido a este microambiente inflamatorio, secundario al infiltrado celular y diversas interleucinas inflamatorias, existe compromiso de la microcirculación, lo cual tiene como consecuencia un aumento de VEGF-1 y de factores inducibles por hipoxia (HIF) tipo 1 y tipo 2. Si bien se desconoce el papel que dichos factores pueden llegar a desempeñar en la etiopatogenia de la enfermedad, se piensa que perpetúan el ambiente hipoxémico causando daño muscular [11][12]

En los últimos años el papel de las adipocinas en enfermedades autoinmunes ha sido motivo de investigación, lo anterior debido a la capacidad de favorecer los fenómenos de autoinflamación. En el caso de miopatías inflamatorias hay resultados diversos. En el caso de la resistina se ha encontrado que, los pacientes con cuadros más graves presentan una disminución de los niveles de esta adipocina y de manera concomitante un aumento en los niveles de IL-1, IL-1- β y de IL-6, lo anterior podría suponer que el tejido adiposo puede tener un papel dentro de la etiopatogenia de esta enfermedad.[11][12][13]

Las manifestaciones sistémicas de los pacientes con miopatías inflamatorias son diversas, siendo los hallazgos cutáneos los más característicos de la enfermedad. Las alteraciones que estos pacientes pueden llegar a presentar pueden ser eritema heliotropo, pápulas o manchas de Gottron, calcinosis cutánea, así como alteraciones en el lecho ungueal. En el caso de las manifestaciones musculo esqueléticas estas pueden ser similares a las de

los pacientes con Artritis reumatoide, van desde artritis hasta lesiones similares a los nódulos reumatoides.[1][2]

El aparato respiratorio también se ve afectado en esta patología. Las alteraciones de sus diversos componentes van desde la afección al diafragma, lo cual es relativamente infrecuente, hasta el desarrollo de neumopatía intersticial. Si bien hasta el momento se desconoce el porcentaje exacto se estima que este oscila entre un 50 y 80 %. Diversas series han reportado que, el periodo de tiempo en el cual se presenta dicha complicación es de una media de 2.5 años. Algunos estudios han mostrado asociación entre la gravedad de la afección pulmonar intersticial y niveles de MCP-1 y de IL-6[1][2][11]

En el caso de neoplasias asociadas, existe una clara relación entre miopatías inflamatorias y pacientes con neoplasias asociadas, ya sea al momento del diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad. Se estima que, el riesgo de padecer una neoplasia es de 4 a 12 veces más que el resto de la población. Siendo las neoplasias más frecuentemente asociadas el cáncer de mama, ovario, colón y pulmón. Los pacientes con neoplasias asociadas cursan con elevación de reactantes de fase aguda, vasculitis, rápida progresión de la enfermedad y neumopatía intersticial asociada. Debido a lo anterior el escrutinio de neoplasias en pacientes con miopatías inflamatorias debe de ser algo rutinario. [11]

Dentro del campo de la reumatología el uso de la videocapilaroscopia, como auxiliar en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes es cada día más frecuente. [1][2][15]

Diversos estudios han mostrado asociación entre diversos patrones vasculares detectable por VCC y enfermedades autoinmunes. En el caso de pacientes con miopatías inflamatorias se han descrito patrones similares a los de esclerosis sistémica. Los cuales se caracterizan por mega capilares y zonas de trombosis, hemorragia así como capilares en patrones de ramificación[14]

Algunos estudios recientes han encontrado diferencias entre el grosor y la densidad capilar en pacientes con miopatía inflamatoria aunque no se encontró asociación entre el grado de actividad de la enfermedad y las manifestaciones clínicas. Sin embargo, la asociación entre los niveles de marcadores de inflamación y cambios en la VCC sigue sin ser concluyentes.[20]

2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 JUSTIFICACIÓN

Las miopatías inflamatorias representan un grupo de enfermedades cuyas principales características son la debilidad muscular, presencia de autoanticuerpos, infiltración de diversos grupos celulares a la fibra muscular y endotelio circundante con subsecuente daño a la fibra muscular corroborado por elevación de enzimas musculares, electromiografía y debilidad muscular.

Se han descrito diversas citocinas y moléculas de adhesión implicadas, como lo son IL-6, TNF- α , MCP-1 y adipocinas que podrían estar implicadas en la gravedad de la enfermedad así como en los cambios en la microvasculatura observada en estos pacientes. No obstante los resultados de diversos estudios que han buscado asociación entre dichos cambios, la gravedad del cuadro marcadores de inflamación y su relación con los cambios vasculares siguen sin ser concluyentes.

Hasta el momento no se han realizado estudios en población mexicana para determinar la asociación entre diversas citocinas inflamatorias, gravedad de la enfermedad y cambios asociados en la microvasculatura observados por videocapilaroscopia

2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Los marcadores circulantes IL-6, TNF- α , MCP-1 y adipocinas de manera conjunta con los cambios microvasculares detectados por videocapilaroscopia son útiles como potenciales marcadores de actividad de la enfermedad?

3.0 HIPÓTESIS

⊙ Hipótesis Nula

- No existe asociación entre los marcadores circulantes de inflamación, cambios en la microvasculatura y el grado de actividad de la enfermedad en pacientes con miopatía inflamatoria

⊙ Hipótesis Alterna

- Existe asociación entre los marcadores circulantes de inflamación, cambios en la microvasculatura y el grado de actividad de la enfermedad en pacientes con miopatía inflamatoria

4.0 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

- Determinar si existe una asociación marcadores circulantes de inflamación, cambios observados en videocapilaroscopia y el grado de actividad de la enfermedad

4.2 Objetivos secundarios

- Determinar si los marcadores circulantes de inflamación presentan correlación con elevación de enzimas musculares, patrón de autoanticuerpos, manifestaciones sistémicas de la enfermedad

5.0 METODOLOGIA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de casos y controles retrospectivo. El cual se realizó en el servicio de consulta externa de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Se reclutaron pacientes que contaran con diagnóstico de miopatía inflamatoria que cumplieran con los criterios de Bohan y Peter. Se dividió a la población en dos grupos, grupos casos (pacientes con miopatía inflamatoria) y controles (sanos), a todos los pacientes se les realizó videocapilaroscopia y se obtuvo muestra de suero para medición de marcadores circulantes de inflamación con previo consentimiento informado

Se compararon los niveles de marcadores circulantes de inflamación y el patrón de VCC en pacientes sanos y se compararon los resultados obtenidos entre ambos grupos

5.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

5.2.1 Población objetivo:

Pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria, que cumplieran con los criterios de Bohan y Peter que estuvieran en seguimiento en el servicio de consulta externa u hospitalización

5.2.2 POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes con diagnóstico de Miopatía inflamatoria en el servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

5.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de Miopatía inflamatoria
- Pacientes que estén bajo tratamiento farmacológico
- Edad de 18 a 65 años.
- Ambos géneros
- Pacientes que acepten participar en el estudio.

5.2.3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con miopatías no autoinmunes
- Pacientes en estado crítico
- Pacientes que no acepten participar en el estudio

5.2.3 ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Escala de medición	Prueba estadística
Miopatía inflamatoria	Cumple con criterios de Bohan y Peter	Cualitativa	U de Mann-Whitney

Creatinquinasa	Niveles en u/L	Cuantitativa continua	U de Mann- Whitney
IL-6	Niveles en Pg/L	Cuantitativa continua	U de Mann- Whitney
MCP-1	Niveles en Pg/L	Cuantitativa continua	U de Mann- Whitney
Adipocinas	Niveles en Pg/L	Cuantitativa continua	U de Mann- Whitney
TNF- α	Niveles en Pg/L	Cuantitativa continua	U de Mann- Whitney
Alteraciones en Vcc	Normal o anormal	Cualitativa	Rho de Sper man

5.4 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico del tipo serie de casos consecutivos.

5.4.1 PROCEDIMIENTOS

1. Se captaron pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión de la consulta externa del servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chavez”
2. Se les planteó el ingreso al estudio explicándoles los procedimientos a realizar.
3. Una vez que aceptaron participar en el estudio se les entregó el consentimiento informado para que lo pudieran leer y les quedara claro su participación, para que posteriormente pudieran tomar la decisión de aceptar por escrito o no su participación.
4. A continuación a todos los pacientes se les realizó medición de peso, talla
5. Se tomó muestra de vía periférica venosa para estudio de marcadores solubles de inflamación y se realizó videocapilaroscopia
6. Se otorgó información acerca del destino, uso, almacenamiento y procesamiento de las muestras.

6.0 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con el programa Grap. Pad. Prisma v 4.02 (GraphPad Inc, San Diego CA, USA). El análisis de las variables (marcadores circulantes de inflamación) se realizó por medio de U de Mann Whitney para análisis de grupos independientes y para análisis de variables continuas.

Los datos se describieron como promedio y desviaciones estándar para variables cuantitativas y mediana con rangos intercuartilares.

Posteriormente por medio de Rho de Spearman se buscó el coeficiente de correlación entre los niveles de marcadores circulantes de inflamación ,características clínicas de pacientes, patrón de anticuerpos, cambios en vcc y manifestaciones sistémicas de la enfermedad

7.0 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio-Julio 2016
Elaboración de documento				
Recolección de Datos				
Análisis de Datos				
Presentación				

de Resultados				
Publicación de Documento				

8.0 RESULTADOS

Un total de 26 pacientes fueron reclutados durante el estudio (13 pacientes con miopatía inflamatoria y 13 pacientes sanos). De 13 pacientes con miopatía inflamatoria 3(23%) eran varones y 10(77%) mujeres, el tiempo de evolución de la enfermedad fue en promedio de 3 años 1 ± 5 , el número promedio de inmunosupresores en pacientes con miopatía inflamatoria fueron 2, siendo metotrexato y prednisona los más frecuentemente utilizados. Los 13 pacientes, presentaban anticuerpos antinucleares a titulaciones significativas, 1:320 con diferentes patrones (5 patrón homogéneo, 8 moteado fino). 1 paciente presentó anticuerpos antinucleosomas a titulaciones significativas, y otro presento anticuerpos anti Jo-1 (posteriormente se corroboró el diagnóstico de síndrome anti sintetasa).

Los niveles de enzimas musculares fueron en promedio de 196 u/L aunque hay que considerar que todos estaban bajo tratamiento. Respecto a las manifestaciones sistémicas, 7(53%) pacientes las presentaban la calcinosis cutánea fue la manifestación más frecuente 5(38%), siendo más agresiva

en dos pacientes que iniciaron su padecimiento antes de los 16 años, 1(7%) paciente presentó neumonía intersticial y 1(7%) presentó vasculitis. Ningún paciente reclutado presentó superposición. Únicamente 1(7%) paciente presentó neoplasia asociada

La fuerza de los pacientes durante la consulta externa fue valorada por medio de la escala Mmrc, con un promedio de ± 4 , únicamente 1 paciente presentó una fuerza < 3 .

Se realizó videocapilaroscopia a todos los pacientes, se reportaron los patrones como normales y anormales, de los 13 pacientes analizados 10/13(77%) presentaron anomalías, 3(33%) de ellas fueron reportadas como normales.

Se analizaron las muestras de suero de los pacientes, en las cuales se midieron niveles de: IL-6, adipocinas (leptina y adiponectina), MCP-1 así como TNF- α , en los 13 pacientes con miopatía y en 13 casos controles. Los niveles de IL-6, leptina, adiponectina, MCP-1 y TNF α en pacientes con miopatía fueron : 32.42 ± 24.14 pg/mL, 1844.03 ± 1406 pg/mL, 8529 ± 4618 pg/mL, 3256 ± 4586 pg/mL, 85 ± 83 pg/mL respectivamente.

Se analizaron y compararon IL-6, adipocinas (leptina y adiponectina), MCP-1 y TNF α por medio de U de Mann-Whitney y se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005$) para niveles de IL-6 en pacientes con miopatías inflamatorias comparado contra controles sanos. Los niveles

de Adipocinas, MCP-1 y TNF- α , no presentaron diferencias estadísticamente significativas $p=0.07,0.9,0.3$ y 0.8 respectivamente

Por medio de análisis de correlación de Spearman se analizaron los niveles de CK para buscar si existía correlación con los diversos marcadores de inflamación encontrándose un índice de correlación de 0.6 , con un valor $p=0.0235$ IC95% $0.08-0.877$, se analizaron el resto de variables, fuerza muscular, patrón de anticuerpos, así como cambios en videocapilaroscopia sin que el valor de p fuera estadísticamente significativo.

TABLA 1

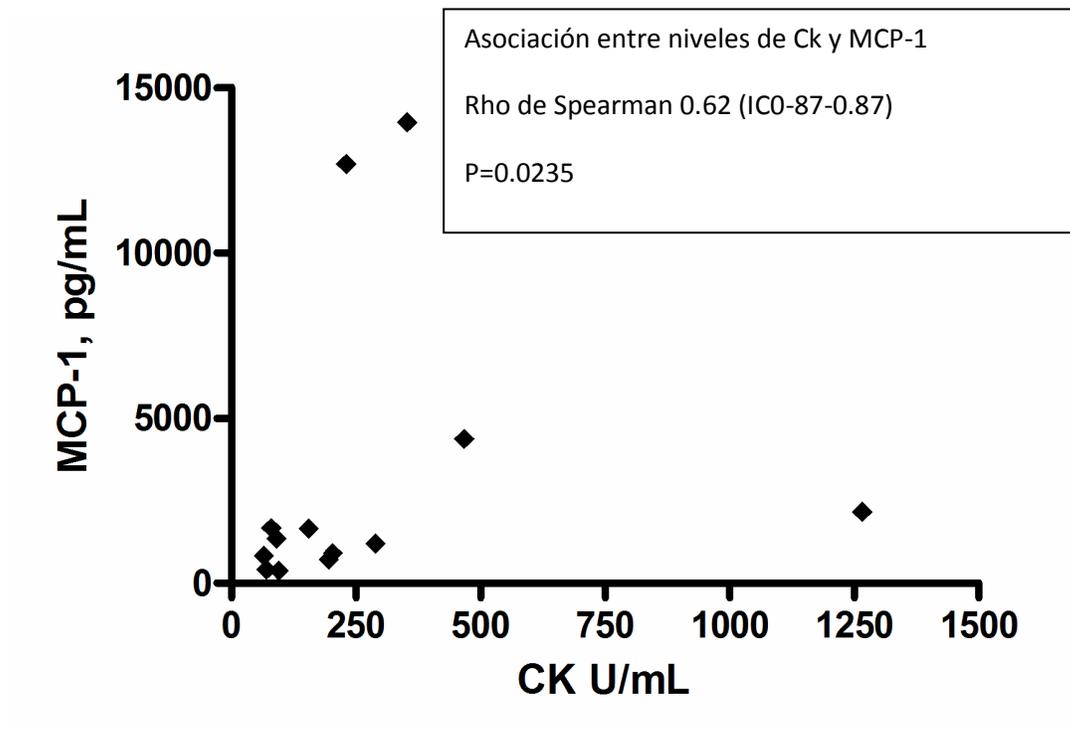
CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Características de la población N=26

Variable	Miopatía inflamatoria	Controles	p
Género			
Masculino	3/13 (23%)	2/13(15%)	
Femenino	10/13(77%)	11/13(85%)	
Edad	39(58-21)	39(55-19)	
Peso	67(79-47)	68(75-50)	
Tiempo de evolución	3(1-5)	0	
Inmunosupresores	2	0	
Anticuerpos	AAN 13/13 (100%) Anti-nucleosoma 1/13 (7%) Anti-Jo-11/13(7%)		

Enzimas musculares [CK]	196U/L (90-289)	0	
Manifestaciones sistémicas	Calcinosis 5/13 (38%) Vasculitis 1/13 (7%) Neumopatía 1/13 (7%)	0	
Patrón de Videocapilaroscopia	Normal 3/13 (23%) Anormal 10/13 (77%)	Normal 13/13 (100%)	
Grado de fuerza	MmrC 5 6/13 (46%) 4 5/13 (38%) 3 2/13 (16%)		
Neoplasias	Ca de mama 1/13 (7%)		
Superposición	0	0	
Marcadores de Inflamación			
IL-6	32±24 pg/mL	13±3 pg/mL	0.005
Leptina	1844±1406 pg/mL	818±738 pg/mL	0.07
Adiponectina	8529±4618 pg/mL	7360±2757 pg/mL	0.9
MCP-1	3256±4585 pg/mL	1118±399 pg/mL	0.3
TNF	85±83 pg/mL	58±16 pg/mL	0.8

TABLA 2 ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE CK Y NIVELES DE MCP-1



9.0 DISCUSIÓN

Los resultados del estudio mostraron que, los niveles de IL-6 eran más elevados en los pacientes con miopatía inflamatoria que en controles sanos, y alcanzaron una diferencia estadísticamente significativa. Aunque al realizar los estudios de asociación no existía un valor significativo entre el grado de actividad de la enfermedad ni los cambios en videocapilaroscopia.

De igual forma al realizar las pruebas estadísticas no se encontraron diferencias significativas entre, los niveles de MCP-1, adipocinas y TNF- α entre pacientes con miopatías y pacientes sanos. Al realizar los estudios de correlación se encontró que, los niveles de MCP-1 tenían una correlación positiva con la elevación de enzimas musculares. No se encontró alguna correlación entre el patrón de anticuerpos, cambios en VCC, elevación de enzimas musculares, manifestaciones sistémicas ni grado de afección de la enfermedad con el resto de las variables.

Si bien los niveles de IL-6 no se relacionaron con el grado de actividad de la enfermedad, ni se encontró asociación entre niveles de dicha interleucina y cambios en patrón de VCC, el estudio mostró que si había asociación positiva entre niveles de MCP-1 y elevación de enzimas musculares, lo cual en estudios previos se ha relacionado con un mayor grado de actividad de la enfermedad y afección cardiaca.

Respecto a los cambios de VCC a pesar de que los pacientes del grupo control presentaban alteraciones evidentes, no se encontró un patrón característico.

10.0 CONCLUSIONES

Las miopatías inflamatorias constituyen un grupo de enfermedades caracterizada por manifestaciones tanto cutáneas como sistémicas, definida por inflamación muscular así como debilidad. Durante el estudio se analizaron a 13 pacientes con dicha enfermedad. Las características demográficas entre los casos y controles fueron similares. El análisis de videocapilaroscopia fue en la mayoría de los casos anormales. Respecto a los niveles de marcadores de inflamación los niveles de adipocinas, MCP-1 no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los niveles de IL-6 mostraron una elevación estadísticamente significativa aunque no mostraron correlación con el grado de actividad de la enfermedad, cambios en patrón de VCC. Por el otro lado el análisis de variables mostró una correlación positiva entre los niveles de MCP-1 y elevación de enzimas musculares.

Los resultados de este trabajo podrían sugerir que, los tratamientos dirigidos contra IL-6 podrían ser una alternativa en el tratamiento de esta enfermedad. Debido a que el número de pacientes del estudio fue reducido los resultados deben de ser tomados con cautela. De igual forma se requiere más estudios para determinar si los resultados son repetibles y significativos

Bibliografía

1. Dalakas, M. C. et al. *Lancet*. 2003;362;971-82 Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362, 971–982 (2003).
2. Plotz, P. H. et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. *Ann. Intern. Med.* 111, 143–157 (1989).
3. Li, C. K. et al. Overexpression of MHC class I heavy chain protein in young skeletal muscle leads to severe myositis: implications for juvenile myositis. *Am. J. Pathol.* 175, 1030–1040 (2009).
4. Nagaraju, K. et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction. *Arthritis Rheum.* 52, 1824–1835 (2005).
5. Askanas, V. & Engel, W. K. Inclusion-body myositis: a myodegenerative conformational disorder associated with A β , protein misfolding, and proteasome inhibition. *Neurology* 66, S39–S48 (2006).
6. Greenberg, S. A. How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. *BMJ* 339, b2680 (2009).
7. Christopher-Stine, L. et al. A novel autoantibody recognizing 200kd and 100kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 62, 2757–2766 (2010).
8. Hengstman, G. J. et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann. Rheum. Dis.* 65, 1635–1638 (2006).
9. de Padilla, C. M. & Reed, A. M. Dendritic cells and the immunopathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* 20, 669–674 (2008).
10. Reed, A. M. & Ernste, F. The inflammatory milieu in idiopathic inflammatory myositis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 11, 295–301 (2009).
11. Szodoray, P. et al. Idiopathic inflammatory myopathies, signified by distinctive peripheral cytokines, chemokines and the TNF family members Bcell activating factor and a proliferation inducing ligand. *Rheumatology (Oxford)* 49, 1867–1877 (2010).
12. Englund, P., Lindroos, E., Nennesmo, I., Klareskog, L. & Lundberg, I. E. Skeletal muscle fibers express major histocompatibility complex class II antigens independently of inflammatory infiltrates in inflammatory myopathies. *Am. J. Pathol.* 159, 1263–1273 (2001).
13. Behrens, L. et al. Human muscle cells express a functional costimulatory molecule distinct from B7.1 (CD80) and B7.2 (CD86) *in vitro* and in inflammatory lesions. *J. Immunol.* 161, 5943–5951 (1998).
14. Hofbauer, M. et al. Clonal tracking of autoaggressive T cells in polymyositis by combining laser microdissection, single-cell PCR, and CDR3-spectratype analysis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 100, 4090–4095 (2003).

15. Fath, A. E. *et al.* T cell infiltrates in the muscles of patients with dermatomyositis and polymyositis are dominated by CD28null T cells. *J. Immunol.* 183, 4792–4799 (2009).
16. Pandya, J. M. *et al.* Expanded TCR-V β restricted T cells from sporadic inclusion body myositis patients are proinflammatory and cytotoxic CD28(null) T cells. *Arthritis Rheum.* 62, 3457–3466 (2010).
17. Fath, A. E., Bjorkstrom, N. K., Anthoni, M., Malmberg, K. J. & Malmstrom, V. Activating NKcell receptors co-stimulate CD4(+)CD28(–) T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol.* 40, 378–387 (2010).
18. Bettelli, E., Korn, T., Oukka, M. & Kuchroo, V. K. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature* 453, 1051–1057 (2008).
19. Page, G. *et al.* Plasma cell-like morphology of Th1cytokineproducing cells associated with the loss of CD3 expression. *Am. J. Pathol.* 164, 409–417 (2004).
20. Chevrel, G. *et al.* Interleukin17 increases the effects of IL1 β on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis. *J. Neuroimmunol.* 137, 125–133 (2003).