



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DERMATOMIOSITIS JUVENIL, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Y FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A PRIMERA
LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES MEXICANOS.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ANA VICTORIA VILLARREAL TREVIÑO

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARÍA DEL ROCÍO
MALDONADO VELÁZQUEZ

SEGUNDO TUTOR: DR. ENRIQUE FAUGIER
FUENTES

TUTOR METODOLÓGICO: DR. ANDRÉS
RODRÍGUEZ GARCÍA



[Firma manuscrita]

CIUDAD DE MÉXICO, Febrero 2017





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.

ÍNDICE

	Pág.
1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. MARCO TEÓRICO.....	5
3.1 Historia y criterios diagnósticos.....	5
3.2 Epidemiología.....	7
3.3 Patogénesis.....	7
3.3.1 Factores genéticos	7
3.3.2 Factores ambientales.....	8
3.3.3 Mecanismos inmunes.....	9
3.3.4 Anticuerpos.....	11
3.3.5 Patología muscular	12
3.4 Manifestaciones Clínicas.....	13
3.4.1 Manifestaciones musculoesqueléticas.....	13
3.4.2 Afección Cutánea.....	14
3.4.3 Calcinosis	14
3.5 Evaluación.....	17
3.5.1 Laboratorio.....	17
3.5.2 Electromiografía	19
3.6 Tratamiento.....	20
4. ANTECEDENTES.....	25

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	28
7. JUSTIFICACIÓN.....	28
8. OBJETIVOS.....	29
9. MÉTODOS... ..	29
9.1 Criterios de inclusión de la muestra.....	29
9.2 Criterios de exclusión de la muestra.....	30
9.3 Plan de análisis estadístico.....	30
9.4 Análisis Estadístico.....	30
9.5 Descripción de variables.....	31
10. RESULTADOS.....	34
11. DISCUSIÓN.....	48
12. CONCLUSIONES.....	50
13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO... ..	51
14. BIBLIOGRAFÍA.....	52

RESUMEN

Introducción.

La Dermatomiositis Juvenil es una miopatía inflamatoria de origen autoinmune caracterizada por debilidad muscular proximal acompañada de afección cutánea característica como pápula de Gottron y Halo Heliotropo además de elevación de enzimas hepáticas, e inicio antes de los 18 años. Difiere de la enfermedad del adulto por la alta incidencia de vasculopatía con proliferación de la íntima de pequeños vasos, trombosis o infartos así como menor predominio de anticuerpos.

La Dermatomiositis Juvenil, es la miopatía inflamatoria más frecuente. No contamos con estudios en población mexicana sobre si existen factores pronósticos de respuesta a tratamiento de primera línea.

Material y Métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo en 41 expedientes clínicos que completaron los criterios de inclusión **n=41**, en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” al servicio de Reumatología Pediátrica en el periodo comprendido de enero de 2014 a mayo de 2016. Para la tabulación de los datos se utilizaron los medios electrónicos a través del programa *Statistical Product for the Social Science* versión 24.0 (SPSS). Se aplicó la prueba *chi cuadrado* para las diferencias estudiadas las variables numéricas, y la *U de Mann_Wihtney* en las variables categóricas. Se utilizó la prueba de correlación de Pearson para evaluar el coeficiente de correlación entre las variables en estudio. Se realizó un estudio multivariado para investigar la relación entre los diferentes tipos de variable, e identificar las variables pronósticas de respuesta a tratamiento además se realizaron gráficas de Kaplan-Meier para el análisis del tiempo y evolución de la enfermedad.

Resultados.

De los 41 pacientes (**n=41**) que completaron los criterios de inclusión se encontró una frecuencia en el sexo femenino **n=23** con predominio de este en una relación 1.2 : 1 . la afección cutánea como parte del criterio diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil se encontró en el 100%. La presencia de afección gastrointestinal se reportó en 31.7% (n=13). Al momento de la evaluación de los expedientes clínicos 20 pacientes continuaban recibiendo inmunosupresor n=9 recibían con fármaco de primera línea (metotrexato) y el 55% (n=11) se encontraba en tratamiento con micofenolato de mofetilo. En el análisis multivariado para identificar los factores pronósticos de respuesta a tratamiento de primera línea se identificó como factor pronóstico de mala respuesta a tratamiento de primera línea la presencia de afección gastrointestinal, clínica o por estudio de imagen , con un Odds Ratio / o razón de momios de 12.9, (IC 95% 1.37-121.8) lo que traduce una mayor

probabilidad de fracaso a lograr la remisión a los 6 meses de inicio de tratamiento de primera línea en los pacientes que presentan esta variable.

Conclusiones.

Concluimos que la población en estudio muestra mayor afección sistémica al inicio de la sintomatología y curso más agresivo de la enfermedad. Así como la presencia de afección gastrointestinal inicial es un factor pronóstico negativo de respuesta primera línea de tratamiento, sugiriendo en la identificación de estos pacientes el uso de fármacos de segunda línea de manera inicial con el objetivo de disminuir el tiempo de uso de corticoesteroides, sus efectos adversos y acortar la duración de la enfermedad mejorando la clase funcional y la calidad de vida del paciente.

INTRODUCCIÓN

La Dermatomiositis Juvenil es una miopatía inflamatoria de origen autoinmune caracterizada por debilidad muscular proximal acompañada de afección cutánea característica como pápula de Gottron y Halo Heliotropo además de elevación de enzimas hepáticas, e inicio antes de los 18 años. Difiere de la enfermedad del adulto por la alta incidencia de vasculopatía con proliferación de la íntima de pequeños vasos, trombosis o infartos así como menor predominio de anticuerpos.

La Dermatomiositis Juvenil, es la miopatía inflamatoria más frecuente.¹

La persistencia de la debilidad muscular es causada por inflamación muscular crónica, una larga duración de la enfermedad no tratada se relaciona con mayor dificultad para lograr la remisión y mayor presencia de complicaciones a largo plazo, afección de la clase funcional del paciente que afectan la calidad de vida de éste y de su familia.^{1,2}

MARCO TEÓRICO

HISTORIA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La primera descripción detallada con una enfermedad muscular rara con lesiones cutáneas fue descrita por E. Wafneer en 1863 y por P. Protain (1875) quienes introdujeron a la comunidad médica un nuevo grupo de Miopatías inflamatorias caracterizadas por la afección de varios grupos musculares asociadas a alteraciones cutáneas.^{1,3}

En 1887 el Profesor Hans Unvericht publicó la descripción de una enfermedad muscular pecuñiar acompañada de debilidad, fatiga, malestar general, mialgias e inflamación de la cara y lesiones sobre los ojos, posteriormente desarrolló afección de la voz y disfagia, posterior a algunas semanas desarrollo falla pulmonar y muerte, posteriormente se identificó durante la autopsia la inflamación y degeneración de músculos proximales, al observar la histología encontraron presencia de infiltrado celular inflamatorio intersticial alrededor de las fibras musculares afectadas. En 1981 Unverich reportó un segundo caso y acuñó el término Dermatomiositis.⁴

En 1940 fueron reportados los primeros dos casos en pacientes pediátricos con Dermatomiositis por Hecht. En 1953 Wedwood revisó datos de 26 pacientes pediátricos con diagnóstico de DMJ tratados con corticoesteroides y en 1963 Cook y sus colegas reportaron 15 muertes de una cohorte de 59 pacientes y enfatizaron sobre la importancia del tratamiento esteroideo.^{4,6,13}

En 1972 Dullivan y Rose en 1977 publicaron sobre la importancia de un tratamiento de largo curso y la necesidad de altas dosis de corticoesteroides para disminuir.^{4,5}

Posteriormente en 1975 Peter y Bohan determinaron los criterios diagnósticos para esta patología, los cuales son utilizados actualmente, sin embargo no han sido validados en niños pero muestran una sensibilidad de 45% y especificidad de 90% y se muestran en la Tabla 1. El diagnóstico definitivo se realiza con la presencia de afección cutánea más tres criterios, definiendo como diagnóstico

probable aquel paciente en quien se encuentra afección cutánea más dos de los criterios establecidos

Las características clínicas principales en la DMJ son las referidas como afección cutánea: halo heliotropo y pápulas de Gottron sobre las superficies extensoras asociadas a debilidad proximal.

En un estudio realizado en el Reino Unido en el cual se incluye 151 pacientes el 81% de ellos presentó más de un síntoma sistémico al inicio de la enfermedad los cuales incluyen malestar general, anorexia, pérdida de peso, irritabilidad y dolor abdominal.³

El diagnóstico de la DMJ puede ser un diagnóstico probable cuando existe afección cutánea la cual es la presencia de pápulas de Gottron en superficies extensoras y/o halo heliotropo junto con la presencia de dos de los otros criterios referidos en la **Tabla 1**.

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DERMATOMIOSITIS JUVENIL

1.	Debilidad muscular proximal y simétrica
2.	Cambios característicos cutáneos que consisten en halo heliotropo en párpados, acompañado de edema periorbitario y pápulas eritematosas sobre las superficies extensoras de las articulaciones incluyendo metacarpofalángicas y las articulaciones interfalángicas proximales., codos, tobillos y y rodillas (i-e Pápulas de Gottron)
3.	Elevación de una o mas enzimas musculares: Creatininfosfoquinasa, aspartato-aminotransferasa, deshidrogenasa láctica y aldolasa.
4.	Electromiografía con demostración de patrón miopático y denervación , que incluye la triada de potenciales polifásicos cortos y pequeños, fibrilación.
5.	Biopsia Muscular con evidencia histológica de necrosis, variación del tamaño de fibras musculares, atrofia perifascicular, degeneración y regeneración de fibras, infiltrado inflamatorio mononuclear de distribución perivascular.

Diagnóstico Definitivo = Afección cutánea + 3 criterios, Probable= Afección cutánea + 2 criterios y Posible Afección cutánea + 1 criterio.¹¹

Actualmente la realización de electromiografía es sustituida por la presencia de edema muscular bilateral y simétrico de músculos cuádriceps femorales mediante Imagen de Resonancia Magnética con supresión de grasa y "Short Tau Inversión Recovery" STIR, la cual es utilizada con frecuencia ya que se ha demostrado que presenta una alta correlación con la actividad de la enfermedad.^{5,7,10}

En un estudio realizado en 92 centros se reportó que el uso rutinario de elecromiografía o biopsia muscular se realizaba en un 56% y 61% respectivamente, ya que se consideran estudios invasivos.

En el 2006 Brown y colaboradores publicaron un consenso Internacional para crear nuevos criterios diagnósticos enfocados a pacientes pediátricos con Dermatomiositis, identificaron 8 criterios e

incluyeron la Resonancia Magnética, anticuerpos específicos de miositis y cambios en capilares ungueales y concluyeron que es necesaria la realización de posteriores estudios para la validación de estos criterios, sin embargo podrían ser de gran utilidad en el futuro.¹³

Un estudio internacional realizado por el *International Myositis Assesment and Clinical Studies Grup* propone que los criterios de Peter y Bohan deben de ser usados en ensayos clínicos realizados en pacientes con DMJ.^{10,11}

EPIDEMIOLOGÍA

La Dermatomiositis Juvenil tiene una incidencia de dos a tres casos por millón en la población general, con algunas diferencias entre la variedad de grupos étnicos. En cohortes escandinavas la incidencia anual por millón de niño se estima en 2.9 casos en Noruega y 1.8 casos en Dinamarca. Estudios en la población Norteamericana reporta una prevalencia de 65.1% en caucásicos, 14.2% en Hispanos y 11-4% en Afroamericanos, sin existir estudios directos. En general del 16 al 20% de los pacientes con Dermatomiositis tienen inicio en la infancia.^{5,6}

El género femenino es predominante en una relación 2.3:1, aunque algunos reportes sugieren que este radio es menor en grupos de menor edad.

Tiene una presentación bimodal con una media de presentación a los 7 años, con una alta incidencia entre los 2 y 5 años de edad, un estudio de 286 pacientes demostrò que el 25% de los casos se presentaba en menores de 4 años, misma que se ha relacionado con un peor pronóstico, y posteriormente en adolescentes entre 12 y 13 años de edad.^{2,3,5,6}

PATOGÉNESIS

Hasta el momento la etiología de la Dermatomiositis Juvenil permanece sin conocerse del todo, las hipótesis actuales involucran factores ambientales, disfunción inmune, y respuestas tisulares específicas del endotelio de pequeños vasos, piel y músculo en pacientes genéticamente predispuestos.^{2,8}

FACTORES GENÉTICOS

Se han documentado un gran número de desordenes poligénicos que podrían contribuir a una susceptibilidad para presentar esta enfermedad.^{8,9}

MYOGEN un estudio realizado internacionalmente para establecer los genes relacionados a la presencia de dermatomiositis. El HLA o Antígeno Leucocitario Humano es parte del Complejo Mayor de Histocompatibilidad localizado en el cromosoma 6, es una de las regiones con mayor polimorfismo en el genoma humano, algunos alelos se han descrito como riesgo de presentar DMJ,. El HLA-

B*08, DRB1*0301 y el DQA1*0501 son los primeros alotipos descritos en pacientes con miositis en población pediátrica y en adultos, el último especialmente en Afroamericanos e Hispanos y es relacionado a la presencia de microquimerismo, y el HLADBR1*0301 en caucásicos.^{13,14}

Como alelos de protección para el desarrollo de DMJ se encuentran descritos el HLAQA1*0201, DQA1*0102 y DQA1*0102,¹⁵ los cuales contribuyen a el aclaramiento de linfocitos T autorreactivos así como a la eliminación de auto-antígenos.^{22,26,27}

Algunos genes reguladores de citocinas involucradas en la patogénesis de esta enfermedad también han sido descritos como probables causantes de susceptibilidad como lo son los genes que codifican para el Factor de Necrosis tumoral alfa, IL-1 e IL1B, el gen de señalización linfocítica PTPN22 y algunos fenotipos para la cadena pesada de IgG.^{22,23,24} La variante genética de TNF α conocida como TNF308A se ha asociado a mayor riesgo de presentar calcinosis y ulceración, además de mayor producción de TNF α y tramospondina-1 factor promotor de la proliferación vascular en el músculo liso. La presencia de polimorfismos de IL-1^a: IL1a+485TT e IL1b+393T conllevan a mayor riesgo de desarrollar calcinosis.^{24 25}

El Consorcio Internacional de Genética en Miositis MYOGEN recientemente publicó el análisis del genoma de 473 pacientes con miositis autoinmunes en el cual se confirmó la importante participación del HLA, e identificaron tres nuevas asociaciones genéticas: CCL21 (citocina del motivo C-Cligando21), PLCL1 (fosfolipasa C1) y BLK (cinasa de linfocitoB).²⁶ Como factores genéticos protectores se han descrito para el alelo de IL-1^a +4845G en pacientes caucásicos.

FACTORES AMBIENTALES

Los factores ambientales asociados al desarrollo de DMJ más estudiados son el antecedente de infección meses antes del inicio de la enfermedad, Weddenburn⁸ y colaboradores encontraron que el 80% de los pacientes presentó síntomas de infección respiratoria tres meses o más antes del inicio de la enfermedad.⁷ Esto asociado a mimetismo molecular con epítopes de la cadena pesada de la miosina.^{9,10}

Los patógenos mas estudiados que han demostrado relación con la enfermedad son parvovirus y algunos enterovirus.

Las infecciones por Coxackie, virus de Influenza, Epstein-Baar, Borrelia y Leishmania han sido documentados. La evidencia serológica del virus Coxackie se documentó en el 83% de los niños al inicio del padecimiento comparado con 25% de pacientes sanos.⁵

De la misma manera se ha reportado el desarrollo de DMJ posterior a la exposición, a vacunas como la triple viral, y Hepatitis B, difteria y BCG, recientemente se describió la relación de el uso de adyuvantes que contienen hidróxido de aluminio podría asociarse al desarrollo de DMJ.

La exposición a otros agentes ambientales como detonantes de la DMJ ha sido estudiada por algunos autores, asociando el uso de estatinas, anestésicos de tipo caían, uso de hormona del crecimiento, D-Penicilamina, zidovudina, hidroxiurea, interferones y el uso de anticuerpos anti-Factor de Necrosis tumoral.¹⁴

La fotosensibilidad es un síntoma frecuente en la DMJ, existe evidencia de la participación de los rayos ultravioleta en el desarrollo de la enfermedad, misma que ha mostrado correlación con la positividad de anti-Mi2 y mayor afección cutánea.¹⁵

MECANISMOS INMUNES

Es difícil establecer el evento que desencadena el inicio del proceso inflamatorio, la vasculopatía es la característica clínica de mayor importancia, la cual se presenta en varios órganos y tejidos esta, mediada por la inmunidad celular y humoral sumada a moléculas y células del sistema inmune innato.

El mecanismo de la lesión puede ser secundario a vasculitis con necrosis y leucocitoclasia o por vasculopatía que produce isquemia e infarto. La duración de la inflamación se relaciona a mayor expresión de moléculas anti-angiogénicos como la tenomodulina produciendo remodelación vascular.²⁴

La inmunidad celular se caracteriza por la participación de linfocitos T CD4 y linfocitos B mediante infiltrado perivascular del músculo estriado afectado. Los lífocitos CD8 y polimorfonucleares producen inflamación en el endomicio, ambos fenómenos desencadenan el inicio de la cascada del complemento en la cual linfocitos B producen inmunoglobulinas y los miocitos aumentan la producción de MCH I y MCH II.^{23,24}

La activación de la cascada del complemento promueve la producción de citocinas y la lesión vascular.

La unión de CD59 a C8 y C9 incorporadas al complejo de ataque a membrana bloquean la polimerización y facilitan la activación de este complejo en los vasos y en las fibras musculares produciendo isquemia muscular y lesión vascular.¹³

La apoptosis de las células musculares es producida por dos proteínas TRAIL (ligando asociado a la inducción de apoptosis por el Factor de Necrosis Tumoral) y FAL (proteína de FAS ligando) ambas correlacionadas a mayor duración y gravedad de la enfermedad. Otras moléculas descritas asociadas a la desregulación en la apoptosis como contribuyentes de la patogénesis son la sobreexpresión de la proteína Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) y la expresión de Deoxinuclotidil transferasa dUTP.^{24,28}

TABLA 2. AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS Y ASOCIADOS A MIOSITIS

AUTOANTICUERPO	ANTIGENO	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS.
ANTI-ARS	Aminoacil-tRNA sintetasa	1-5%	Asociada a presentación con debilidad severa, artritis, manos de mecánico, Fenómeno de Reynaud, enfermedad pulmonar intersticial.
ANTI-P155/140	Factor transcripcional inmediato TIF-1	23-30%	Rash y fotosensibilidad extendidos incluyendo pápulas de Gottron y Rash malar, signo del chal y en V,. Eritema en líneas extensoras. Mayor afección cutánea y lipodistrofia
ANTI-MJJ	NXP-2	20-25%	Afección muscular con contracturas, distrofia y mayor atrofia muscular, hospitalización, ulceración gástrica a y curso agresivo de la enfermedad.
ANTI-JO-1	Histidil-tRNA sintetasa	2-5%	Más frecuentes en polimiositis y en síndrome de sobreposición . Asociadas a elevación moderada o severa de CK, enfermedad pulmonar intersticial, artritis no erosiva, manos de mecánico, fenómeno de Reynaud.
ANTI-PL-12	Alanil-tRNA sintetasa	1-3	
ANTI-PL-7	Teronil-tRNA sintetasa	<1	
ANTI-EJ	Glicil-tRNA sintetasa	<1	
ANTI-OJ	Isoleucil-tRNA sintetasa	<1	
ANTI-KS	Aspargil-tRNA sintetasa	NA	
ANTI-MI-2	NuRD helicasa : Mi-2 α y Mi-2 β	2-13	Rashes de intensidad media y cifras altas de CPK, frecuente en pacientes hispanos.
ANTI-SRP	Partícula de reconocimiento de señal	1	Asociado a afección severa de músculos proximales y distales, afección cardíaca y recaídas. Curso crónico, afección de la clase funcional y refractariedad a tratamientos múltiples.
ANTI-CADM-140	MDA-5	NA	
ANTI-SAE	Pequeña enzima modificador de la activación similar a la ubiquitina	0.2	Manifestaciones cutáneas que preceden los síntomas musculares, ausencia de manifestaciones sistémicas.

ASOCIADOS A MIOSITIS			
ANTI-U1-RNP	Ribonucleoproteína U1	5-10%	Más frecuente en síndromes de Sobreposición en 20-27%, la presencia de Fenómeno de Reynaud, artritis y esclerodactilia.
ANTI-RO	Ribonucleoproteínas 53 y 60kD	2-6%	Síndromes de Sobreposición, se ha asociado a anti-Jo1
ANT-PM-SCL	Exosoma 100 y 75kD	1-4%	Frecuente en polimiositis y síndromes de sobreposición, fenómeno de Reynaud, artritis, afección pulmonar, dismotilidad esofágica. Frecuente en caucásicos.
ANTI-KU	Complejo de unión al DNA de 70 y 80kD	0.2%	Frecuente en Síndrome de Sobreposición en 10%.

La hipo metilación de varios factores de transcripción resulta en la sobreexpresión de la proteína de Tumor de Wilms-1 sugiriendo la alta capacidad del tejido muscular para repararse.

Una de las últimas teorías descritas sobre la patogénesis de la DMJ es el microquimerismo materno, en el cual las células maternas que circulan en el paciente son el auto-antígeno desencadenante de la enfermedad la cual se ha descrito hasta en 80% de los pacientes según Mamyrova en 2006 Reed y colaboradores encontraron actividad de células quiméricas en 60 de 72 pacientes con DMJ, todos asociados a positividad materna para el alelo HLA-DQA1*0501. Este microquimerismo es responsable de la producción de interferón- γ y respuesta de células T de memoria. ^{21,22}

ANTICUERPOS.

La presencia de auto-anticuerpos es frecuente en la DMJ, sin embargo no se ha demostrado una asociación definitiva de algún auto-antígeno^{2,3}, Actualmente se encuentran divididos en dos categorías: Anticuerpos Específicos de Miositis, los cuales están dirigidos contra componentes nucleares y citoplasmáticos y usualmente involucran la síntesis de proteínas como el aminoacil-tRNA sintetiza y a la transcripción nuclear; y los Anticuerpos Asociados a Miositis, los cuales se pueden encontrar en otras enfermedades autoinmunes así como Síndromes de Sobreposición.

El 70% de los pacientes pediátricos con Dermatomiositis presentan uno o más anticuerpos positivos ya sea específicos o asociados a miositis. ²²

El anti-SCL70 se asocia a presentación esclerodermoiforme y a la presencia de los alelos HLA-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*2, anti-Jo-1 ²³ y polimorfismos para HLA-B*08-DRB1*0301-DQA1*0501-DPB1*0101 a la presencia de enfermedad pulmonar intersticial y a manifestaciones extramusculares, anti-SRP a una presentación más agresiva y anti-Mi-2 a afección cutánea severa. ^{40,41}

Actualmente se han descrito la presencia de nuevos auto-anticuerpos dirigidos contra la proteína 155kDa asociada a 140kDa también llamada: anti-p-155/140 y más recientemente anti p-140 la cual se ha demostrado hasta en el 23% del suero de una cohorte de pacientes con DMJ.³⁷

La lipodistrofia caracterizada por la pérdida progresiva de grasa subcutánea con patrón localizado o generalizado ocurre en el 10% de los pacientes con Dermatomiositis, esta característica clínica se ha asociado a atrofia muscular, calcinosis y contracturas musculares así como afección cutánea, los pacientes con anti-p155/140 positivo presentan mayor riesgo de esta afección 31.

PATOLOGÍA MUSCULAR

Característicamente la DMJ presenta cambios inflamatorios descritos desde hace más de 6 décadas, utilizados para el diagnóstico según los criterios de Peter y Bohan, la presencia de infiltrado linfocitario perivascular y/o infiltrado mielóide así como la sobreexpresión de moléculas de CMH tipo1,^{3,4,10,12} anomalías en endotelio vascular de pequeños vasos con presencia de proteínas de complemento C5 a C9 y/o depósito de complejos inmunes, necrosis muscular y atrofia fibrilar como resultado a estos cambios inflamatorios son las características histopatológicas más frecuentes en la Biopsia de Músculo estriado.

Existen estudios que han estudiado la utilización de un score al momento de la biopsia muscular para predecir las características clínicas, demostrando que los cambios antipáticos se correlacionan con un curso crónico de la enfermedad^{18,19}

Los cambios endoteliales secundarios a la producción de citocinas como IL-1, producidas por linfocitos T y B, células dendríticas y macrófagos y a la presencia de moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM producen alteraciones vasculares que concluyen en la presencia de angiogénesis, daño endotelial y vasculopatía. El incremento de ICAM-1 se observa en capilares, perimicio y endomicio de grandes vasos. La presencia de elevación de los niveles del antígeno relacionado al Factor VIII, fibrinopeptido A, motivo C-X-C de la citocina 10 (CXCL10) y trombospondina-1 en los vasos del perimicio proveen evidencia adicional de que el daño endotelial juega un papel en la susceptibilidad para el desarrollo de trombosis vascular. Las citocinas angioestáticas descritas en la patogénesis también llamadas citocinas-ELR como IP-10 (CXCL10) podría contribuir al daño endotelial y a la vasculopatía, esto debido a una desregulación entre la angiogénesis y los mecanismos angioestáticos.^{3,22,24,25}

El interferón 1 producido por células dendríticas plasmocitarias presentes en músculo, responsables de regular la respuesta inmune innata y adquirida contribuyen a la quimiotaxis linfocitaria perivascular mediante el aumento inapropiado de moléculas MCH-I la cual induce la activación de polimorfonucleares predominantemente de macrófagos, y en las miofibras se asocia a respuesta al estrés por el retículo endoplásmico, activación del factor nuclear NFκβ induciendo la producción de

citocinas proinflamatorias como Interferón- γ e IL-5, MI/CXCL9, I-TAC/CXCL11, MIP-1, IL-4, IL-6, IL-15, IL-17, citocinas de células B factor activador de células B (BAFF), iniciando el proceso inflamatorio, reclutando células Th1, Th17 y aumentando la ubiquitinización de las proteínas musculares y daño muscular. De igual manera el aumento del interferón γ se asocia a la presencia de un curso mas agresivo de la enfermedad ^{17,22,26}

El Factor de Necrosis tumoral alfa o TNF α contribuye a la sobreexpresión de moléculas MCH1 las cuales a su vez promueven la formación de autoanticuerpo.

El involucro de las células T se relaciona con la expresión de células Th17 y linfocitos CD4+, las cuales llevan a la inducción de IL-6 e IL-17 las cuales correlacionan con la actividad de la enfermedad ¹⁸ Otros estudios han demostrado la sobrerregulación de la proteína de choque *Heat Shock Protein* (HSP)60 y la inducción de la proliferación de células T en respuesta a esta proteína se encuentra aumentada en el músculo y su periferia. ^{17, 23}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como se mencionó previamente la DMJ en más del 80% de los pacientes se presenta en un inicio con malestar general, fatiga, fiebre, acompañados de rash y debilidad muscular. Las manifestaciones suelen ser insidiosas y progresivas por lo que llegar al diagnóstico puede tardar hasta 6 meses. ^{1,2,3,10,11}

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

La debilidad muscular de las cinturas pélvicas y escapular es la manifestación musculoesquelética más común. Los flexores del cuello, espalda y músculos abdominales producen incapacidad para detener la cabeza erguida o mantener una posición sedente además de la prominencia de abdomen. El paciente presenta imposibilidad para cambiar de posición supina a de pie sin rodarse, o de realizar una sentadilla sin ayuda. Usualmente presentan el signo de Tendelebrug positivo por la debilidad de los abductores de cadera. Los músculos distales se ven afectados en pacientes con curso crónico o severo, pudiendo llegar a la imposibilidad total al movimiento fuera de la cama, y a pesar de presentar debilidad severa los reflejos tendinosos se encuentran preservados y normales. Otros músculos frecuentemente afectados son los músculos faríngeos e hipofaríngeos, presentando dificultad para tragar que también se relaciona a la presencia de hipomotilidad esofágica, esta patología se puede demostrar a través de una prueba de trago de bario mediante una serie esófago-gastro-duodenal. Además el paciente puede presentar disfonía, voz gangosa o voz nasal por debilidad de los músculos vocales. ^{5,6}

Existen varias escalas de medición de fuerza muscular que son de gran importancia para medir la actividad de la enfermedad y de mayor importancia la respuesta a tratamiento una vez que las

enzimas musculares sean normales, se encuentran validadas para su uso en pacientes pediátricos CMAS o *Childhood Myositis Assessment Scale*, que suelen ser utilizados en conjunto con otras escalas para medir la clase funcional como el CHAQ o *Childhood Health Assessment Questionnaire* y el *Disease Activity Score* el cual incluye evaluación de la actividad a nivel cutáneo. 281

La presencia de artritis o artralgias no es infrecuente, sin embargo esta no es deformante y usualmente se acompaña de tenosinovitis y nódulos en las superficies extensoras, reportándose hasta en un 67%. 28,29

AFECCIÓN CUTÁNEA

Se presenta en más de tres cuartos de los pacientes al inicio de la enfermedad y se considera criterio mandatorio para el diagnóstico de DMJ. Las dos manifestaciones más frecuentes son el rash heliotropo que se encuentra en los párpados superiores y las pápulas de Gottrón. El halo heliotropo es de coloración violácea y frecuentemente se asocia a la presencia de rash malar, similar al encontrado en el Lupus Eritematoso Sistémico.

En los pacientes con DMJ es frecuente encontrar rash fotosensibles hasta en el 50% de los pacientes, en la cara anterior del tórax y el signo del chal³⁴ Los cambios simétricos en manos sobre las superficies extensoras son llamados pápulas de Gottron y se caracterizan por la presencia de pápulas eritematoescamosas hipertróficas, el sitio más frecuente es sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales., pudiendo encontrarse en cualquier superficie extensora. 30

La afección al cuero cabelludo es frecuente con la presencia de dermatosis difusa y alopecia no cicatrizante, con frecuencia confundida con dermatitis seborreica o psoriasis.

La presencia de paniculitis es infrecuente, sin embargo se presenta como nódulos o placas induradas en brazos y nalgas, suele ser dolorosa. Hipertrichosis que se presenta como aumento de vello en frente, mejillas, antebrazos y piernas es frecuente y suele responder bien al tratamiento con esteroide.^{4,5,6} Se ha asociado a la presencia de hiperandrogenismo, amenorrea, crecimiento del clítoris e hiperpigmentación. 1,37,38

Como alteraciones metabólicas frecuentes se ha descrito Síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipertensión y aumento de masa muscular hasta en el 50%. Existen otras anomalías asociadas a la presencia de vasculopatía como lo son la presencia de capilares dilatados en el área periungueal hasta en el 90% de los pacientes, encontrando teleangiectasias, hemorragias y capilares tortuosos; la presencia de vasculopatía también suele encontrarse en el área gingival con hipertrofia de la misma hasta en 46% de los pacientes.^{8,9,39}

La presencia de úlceras se ha correlacionado con un pronóstico malo y curso crónico de la enfermedad así como mala respuesta a tratamiento.

CALCINOSIS

Se definen como la acumulación de sales de calcio en diferentes tejidos, se componen de Hidroxipatita de calcio, o carbonato de apatita, con la presencia de magnesio en poca cantidad, el

cual es un inhibidor de la mineralización. La calcinosis es distinta de la composición del hueso. La inmunohistoquímica revela un número importante de ligandos unidos a integrinas, y otras proteínas incluidas osteocalcina, osteopontina y la proteína de matriz Gla. Otros de los componentes de las calcinosis son citocinas proinflamatorias incluyendo IL-6, TNF-A, IL-1 β , Neopterin e IL-18. Su prevalencia esta descrita del 10 al 70% de los pacientes.^{2,3,10, 17,25}

Su inicio se reporta con frecuencia entre el primer y tercer año del inicio de la enfermedad, pudiendo aparecer hasta 20 años después.

Calcificación del tejido celular subcutáneo se reporta hasta en 40% de los pacientes en etapas tardías. Calcificación de la piel observada como pápulas o placas en las articulaciones, pudiendo extenderse a placas sobre los músculos y llegando a presentar calcinosis universalis sobre las fascias tendinosas o músculos, su forma mas grave o exoesqueleto es la presencia extensa de depósitos de calcio sobre todas las áreas de superficie que conlleva a la inmovilidad. Su clasificación se muestra en la **Tabla 3**.

Los riesgos del desarrollo de calcinosis son la presencia de sobreinfección con gérmenes comensales de la piel.

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de calcinosis , en pacientes con mucositis se ha asociado a la presencia de anti-MJ, anticuerpos que reconocen la proteína nuclear NXP-2/MORC3 descritos en mas del 25% de los pacientes con DMJ, al igual que la presencia de polimorfismos para TNF-a308A. El retardo en el diagnóstico se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de calcinosis, así como edad temprana de inicio y curso crónico o policíclico.

TABLA 3. FORMAS DE CALCIFICACION³

SUPERFICIAL, PLACAS O NÓDULOS USUALMENTE EN LAS EXTREMIDADES.	33%
PROFUNDOS: PROFUNDOS USUALMENTE EN MÚSCULOS PROXIMALES.	20%
INTERMUSCULAR: DEPÓSITO DE CALCIO EN FASCIAS PLANAS (CALCINOSIS UNIVERSALIS)	16%
SEVERA: RETICULAR, SUBCUTÁNEA Y RETICULAR (EXOESQUELETO)	10%
MIXTA: PLACAS SUPERFICIALES, DEPÓSITOS INTERMUSCULARES O EN FASCIAS PLANAS	22%

OTRAS MANIFESTACIONES

VASCULOPATÍA

La presencia de vasculopatía visceral ocurre en una minoría de los pacientes con DMJ, la presencia de esta se asocia a mal pronóstico. La afección gastrointestinal por vasculopatía se caracteriza por dolor abdominal severo, pancreatitis, melena, y hematemesis secundarias a vasculopatía de la mucosa gastrointestinal. En casos graves se puede presentar perforación intestinal.

La presencia de colecistitis, vasculitis en útero, vagina, testículos, anasarca, colestasis, pancreatitis, hepatitis, se ha reportado, al igual que afección ocular.^{1,2,3}

CARDIOPULMONAR

La afección cardíaca más frecuente en DMJ es la taquicardia, la presencia de soplo, cardiomegalia, pericarditis. Puede llegar a presentar trastornos en la conducción, bloqueo cardíaco de primer grado.

La afección subclínica del miocardio se puede detectar mediante Imagen de Resonancia Magnética.

La presencia de fenómeno de Reynaud con afección a la vasculatura cardíaca se ha detectado del 2 al 15%

La afección de los músculos respiratorios se puede manifestar mediante una enfermedad pulmonar obstructiva, la mayoría de las veces asintomático, pudiendo manifestarse como disnea, hasta en más de 50% de los niños se encuentra una reducción de la capacidad funcional total, esta afección se encuentra relacionada a la positividad de anti-Jo. Los anticuerpos anti-sintetasa y anti-melanoma asociados al gen 5 (MDA5) se han asociado a afección pulmonar, mala respuesta a tratamiento y aumento de la mortalidad.^{6,10,11}

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

En adultos se presentan mayor número de alteraciones hematológicas que en el niño, se ha reportado la presencia de alteraciones como Síndrome de Activación Macrofágica, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática.³

OSTEOPOROSIS

La mayoría de los pacientes presenta osteopenia franca, previo al inicio de terapia con esteroide, y usualmente persiste a pesar de lograr la remisión. Se ha documentado disminución de osteoprotegrin, resultando en el aumento de la actividad osteoclastos que conlleva a la disminución de la mineral ósea.⁴

CLASIFICACIÓN

Existen nuevos criterios de clasificación según las características clínicas de la DMJ, los cuales ya han sido validados, existe evidencia según los registros internacionales de miopatías inflamatorias idiopáticas juveniles de que esta enfermedad puede presentar varios espectros de fenotipos basados en las características clínicas y hallazgos patológicos en conjunto con la presencia de autoanticuerpos exclusivos de esta patología.^{2,3,28,29}

EVALUACIÓN

LABORATORIO

Dentro de los criterios diagnósticos de la DMJ se encuentra la elevación de enzimas musculares, las cuales son de igual importancia para el seguimiento de los pacientes.

Al inicio de la enfermedad se recomienda la determinación de CPK DHL, AST y aldolasa. La CPK o creatininfosfoquinasa se eleva de 1.5 a 15 veces su valor normal y la aldolasa 5.5 veces de su valor de corte. El nivel de CPK no siempre se correlaciona con actividad de la enfermedad, del 8 al 54% de los pacientes tienen niveles normales de CPK durante la fase aguda de la enfermedad sobnrem todo aquellos en los que hay retardo del diagnóstico. Las demás enzimas pueden ser normales en el 11 al 68% de los pacientes, algunos. Puede existir elevación de ALT y DHL y se relaciona lipodistrofia hepática. Las enzimas musculares usualmente descienden 3 a 4 semanas antes de la mejoría de la fuerza muscular y se elevan de 5 a 6 semanas antes de una recaída. Como regla general los cambios ocurren primero en la CPK, la aldolasa y la DHL son los últimos en presentar cambio posterior a la respuesta a tratamiento farmacológico.⁵¹

CPK Creatininfosfoquinasa

La CPK cataliza la transferencia de un grupo fosforilado de creatinfosfato a adenosin difosfato y a adenosina fosfato en las mitocondrias del músculo, corazón y cerebro. En el músculo estriado la CPK constituye arriba del 20% de las proteínas sarcoplásmicas y el total de actividad es de 225 a 12,000 unidades por gramo de músculo. CPK es una molécula cimérica con dos subunidades M (músculo) y B (cerebro) ambas de 360 aminoácidos con una masa molecular de 41kD. La concentración de la CPK se eleva en caso de daño muscular, enfermedad de neurona motora, vasculitis, enfermedades metabólicas, reacción a toxinas e infecciones. La elevación a muy altos niveles suele asociarse a distrofia muscular o a Polimiositis y a DMJ. El sitio primario de producción de esta enzimas proviene de anomalías de la unión entre los túbulos T y retículo sarcoplásmico en las células del músculo estriado. Estas anastomosis anormales se presentan mayormente en las miofibrillas de la región perifasicular.⁵¹

Transaminasas

AST y ALT son enzimas citosólicas y mitocondriales de distribución generalizada. La AST tiene dos isoenzimas una en el citosol y otra en la mitocondria, su vida media es de 6hrs para la isoenzimas mitocondrial y 12 a 17 horas para la citosólica.

ALDOLASA

1-6 Difosfofructoaldolasa se encuentra en el miocardio, hígado, corteza cerebral riñones y eritrocitos pero se presenta en una presentación mucho mayor en el músculo estriado. Es una de las principales enzimas glicolíticas que catalizan la conversión de D-fructosa-1-6 difosfato a fosfato dihidroxiacetona y D-gliceraldeído-3-fosfato. Existen tres isoenzimas aldolasa A que predomina en el músculo, aldolasa B en el hígado y aldolasa C en el cerebro. La aldolasa A se encuentra elevada en la DMJ activa.⁵¹

DHL

Deshidrogenasa Láctica es abundante en el miocardio y en el músculo estriado, existen 5 isoenzimas I (30%), II (40%), III (20%) IV (65%) y V (4%) en pacientes con distrofia muscular activa incrementan la I y II y disminuyen la III, IV y V. Troponina I puede encontrarse elevada y distingue el involucro cardiaco de el involucro muscular, el nivel sérico de mioglobina se encuentra elevado en el 50% de los pacientes con miopatía inflamatoria en la edad adulta, y es menos frecuente encontrarla elevada en pacientes pediátricos.

La elevación de marcadores inespecificos de inflamación como la velocidad de sedimentación globular su nivel tiende a correlacionar con el grado de inflamación y son útiles para diferenciar la DMJ de otros desórdenes no inflamatorios como distrofia muscular. Los niveles de otros marcadores de inflamación como cistatina C, amiloide sérico S, ferritina , y albúmina sérica se correlacionan con enfermedad activa.⁵¹

OTRAS

Sobre las alteraciones en la biometría hemática es infrecuente encontrar anemia o leucocitosis, los niveles de IgG e IgM se encuentran elevados en el 15 al 20% de los pacientes. La IgE elevada se ha reportado en paciente s con calcinosis e infecciones por estafilococo frecuentes.

Los niveles del antígeno relacionado al factor VIII refleja daño endotelial y esta usualmente elevado en pacientes con DMJ, Fibrinógeno y fibrina se encuentran con frecuencia elevados.

Se ha demostrado un incremento de los linfocitos CD19+ y una disminución en la relación CD4/CD8. La Neopterinina es un derivado del metabolismo de la pirimidina y su concentración sérica es considerada como marcador de los monocitos y mactrófagos activados por el INF se ha propuesto como un marcador inmune de la actividad de la enfermedad. En el futuro marcadores de actividad

del INF serán utilizados como reflejo de actividad de la DMJ ya que esta citocina tiene un papel importante en la patogenia, las proteínas reguladas por el INF son MCP-1, MCP2 e INF- β .^{22,23,25}

ELECTROMIOGRAFÍA

Las alteraciones en electromiografía se encuentran como criterio diagnóstico, son usadas ocasionalmente por su impasividad. Este estudio debe de ser evaluado del lado contrario de la toma de biopsia muscular, se recomienda evaluación de las proximales, distales de las extremidades superiores e inferior, así como los músculos torácicos y paraespinales. Actualmente se reporta su realización por el 8 al 55% de los reumatólogos pediatras al momento de realizar el diagnóstico. Los cambios característicos electromiográficos son los de una miopatía y denervación, incremento de actividad insercional, fibrilaciones y curvas positivas.

Los cambios compatibles con denervación resultan de necrosis segmental con afección de los axones terminales, Las latencias y velocidades de la velocidad de conducción nerviosa son normales, excepto en caso de atrofia muscular severa, las cuales se muestran en **la Tabla 4**.^{4,5}

TABLA 4 . PATRONES ELECTROMIOGRÁFICOS DE DERMATOMIOSITIS JUVENIL

MIOPÁTICO: disminución de la amplitud, corta duración y polifásicos.

POTENCIALES DE DENERVACIÓN: curvas positivas con fibrilaciones espontáneas y actividad insercional.

Descargas repetitivas de alta frecuencia.

BIOPSIA MUSCULAR

Es realizada durante la evaluación inicial en pacientes con difícil diagnóstico incluyendo los que presentan características no comunes de afección cutánea. Actualmente se realiza en el 60% al 70% de los niños con miositis. Es útil para evaluar actividad de la enfermedad y se encuentra indicada en pacientes que no responden a tratamiento de primera línea. Se realiza usualmente en el deltoides o cuádriceps. Es necesaria la toma de un espécimen grande de 12mm longitud 4 cm de ancho y 2mm de grosor, y se recomienda la realización de inmunofluorescencia y microscopía electrónica.^{2,3,51}

Existen consensos internacionales por expertos en miositis y por el *Paediatric Rheumatology International Trials Organization* PRINTO, que han desarrollado herramientas para medir la actividad

de la enfermedad la mayoría incluyen dentro de su evaluación la fuerza muscular, actividad de enzimas hepáticas, evaluación global del médico y evaluación de la calidad de vida.^{28,29,30,31}

Sobre la Afección cutánea se existen diversas herramientas que valoran el grado de actividad, la más utilizada es *The Cutaneous Assessment Tool*, inicialmente para adultos evalúa la actividad en 10 lesiones, daño en 4 puntos y una combinación de daño y lesiones en 7 puntos mas, ésta herramienta ha sido validada para su uso en DMJ. *Disease Activity Score* DAS la cual también incluye evaluación de la actividad cutánea, y contiene una evaluación detallada de la vasculopatía cutánea y cambios periungueales.³²

En términos de calidad de vida el CHAQ o *Child Health Questionnaire* ha sido examinado comparando los componentes físicos y psicológicos^{32,33}

Estudios de Imagen

La presencia de osteoporosis de huesos largos es frecuente extensa, evidenciada mediante la realización de radiografía simple, en la cual se observan los diferentes tipos de calcinosis.

Resonancia Magnética Nuclear.²⁸

Actualmente se propone como un nuevo criterio diagnóstico ya que no es invasivo. La secuencia STIR en T2 con supresión de grasa demuestra característicamente edema muscular y cambios inflamatorios con una señal hiperintensa^{3,51} En la secuencia T1 se puede demostrar fibrosis, atrofia e infiltración grasa. La presencia de edema subcutáneo en la evaluación inicial por RMN se ha relacionado con un curso agresivo de la enfermedad.

Las complicaciones asociadas a DMJ requieren evaluación especializada, la mayoría de estas se presentan durante el inicio de la enfermedad. Es necesario descartar afección gastrointestinal con la realización de trago de bario en una serie esófagogastroduodenal en búsqueda de retardo en el vaciamiento gástrico, reflujo gastroesofágico o disfunción velopalatina. La evaluación de daño pulmonar se realiza usualmente mediante una Tomografía Axial Computarizada los hallazgos más frecuentes son la presencia de enfermedad pulmonar intersticial así como espirometría y pletismografía en búsqueda de alteraciones en la difusión de CO₂.

La presencia de hiperlipidemia es frecuente, asociada a otros trastornos que hay que buscar intencionalmente como resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia,^{4,5,9} y otros datos de síndrome metabólico como elevación del índice de masa corporal e hipertensión arterial sistólica. La presencia de resistencia a la insulina se relaciona a atrofia muscular e historia familiar de diabetes, más no al uso de esteroides.

TRATAMIENTO

Los esteroides son la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con Dermatomiositis Juvenil, en la era anterior al uso de esteroides se presentaba una alta tasa de mortalidad y secuelas con

alteración de la clase funcional en un tercio de los pacientes y la mortalidad de otro tercio. La introducción del uso de esteroides modificó el pronóstico de estos pacientes.

El uso de esteroides es de suma importancia en la terapia de inducción a la remisión de estos pacientes, con frecuencia es necesario el uso de bolos de esteroide intravenoso, asociado al uso de terapia inmunomoduladora e inmunosupresora como adyuvante provee la posibilidad de ahorrar o disminuir el tratamiento esteroideo y en ocasiones es necesario utilizarlos en pacientes con refractariedad a los glucocorticoides, todo esto con el objetivo de prevenir la mortalidad, remitir a la actividad de la enfermedad y disminuir las secuelas previniendo la aparición de calcinosis.

La respuesta al tratamiento se evalúa según la presencia de síntomas sistémicos y evaluación de la fuerza muscular en cada visita, así como actividad cutánea y vasculopatía acompañada de valoración secuencial de los niveles de enzimas musculares y reactantes de fase aguda.

Los cuidados generales e integrales del paciente son de suma importancia. El tiempo de remisión presenta una mediana de 4.7 años y en la actualidad no existe evidencia de tratamiento curativo. Durante la etapa aguda en enfermedad severa es necesario un abordaje integral para descartar complicaciones como perforación abdominal, broncoaspiración, miocarditis con arritmias severas o insuficiencia cardíaca aguda. La monitorización de la función pulmonar y sus complicaciones también cobra suma importancia.⁵¹

Los cuidados de la piel con tratamiento tópico humectantes y emolientes en áreas de calcinosis y ulceraciones con prevención de la formación de éstas forma parte del tratamiento integral.

El uso de bloqueador solar para prevenir exacerbaciones de los rash fotosensibles a causa de los rayos ultravioleta UV-A y UV-B, con un factor de protector solar mayor a 30 es necesario⁴³ en todos los pacientes. No se recomienda el uso de esteroides tópicos ya que puede conllevar a atrofia cutánea.

ESTEROIDES

El uso de prednisona en la etapa aguda es el esteroide de elección ya que presenta menos actividad miopática. La dosis inicial es de 2mg/kg/día durante cuatro semanas y dependiendo de la respuesta se recomienda iniciar reducción semanal del 10 al 20% de la dosis.^{41,45}

Para pacientes con actividad moderada se prefiere utilizar una dosis menor al inicio. Para muchos reumatólogos pediatras el criterio de uso de esteroide inicial a una dosis alta incluye la presencia de retardo en el diagnóstico, alto índice de severidad, la presencia de manifestaciones extra cutáneas como disfagia, involucro pulmonar o gastrointestinal o ulceraciones cutáneas, vasculopatía periungueal. No se recomienda el uso de esquemas terapéuticos de esteroide con días alternos ya que se ha demostrado que no logra un adecuado control de la enfermedad.^{44,43}

El tiempo de duración y mantenimiento de esteroide es difícil de predecir en cada paciente ya que existen algunos pacientes que requieren dosis bajas de mantenimiento. La respuesta clínica no es

enteramente predecible. Se espera la reducción de las enzimas musculares las primeras dos semanas de tratamiento y de la fuerza muscular los primeros dos meses. El curso de la afección cutánea no es necesariamente paralelo a la afección muscular.^{44,45}

La suplementación con calcio y vitamina D se recomienda para prevenir osteoporosis y osteopenia en pacientes con uso prolongado de esteroides. Otras complicaciones del uso de esteroides son el Síndrome de Cushing y retardo en el crecimiento con reducción de la densidad ósea.

El uso de pulsos de metilprednisolona se sugiere para conseguir un efecto antiinflamatorio rápido y prevenir el uso prolongado de esteroide, debido a su biodisponibilidad.^{45,46}

La hidroxiquina se recomienda como ahorrador de esteroide y como adyuvante en el tratamiento de la afección cutánea a una dosis de 2-5mg/kg/día se ha demostrado mejoría del rash después de tres meses de inicio de tratamiento y mejoría en la fuerza muscular posterior a 6 meses de tratamiento.⁴³

El inicio de terapia inmunosupresora se recomienda según el consenso de *North American Pediatric Rheumatologist* en caso de actividad moderada a severa o dependencia de esteroide y se sugiere una combinación de gammaglobulina intravenosa con metotrexate. En enfermedad resistente a esteroide definida como la persistencia de debilidad muscular y elevación de enzimas musculares posterior al uso de prednisona 1-2mg/kg/día durante al menos 3 a 4 meses. La enfermedad dependiendo de esteroide se define como aquella que presenta respuesta a dosis altas de prednisona y posteriormente durante la reducción del mismo presenta nueva elevación de enzimas musculares y datos de actividad de la enfermedad.

Existe solo un estudio controlado en pacientes con Dermatomiositis Juvenil para evaluar la eficacia de agentes inmunosupresores como ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, azatioprina ciclosporina.

El metotrexato es el agente inmunosupresor de primera línea recomendado a una dosis de 15mg/m²sc/semana observado respuesta a este en dos a tres meses.⁴³

Estudios controlados y aleatorizados que comparan el uso de prednisona como monoterapia en comparación con combinaciones de esteroide con metotrexate o metotrexate y ciclosporina como tratamiento inicial^{46,47}

CARRA en su consenso para protocolizar la terapia inicial incluye combinaciones de prednisona, metotrexate, metilprednisolona con y sin gammaglobulina intravenosa. La gammaglobulina intravenosa parece ser benéfica para la reducción de uso de esteroide y es particularmente en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva, incluyendo afección gastrointestinal como disfagia.^{44,45,46}

Existen numerosos estudios en los cuales se ha demostrado la eficacia del uso de ciclofosfamida y esta propuesta dentro de los fármacos de utilización de primera línea. Su eficacia reportada por Heckmatt y colaboradores.⁵⁴ En este estudio 14 niños con falla a dosis altas de esteroide recibieron una terapia combinada con ciclosporina, a una dosis de 2.5-7.5mg/kg/día demostrando efectividad para aumento en la fuerza muscular y disminución de los niveles de enzimas musculares, encontrando como efecto adverso más frecuente la presencia de hipertensión. Se documentó mejoría mas rápida en los pacientes en los que se utilizó un esquema combinado de ciclosporina con prednisona.^{44,45}

GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA.

La GGIV puede ser indicada en crisis de recurrencia y de respuesta incompleta al tratamiento inicial. Existen algunos médicos que recomiendan su uso como ahorrador de esteroide. El mecanismo exacto en el cual actúa la GGIV se desconoce, se han propuesto los siguientes mecanismos: 1) Neutralización de anticuerpos patogénicos, 2) Inhibición del complemento, 3) Modulación de activación de los receptores FC, 4) regulación a la baja de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión 5) supresión de la función de células T y 6) interferencia con el reconocimiento de antígeno. El grupo de Fredlman y colaboradores recomiendan una dosis de 2gr/kg cada dos semanas en un total de 5 dosis con una dosis máxima de 70gr, siempre asociada a un inmunosupresor como azatioprina, metotrexate o ciclofosfamida, en caso de mejoría se recomienda espaciar la dosis a una mensual y posteriormente 1 trimestral, se ha reportado mayor beneficio en caso de afección cutánea.⁴⁵

Para pacientes con actividad severa, refractariedad al uso de esteroides o dependencia de estos se recomiendan combinaciones de terapia de segunda línea. Un estudio en pacientes refractarios primera línea o con actividad severa demostró mejoría significativa al uso de pulsos de ciclofosfamida, después de 6 meses en 6 de 12 pacientes, con evidente disminución de enzimas musculares, aumento de la fuerza muscular, fuerza función y actividad global.³⁸ reportando como complicaciones del uso de este inmunosupresor la presencia de linfopenia transitoria, herpes zoster y alopecia.

Estudios anecdóticos sobre el uso de micofenolato de mofetilo en pacientes con actividad severa, con mejoría de la fuerza, actividad cutánea y disminución de los niveles de enzimas musculares, presentando como efectos adversos linfoma de células B, alteración de las enzimas hepática y síntomas urinarios. Un estudio de 50pacientes refractarios a tratamiento de primera línea mostraron mejoría en los índices de actividad a una dosis de 800 a 150mg/m².

El uso de tacrolimus oral ha demostrado beneficio en estudios abiertos en pacientes adultos con Dermatomiositis.^{45,46}

Se ha demostrado que el uso de infusión mensual de gammaglobulina intravenosa a una dosis 1g/kg/día por dos días. Un seguimiento en un estudio retrospectivo confirmo reducción de la

actividad de la enfermedad y la posibilidad de reducir la dosis de esteroide en la mayoría de los pacientes que recibieron gammaglobulina. Lam³² y colaboradores realizaron un estudio en el cual se evaluaron 30 pacientes que recibieron gammaglobulina intravenosa en forma mensual en comparación con 48 pacientes, el grupo de pacientes clasificado como resistente a corticoesteroides.^{46,47}

BIOLÓGICOS

Existen estudios sobre el uso de biológicos en Dermatomiositis Juvenil, se sugiere el uso de cuatro dosis mensuales de Rituximab anti-CD20 100mg/m²-375mg/m² mostrando mejoría clínica y de laboratorio a las 4 a 12 semanas, con una duración de la respuesta de 24-52semanas. 742 realizó un estudio en 48 pacientes randomizados para recibir dosis de 575mg/m² o 750mg/m² por dosis, el 83% de los pacientes presentó mejoría y no se encontró diferencia entre ambas dosis. Los bloqueadores de TNF- α y la proteína de fusión dimérica que se une al receptor de TNF- α , se ha utilizado con resultados prometedores en algunos pacientes. Infliximab a una dosis de 3mg/kg cada 8 semanas o 6mg/kg cada 4 semanas ha mostrado mejoría en casos de afección cutánea severa, sin lograr la remisión.^{3,4,37,49}

PRONÓSTICO

La Dermatomiositis Juvenil es una enfermedad rara y potencialmente severa en la cual el diagnóstico temprano y el inicio oportuno de tratamiento pueden cambiar el curso de la enfermedad. Al final de la etapa de crecimiento el 30% de los pacientes con DMJ se encontrará por debajo de una desviación estándar de lo esperado para su talla y el 26% se encontrará dos desviaciones estándar por debajo de su talla blanco familiar. Se han descrito como factores pronósticos de afección de la calidad de vida la presencia de calcinosis, un curso crónico o el sexo femenino.⁴⁶

La enfermedad puede mostrar tres patrones, monocíclica, policíclica y continua, Huber y colaboradores han demostrado que el 37% de los pacientes tienen un curso monocíclico y el 60% presenta un curso persistente. En aquellos pacientes en los cuales se encontraron datos de actividad mediante capilaroscopia y afección cutánea después de 6 meses de inicio de tratamiento se asocian con mayor dificultad para alcanzar la remisión.⁴⁵

Serológicamente, anti p155/140 son frecuentes y pueden identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar un curso crónico. En los últimos 40 años posterior al uso de corticoesteroides han demostrado un mejor pronóstico. Es de suma importancia el inicio temprano de rehabilitación con el objetivo de lograr una mejor calidad de vida en los pacientes.^{3,4}

ANTECEDENTES

En 2009 Susan Kim y colaboradores,⁵² publicaron en la revista *Arthritis & Rheumatism*, un artículo sobre la remisión completa en pacientes con Dermatomiositis Juvenil, posterior a un tratamiento agresivo en una cohorte de 49 pacientes con diagnóstico de DMJ tratados con fármacos de primera línea, esteroide vía oral o intravenoso y FARME utilizando metotrexato, evaluando la respuesta a estos mediante las definiciones de actividad definidas por el Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Definiendo respuesta completa la ausencia de miositis activa a los 6 o más meses de inicio de tratamiento, una vez que se encontraba fuerza muscular normal y niveles normales de enzimas musculares incluyendo AST, CPK, ALT, aldolasa, DHL y antígeno relacionado al Factor de von Willebrand; remisión clínica se definió como no evidencia de miositis activa a los 6 o más meses una vez retirado el tratamiento farmacológico. Los pacientes con actividad moderada sin limitación de las actividades diarias asociado a un leve aumento de enzimas musculares recibieron prednisona 2mg/kg/dosis, los pacientes con actividad moderada a severa con afección gastrointestinal o pulmonar y limitación de actividades diarias recibieron pulsos de metilprednisolona a una dosis de 30mg/kg/dosis con un máximo de 1gram, y posterior a estos pulsos continuaron con dosis plenas de prednisona y metotrexate hasta conseguir remisión completa. Una vez normalizadas las enzimas musculares se retiró el tratamiento esteroideo reportando una media de utilización de 4 meses. En caso de no presentar mejoría en las enzimas musculares a los 3 meses de el inicio del tratamiento de primera línea, se realizó cambio a ciclosporina o gamaglobulina intravenosa, y posteriormente de no haber mejoría se realizó cambio a fármaco de segunda línea. Reportaron una mediana de tiempo de evolución de 5.2 ± 11.7 meses, con un tiempo mínimo de 1 semana hasta 72 meses, observaron una media de edad de presentación de 6.5 ± 3.1 años. Encontraron solamente en el 2% de su población estudiada un curso crónico y mala respuesta a esta primera línea de tratamiento. 4% con calcinosis persistente. Observaron que el uso temprano de inmunosupresor añadido al corticoesteroide podría reducir significativamente en el periodo inicial la afección cutánea y la debilidad.

En 2005 Ramanan y colaboradores publicaron un estudio realizado en el Hospital of Sick Children en la Universidad de Toronto Canadá, en el que se evaluó una cohorte de 31 pacientes con diagnóstico de DMJ en seguimiento en la clínica de Reumatología de ese hospital, y se comparó con un grupo de 22 pacientes con el mismo diagnóstico quienes recibieron tratamiento antes de el establecimiento de los fármacos de primera línea. El grupo en estudio recibió una dosis semanal de metotrexato 10-20mg/m²sc/semana con una dosis máxima de 25mg totales además de prednisona a una dosis de 2mg/kg/día con un máximo de 75mg dividida en tres dosis, después de 6 semanas se disminuyó a una dosis al día, se midieron enzimas musculares a las 6 semanas demostrando reducción significativa comparada con los valores iniciales, posteriormente se realizó la reducción

del 10% de la dosis total cada 2 semanas, con seguimiento por dos o tres años. La mediana de tiempo de discontinuación de prednisona fue de 10 meses en el grupo que recibió metotrexato y de 27 meses en el grupo control cuna $p < 0.005$ y un intervalo de confianza de 95. El grupo que recibió esteroides solamente presento un aumento estadísticamente significativo en el índice de masa corporal comparado con el uso concomitante con metotrexato. La mejoría en la clase funcional fue similar en ambos grupos sin mostrar significancia estadística

Rheumatology en **2006** publicó un artículo llamado "The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr" **McCann y colaboradores** observaron una población de 120 pacientes con DMJ. 92% de los pacientes recibió inicialmente esteroides (prednisona o metilprednisolona), 78% de los pacientes recibió metotrexate. 36 pacientes reportaron un seguimiento posterior al diagnóstico y observaron que el 36% del los pacientes recibió inmunosupresión concomitante al esteroide de manera inicial. Y solamente un paciente recibió de manera inicial ciclofosfamida y otro gamaglobulina intravenosa. Los anticuerpos antinucleares se encontraron positivos en el 56% de los pacientes y encontrando otros anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo incluyendo anti Jo-1 se encontraron positivos en 13%. La hidroxicloroquina se utilizó en 21% de los pacientes y los autores sugieren este tratamiento como terapia adyuvante para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas. Se propone el retardo en el diagnóstico como un predictor de respuesta a tratamiento.

Ravelli ²⁷ y colaboradores publicaron en Arthritis Care & Research un estudio multicéntrico de 490 pacientes de diferentes países entre enero de 1980 y diciembre de 2004 con diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil buscando factores pronósticos realizaron un análisis uni y multivariado $n=242$ (49.4%) de los pacientes eran latinoamericanos, la media de edad fue de 6.9 ± 3.7 años y en pacientes latinos la media de edad fue de 7.4 ± 4.6 en pacientes latinoamericanos se reportó una presentación crónica en el 46.8%. Los pacientes latinos mostraron mayor afección en la evaluación muscular mediante la escala de CMAS y menor persistencia de la actividad. Los pacientes latinoamericanos comparado con los europeos mostraron mayor persistencia de daño muscular, calcinosis y lipodistrofia así como presentación crónica. Los pacientes de sexo femenino mostraron mayor tendencia a alteración de la clase funcional y discapacidad a largo plazo. Este estudio es el mas grande realizado a nivel mundial en 5 países y dos continentes diferentes, se concluyo que los pacientes presentan un promedio de duración de la enfermedad de 7.7 años, la afección gastrointestinal fue la mas frecuentemente afectada y disfagia fue el síntoma más comúnmente referido. El factor pronóstico mas significativo de mala respuesta a tratamiento fue un curso crónico, la presencia de calcinosis y lipodistrofia se asociaron a alteración en la clase funcional. Proponiendo estos hallazgos como sugerentes para iniciar un tratamiento agresivo en caso de presentar estas características clínicas con el objetivo de llegar a la remisión de manera temprana.

En 2014 Arthritis & Rheumatology publicó un estudio realizado por **Aggarwal y colaboradores**⁵⁰ en la universidad de Kansas Medical Center de 195 pacientes con diagnóstico de miositis, 75 adultos con polimiositis, 72 pacientes adultos con dermatomiositis y 48 pacientes con dermatomiositis juvenil en el **Rituxumab Myositis Trial**. Estudiaron la asociación de respuesta a tratamiento biológico con la presencia de variables como la presencia de autoanticuerpos, características demográficas. Utilizaron un análisis multivariado de riesgo proporcional para evaluar la asociación con factores predictivos de mejoría. Encontraron que la presencia de anticuerpos específicos de miositis se relaciona con una mejor respuesta a tratamiento biológico así como el grado de daños muscular y atrofia de diferentes grupos musculares. No observaron otros datos clínicos, sociodemográficos o de laboratorio predictores de respuesta a biológico. Los auto anticuerpos que demostraron ser factores predictores de respuesta fueron los pacientes anti-sintetasa anti-Jo y anti-Mi2 con una $p < 0.002$, siendo los pacientes con auto-anticuerpos negativos los que presentaron peor curso pronóstico. No se demostró respuesta dependiente de tiempo de inicio de tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Dermatomiositis Juvenil además de afectación cutánea y muscular presenta sintomatología multisistémica con importante daño pulmonar, gastrointestinal y afección cardiaca.

La enfermedad puede presentar un curso crónico, policíclico o monocíclico este último hasta en el 40% de los pacientes.-

Los diferentes tratamientos recomendados para el tratamiento de DMJ son los siguientes:

LÍNEAS DE TRATAMIENTO	
1 ^{era} línea de tratamiento	Esteroide : Prednisona 1mg/kgdo VO Metilprednisolona 30mg/kg/pulso IV Metotrexato 15mg/m2sc/semana SC Gammaglobulina 2gr/kg/mes Ciclosporina 2.5-7.2mg/kg/día

<p>Tratamiento de enfermedad refractaria a primera línea</p>	<p>Ciclofosfamida 500-1250mg/m²/mes Pulsos Micofenolato de Mofetil 1100mg/m²sc/día Azatioprina 1-3mg/kg/día Rituximab 500-750mg/m²sc (max 1 gramo) 2 dosis totales Infiximab 3-5mg/kg/dosis Etanercept 0.8mg/kg/semana COMBINACIONES DE LOS ANTERIORES</p>
--	--

En la actualidad no existen estudios en pacientes mexicanos que demuestren si existen factores pronósticos

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen factores pronósticos de respuesta a tratamiento de primera línea en pacientes mexicanos con diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil que puedan ser de utilidad para un mejor control de la enfermedad?

JUSTIFICACION

En la actualidad existe ausencia de estudios sobre el curso clínico y factores predictores de respuesta a tratamiento de primera línea en pacientes mexicanos con diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil.

En la literatura actual existen pocos estudios realizados que describan si los factores pronósticos descritos sobre el daño a largo plazo y discapacidad tienen valor pronóstico para la respuesta a tratamiento de primera línea. Es necesario contar con herramientas que nos ayuden a determinar el curso probable y que nos apoyen para la mejor elección de tratamiento inicial de los pacientes con diagnóstico Dermatomiositis Juvenil, diferenciar la relevancia pronostica de las diferentes variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio e imagen; debido a la alta incidencia de cronicidad, y al gran impacto social y económico en la vida de los pacientes y de sus familias.

OBJETIVO GENERAL

Describir los factores pronósticos de respuesta a tratamiento de primera línea de Dermatomiositis Juvenil en pacientes en edad pediátrica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.-Realizar un análisis descriptivo de las variables en estudio en los pacientes con diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil.
- 2.- Realizar el análisis estadístico comparativo de las variables en estudio entre los pacientes que cuenten con el mismo diagnóstico y diferente curso de Dermatomiositis Juvenil.
- 3.- Comparar estadísticamente las frecuencias encontradas en las variables estudiadas entre los pacientes que respondieron a tratamiento de primera Línea y los que no respondieron.

HIPÓTESIS

Existen factores pronósticos clínicos encontrados al diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil que nos permiten predecir si el paciente presentará adecuada respuesta y remisión a los seis meses del inicio de tratamiento de primera línea.

MÉTODOS

Criterios de Inclusión de la Muestra

Pacientes menores 18 años con diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil que cumplan los criterios establecidos por Peter y Bohan y que hayan recibido tratamiento de primera línea durante su evolución, en el periodo comprendido de enero de 2014 a mayo de 2016, en seguimiento por a consulta de Reumatología Pediátrica del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

Criterios de Exclusión de la Muestra

Pacientes que cuenten con diagnóstico de otra miositis juvenil , o presenten características clínicas de Enfermedad Mixta de Tejido Conectivo o Síndrome de Sobreposición, u otro diagnóstico clínico.

- Pacientes que no cuenten con expediente completo
- Pacientes que hayan perdido seguimiento
- Pacientes con mal apego al tratamiento de primera **línea**

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y comparativo.

Análisis Estadístico

- Para la tabulación de los datos se utilizaron los medios electrónicos a través del programa *Statistical Product for the Social Science* versión 24.0 (SPSS)
- Se utilizará como procesador de texto Microsoft Word XP.
- Para las variables nominales se realizaron frecuencias y porcentajes.
- Para las variables numéricas se utilizaron media , mediana y desviación estándar.
- Se aplicó la prueba *chi cuadrado* para las diferencias estudiadas las variables numéricas, y la *U de Mann_Whitney* en las variables categóricas.
- Se utilizó la prueba de correlación de Pearson para evaluar el coeficiente de correlación entre las variables en estudio.
- Se realizó un estudio multivariado para investigar la relación entre los diferentes tipos de variables.
- Se utilizó la prueba de probabilidad “Likelihood ratio” para evaluar la interacción entre cada variable considerada como probable factor pronóstico
- Se realizaron gráficas de Kaplan-Meier para el análisis del tiempo y evolución de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN DE VARIARIABLES

Descripción de variables					
Variable	Tipo de Variable	Concepto	Categorías	Operacionalidad	Escala de Medición
Edad	Cuantitativa	Indica la edad del paciente		Se expresa en meses hasta los 18 años	Numérica
Clasificación	Cuantitativa	Indica la clasificación, según la presentación clínica	1= Monocíclica 2=Policíclica 3=Continua/Crónica	Según el curso clínico de la enfermedad.	Nominal
Tiempo de evolución	Cuantitativa	Indica el tiempo de evolución de síntomas y signos previos al diagnóstico		Se expresa en meses	Numérica
Sexo	Cuantitativa	Indica el sexo de los pacientes	Femenino Masculino		Nominal
Tiempo de debilidad	Cuantitativa	Indica el tiempo de debilidad muscular previo al diagnóstico		Se expresa en meses	Numérica
Fuerza muscular Miembros Superiores	Cuantitativa	Indica la fuerza muscular de la cintura escapular		Se expresa en valores 1-5 según la escala de medición de Lovell	Numérica
Fuerza muscular Miembros Inferiores	Cuantitativa	Indica la fuerza muscular de la cintura pélvica		Se expresa en valores 1-5 según la escala de medición de Lovell	Numérica
Características Clínicas			Halo Heliotropo	Según las características clínicas presentadas	Nominal
			Pápulas de Gotrón		

			Afección cutánea	en cada paciente se asignara un número 0 en caso de no presentarse, así como numero 1 en caso de encontrarse en los pacientes	
			Calcinosis		
			Enzimas musculares elevadas		
			Afección Cardíaca		
			Afección pulmonar		
			Afección Gastrointestinal		
			Serie GED Alterada		
			RMN alterada		
			Electromiografía Alterada		
			Pruebas pulmonares alterada		
Laboratorio					
CPK 1	Cuantitativa		Ninguno	U/L	Nominal
DHL 1	Cuantitativa		Ninguno	U/L	
AST1	Cuantitativa		Ninguno	U/L	
CPK2	Cuantitativa		Ninguno	U/L	
DHL2	Cuantitativa		Ninguno	U/L	
AST2	Cuantitativa		Ninguno	U/L	
Fuerza miembros superiores 6m	Cuantitativa	Indica la fuerza muscular de la cintura escapular		Se expresa en valores 1-5 según la escala de medición de Lovell	Numérica
Fuerza miembros inferiores 6m	Cuantitativa	Indica la fuerza muscular de la cintura pélvica		Se expresa en valores 1-5 según la escala de medición de Lovell	Numérica
Activo a los 6m	Cualitativa	Indica la actividad de la enfermedad a los 6 meses de inicio de tratamiento	1=Si 2=No	Dicotómica según los datos clínicos encontrados	Nominal
Tiempo de remisión	Cuantitativa	Indica el tiempo de		Tiempo expresado en meses sin datos	Numérica

		remisión clínica		de actividad de la enfermedad	
Calcinosis después del tratamiento	Cualitativa	Indica la presencia de calcinosis posterior al diagnóstico	1=Si 2=No	Dicotómica según los datos clínicos encontrados	Nominal
Metotrexato Inicial	Cualitativa	Indica el uso de MTX inicial	1=Si 2=No	Dicotómica según el fármaco utilizado	Nominal
Hidroxicloroquina Inicial	Cualitativa	Indica el uso de HXCL inicial	1=Si 2=No	Dicotómica según el fármaco utilizado	Nominal
Metilprednisolona inicial	Cualitativa	Indica el uso de MPD inicial	1=Si 2=No	Dicotómica según el fármaco utilizado	Nominal
Numero de pulsos de MPD	Cuantitativa	Indica el número de pulsos administrados al paciente durante los primeros 6m			Numérica
Uso de 2 línea	Cualitativa	Indica el uso de fármacos de segunda línea	1=Si 2=No	Según los fármacos clasificados como segunda línea	Nominal
Remisión Clínica	Cualitativa	Indica la presencia de remisión clínica al momento del estudio	1=Si 2=No	Dicotómica de acuerdo a ausencia de características clínicas y de laboratorio al momento del estudio	Nominal
Remisión Farmacológica	Cualitativa	Indica la presencia de remisión farmacológica al momento del estudio	1=Si 2=No	Dicotómica de acuerdo a ausencia de características clínicas y de laboratorio asociados a la ausencia de uso de medicamento inmunosupresor de primera o segunda línea al momento del estudio	Nominal

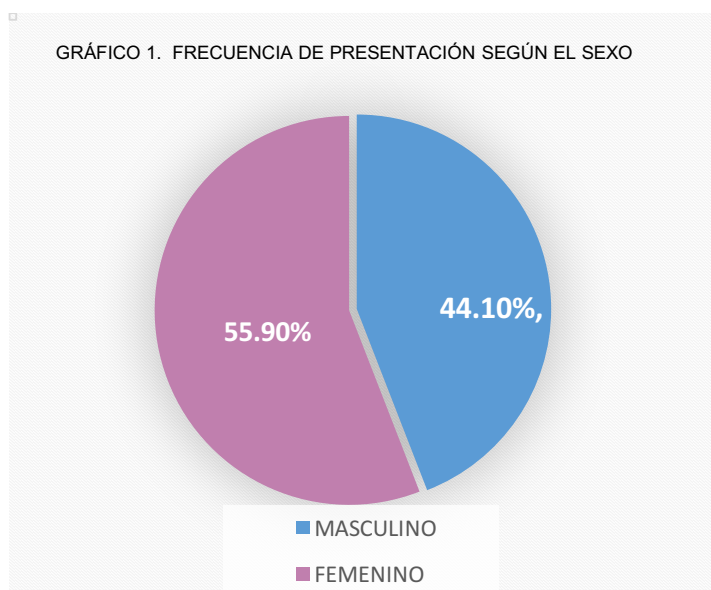
RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Características Clínicas al diagnóstico

Sobre el análisis descriptivo en este estudio se encontraron 41 pacientes que completaron los criterios de inclusión **n=41**, se evaluaron los expedientes de pacientes que acudieron a Hospital Infantil de México “Federico Gómez” al servicio de Reumatología Pediátrica en el periodo comprendido de enero de 2014 a mayo de 2016, se descartaron los pacientes que no completaron 6 meses de tratamiento, que refirieron mal apego a tratamiento de primera línea y que presentaban otro diagnóstico reumatológico o síndromes de sobreposición, de igual manera se descartaron los expedientes clínicos incompletos o que no contaban con las variables en estudio.

De los 41 pacientes que completaron los criterios de inclusión se encontró una frecuencia en el sexo femenino **n=23** con predominio de este en una relación 1.2 : 1 con el sexo masculino, coincidiendo nuestra población en estudio con la literatura reportada a nivel mundial. En el **gráfico 1** se muestra esta proporción y su porcentaje según el sexo de los pacientes. La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 84 ± 46 meses (rango mínimo 11-164 máximo) y una mediana de 97 meses, de acuerdo a literatura la población de este estudio coincide con la edad de presentación más frecuente.



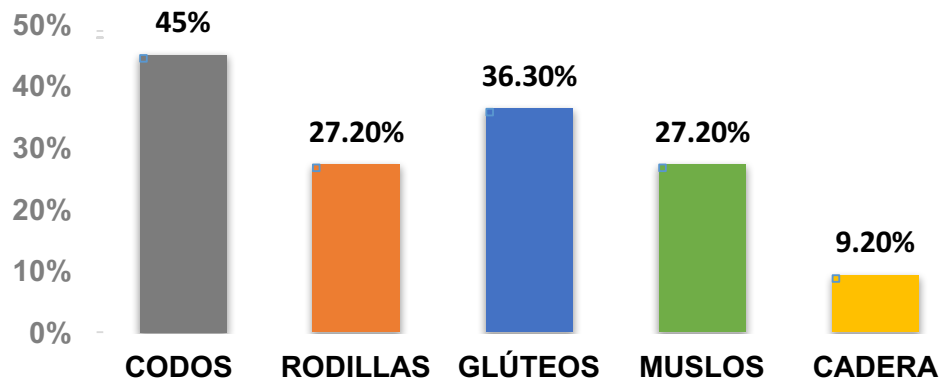
El estudio descriptivo del tiempo de evolución del inicio de los síntomas generales y cutáneos, mostró al diagnóstico una media de tiempo de inicio de la sintomatología de 7.7 ± 6.7 meses (1-4), con una mediana de 6 meses. En **Gráfico 2** mediante un diagrama de caja y bigote se muestran los cuartiles con los errores estándar sobre el tiempo de evolución que se encontraron en esta población $n=41$. El tiempo de evolución al diagnóstico en el sexo femenino presentó una media de 7.2 meses ± 5.7 (rango 1-24) con una mediana de 6 meses, los pacientes del sexo masculino presentaron una media de evolución 8.4 ± 6.8 (rango 0-24 meses) con una mediana de 3. El tiempo de debilidad al diagnóstico presentó una media de 5.4 ± 5.5 meses (0-24), con una mediana de 3 meses de inicio de la debilidad de la cintura pélvica o escapular antes del diagnóstico. El tiempo de debilidad en el sexo femenino fue de 4.8 ± 3.8 (rango 1-12 meses) con una mediana de 3 meses, los pacientes del sexo masculino presentaron una media de debilidad de 6.6 ± 7.2 (0-24 meses) con una mediana de 3 meses al igual que el sexo femenino.

Sobre las características clínicas que se encontraron en los pacientes al momento del diagnóstico, en cuanto a la afección cutánea como parte del criterio diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil se encontró en el 100% $n=41$, el 4.8% ($n=2$) de los pacientes no presentaron el signo de Gowers positivo el cual se define como la necesidad de utilizar los brazos como ayuda para realizar el cambio de posición de sentado a parado, estos pacientes a su diagnóstico presentaron una fuerza muscular en la cintura pélvica de $4+ /5$ en la escala de medición de fuerza de Lovett modificada, con un valor máximo de $5/5$, la realización temprana del diagnóstico y la presencia de debilidad solamente de la cintura escapular podrían explicar este porcentaje.

La fuerza muscular al diagnóstico mostró una mediana de $3/5$ en miembros pélvicos y de la misma manera la mediana observada para la fuerza muscular de los miembros superiores fue de $3/5$ ambos con una mínima de $2/5$.

La presencia de calcinosis al diagnóstico se encontró en el 26.8% ($n=11$), en el gráfico 3 se describen las áreas afectadas en los pacientes y su porcentaje observado.

GRÁFICO 2. ÁREAS DE CALCINOSIS AL DIAGNÓSTICO



La presencia de afección cardíaca al momento del diagnóstico se encontró en el 2.4% (n=1), reportando durante la evaluación cardiológica la presencia de alteraciones en el ritmo.

La afección pulmonar inicial se documentó en 12.1% (n=5), el 90% de estos refirió manifestaciones clínicas respiratorias como disnea durante el interrogatorio inicial, el 60% (n=3) presentó alteración en la evaluación mediante una Tomografía Axial Computarizada, reportando la presencia de infiltrado intersticial diseminado en ambos hemitórax sugerente de neumopatía pulmonar intersticial, en 40% (n=2) se encontraron pruebas de fisiología pulmonar, con alteración en la difusión de CO₂, en el 20% de los pacientes con afección pulmonar, se documentó hipertensión arterial pulmonar leve de 40mmHg.

La presencia de afección gastrointestinal al interrogatorio dirigido como la presencia de disfagia a sólidos se reportó en 31.7% (n=13), confirmando alteración de la mecánica de la deglución mediante la observación de disfunción esofágica o velopalatina en un estudio contrastado baritado (Serie Esófagogastroduodenal), en el 38% (n=6) se reportó insuficiencia velopalatina, 30.7% reportó reflujo gastroesofágico grado II y II, y en el 42% de los pacientes que refirieron la presencia de disfagia a alimentos sólidos no se encontró alteración en los estudios de imagen.

Características de Laboratorio y Gabinete

Al momento del diagnóstico se observó una media del valor de la creatininfosfoquinasa (CPK) de 3,269.51±5,659 U/L (rango 15 - 29,130 U/L) y una mediana de 1,610 U/L. La deshidrogenasa láctica (DHL) presentó una media de 978.3±813 U/L, (rango 98-3260U/L) y una mediana de 741U/L. La media observada de la aspartatoaminotransferasa (AST) fue de 266±276 U/L (rango 17-1258U/L) y una mediana de 209 U/L. Solamente en n=2 pacientes se realizó la determinación de el valor de aldolasa, con un valor máximo de 28U/L (valor de corte de 8)

Se realizó determinación de anticuerpos antinucleares mediante técnica de inmunofluorescencia en el 80.4% (n=33), el 93% de estos reportó un resultado positivo, y solo el 6.1% mostró un resultado negativo. El 75.7% reportó un patrón moteado fino con un valor máximo de 1: 5,120; un patrón homogéneo en 24.3% (n=8) con un valor máximo de dilución positivo de 1: 2,560.

En n=22 pacientes se realizó determinación de presencia de anticuerpos anti-DNA mediante ELISA (inmunoensayo ligado a enzimas) resultando negativo en el 100%.

La determinación de anticuerpos anti-Jo se realizó en n=31 pacientes con el objetivo de identificar aquellos pacientes que presentaron riesgo pulmonar, siendo positivo en el 6.4% n=2, en ambos pacientes se encontró afección pulmonar inicial tanto clínica como por imagen con la presencia de Neumonitis Intersticial.

Se realizó Electromiografía de Músculos pélvicos y de la cintura escapular para el abordaje inicial en 60.9% de los pacientes (n=25), en el 100% se reportó como conclusión de este estudio la presencia de patrón miopático inflamatorio.

En el 39% (n=16) se solicitó la realización de una imagen de Resonancia Magnética Nuclear de cuádriceps femoral en las secuencias T1, T2 y STIR con supresión grasa, en el 35.6% (n=14) se observó la presencia de edema muscular de todos los grupos musculares con predominio en el flexor de cadera y n=2 pacientes presentaron cambios inflamatorios mínimos sugerentes de la detección en la fase inicial del proceso inflamatorio.

La realización de biopsia cutánea se observó en 21.9% (n=9), en la tabla 6 se describen los hallazgos patológicos reportados en estos pacientes.

TABLA 6.	HALLAZGO HISTOPATOLÓGICO
n=5	Infiltrado intersticial perivascular y perianexial de predominio linfocitario, con degeneración vacuolar de la lámina basal.
n=3	Infiltrado inflamatorio intersticial perivascular, con dermis papilar con hialinización.
n=1	Vasculopatía capilar.

En 26.8% (n=11) se realizó Biopsia de Músculo cuádriceps femoral como inicio del abordaje, con el objetivo de completar los criterios establecidos por Peter y Bohan, en la tabla 7 se describen los hallazgos histopatológicos reportados en estos pacientes.

TABLA 7.	HALLAZGO HISTOPATOLÓGICO
n=11	Infiltrado inflamatorio perifascicular, perivascular y perianexial así como vasculitis compatible con Dermatomiositis Juvenil

Tratamiento

Dentro del tratamiento inicial se observó que el 100% de los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con Metotrexato y Prednisona, n=37 además del FARME recibieron hidroxiclороquina como inmunomodulación y tratamiento adyuvante. El 70.7% (n=29) recibió pulsos de metilprednisolona de manera inicial a una dosis de 30mg/kg/dosis, con una media de pulsos de 4.7 ± 4.8 , (3-15) y una mediana de 5, cabe resaltar que los pacientes que recibieron más de 5 bolos dentro de la semana del diagnóstico, iniciaron el protocolo de administración quincenal observando como máxima administración un número de 15 totales. n=4 pacientes recibieron gammaglobulina intravenosa fármaco reportados como de primera línea y el 50% de estos presentó datos de remisión clínica a los 6 meses del inicio del tratamiento.

El uso de esteroide a diferentes dosis incluyendo de mantenimiento igual o inferior a 0.1mg/kg/día de prednisona reportó una media de 2.8 ± 2 años (0.5 -12) con una mediana de 2 años de uso de esteroides antes del retiro de estos.

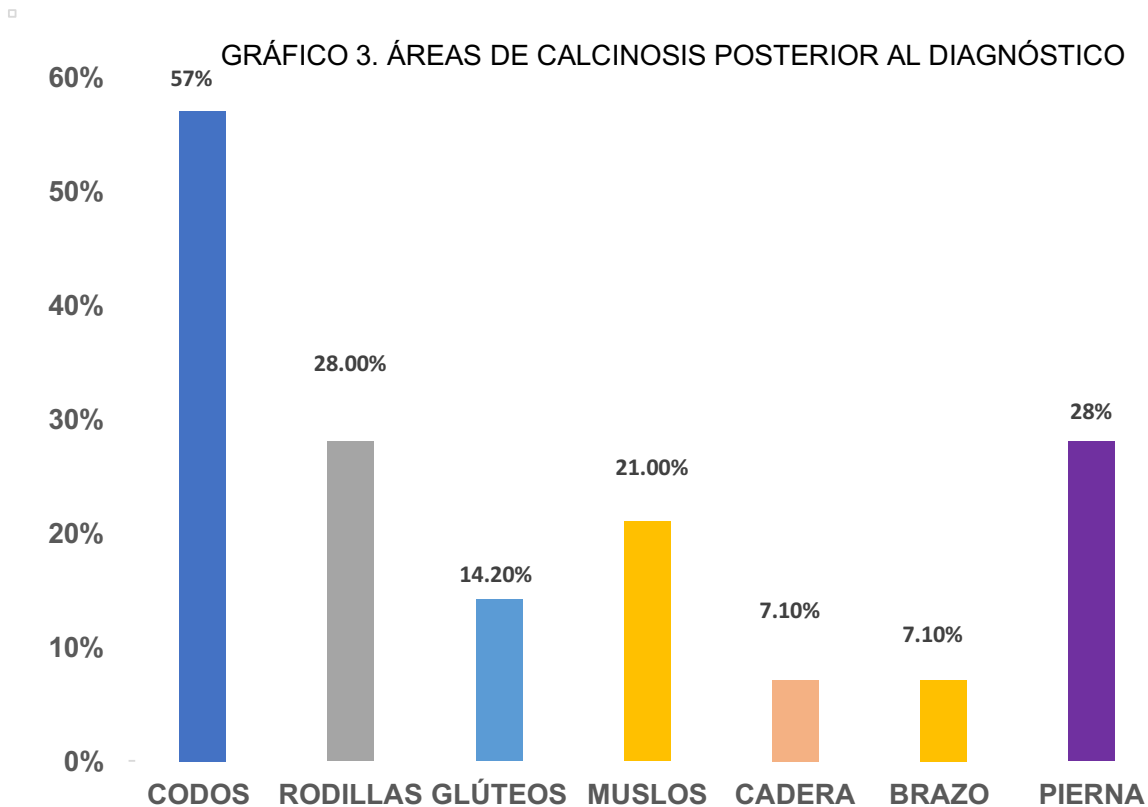
El uso de metotrexato demostró una media de 2.6 ± 2.5 años (0.5-12) con una mediana de dos, resaltando el uso de FARME en un máximo de hasta 12 años para lograr la presencia de remisión clínica sin remisión farmacológica.

En el 51% (n=20) de los pacientes se observaron datos clínicos o de laboratorio de actividad a los 6 meses de inicio del tratamiento, con un tiempo de respuesta clínica medio de 8.3 meses y un máximo de 72 meses, con una mediana observada de 4 meses para la ausencia de datos de actividad clínica de la enfermedad.

Características Clínicas posterior al inicio de tratamiento.

El 67% (n=28) de los pacientes reportaron mejoría a nivel de afección cutánea con disminución en las lesiones que pertenecen a los criterios diagnósticos, como rash en heliotropo y pápulas de Gotrón, sin embargo el 33% continuaba con datos de actividad a nivel cutánea 6 meses posteriores al inicio de tratamiento de primera línea.

Sobre el desarrollo de calcinosis posterior al inicio del tratamiento, se observó la presencia de lesiones nuevas en el 29% (n=14), en el gráfico 4 se muestran las áreas afectadas con el desarrollo de calcinosis a los 6 meses del diagnóstico.



La fuerza muscular observada a los 6 meses del inicio del tratamiento obtuvo una mediana de 4/5 para miembros superiores e inferiores, mostrando en general mejoría en ambos grupos musculares. La prueba de Gowers continuaba positiva a los 6 meses del inicio de tratamiento de primera línea en el 38.6 % de los pacientes.

La determinación de enzimas musculares se realiza rutinariamente como monitorización de estos pacientes, la cuantificación de creatinfosfoquinasa del grupo de pacientes observados a los 6 meses del inicio del tratamiento arrojó una media de $3,269 \pm 5,659$ U/L (15- 29,130U/L), y una mediana de 1610. La media de deshidrogenasa láctica a los 6 meses del diagnóstico fue de 978.3 ± 814 U/L (98-3,280U/L) y una mediana de 741u/L.

En cuanto a la aspartatoaminotransferasa se observó una media de 58 ± 53 U/L (14-245 U/L) y una mediana de 45U/L a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento con un fármaco de primera línea.

Como se mencionó previamente solo el 51% (n=20) de los pacientes presentó ausencia de datos de actividad clínica a los 6 meses, n=21 pacientes continuaban con datos clínicos o de laboratorio incluyendo elevación de enzimas musculares a los 6 meses de inicio del tratamiento de primera línea. El uso de fármacos de segunda línea en este grupo de pacientes se realizó en el 21% (n=9), realizando cambio a aplicación de pulsos mensuales de ciclofosfamida en el 19% (min 3- max 6) a una dosis de 750mg/m²sc/dosis con un máximo de 1gramo por dosis infundida, de estos pacientes

solamente el 50% presentó datos de ausencia de actividad a los 6 meses del cambio a fármaco de segunda línea.

En una paciente se realizaron 3 sesiones de plasmaféresis, durante la primer semana posterior al diagnóstico por presencia concomitante de proceso séptico con foco pulmonar y posteriormente recibió 2 dosis de gammaglobulina intravenosa a una dosis de 2gr/kg con una dosis máxima de 70gr.

La administración de biológico se realizó en el 12% (n=5) por la ausencia de respuesta a tratamiento de primera línea y posteriormente nula respuesta a cambio a segundo inmunosupresor como micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida o azatioprina, la persistencia de debilidad y elevación de enzimas musculares fue en el 70% de los casos la razón de la consideración de uso de anti-CD20 (Rituximab), previa evaluación de serologías anti-Hepatitis A,B,C, Citomegalovirus, Ebstein-Baar y citometría de flujo para cuantificación de linfocitos B totales, en un esquema de cuatro dosis semanales ponderales de 375mg/m²sc/dosis con una dosis máxima de 500mg, n=1 paciente requirió un segundo esquema a la misma dosis ponderal, 6 meses después de la primera.

Se registró una paciente que recibió 8 dosis de Infliximab previo a su seguimiento en este hospital, misma paciente que requirió tercer cambio de inmunosupresor a micofenolato de mofetilo 1000mg/m²sc/día durante 6 años por recaídas múltiples y actualmente continua con inmunosupresor.

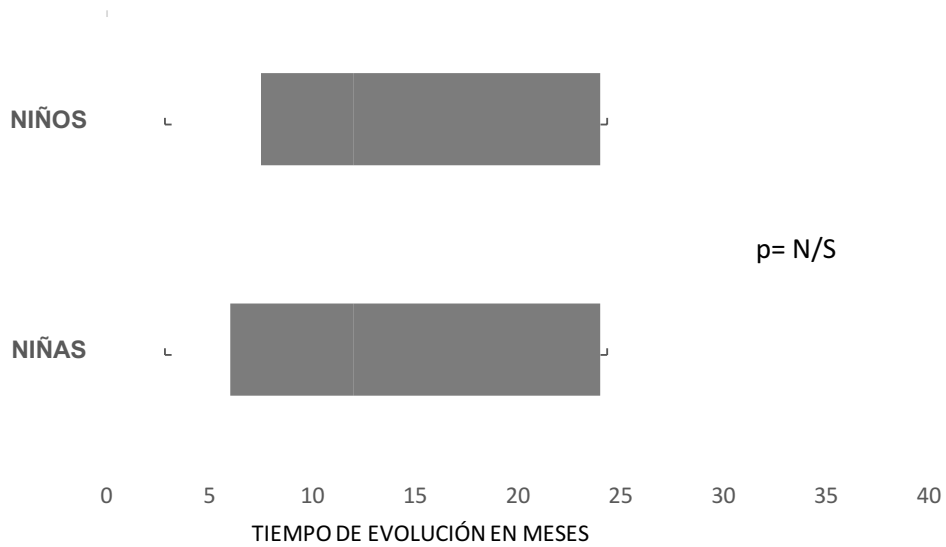
Al momento de la evaluación de los expedientes clínicos n=20 pacientes continuaban recibiendo inmunosupresor n=9 continuaban con fármaco de primera línea (metotrexato) y el 55% (n=11) se encontraban en tratamiento con micofenolato de mofetilo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Diferencias entre variables.

La evaluación sobre la diferencia estadística entre la mediana de tiempo de evolución previo a diagnóstico entre sexos no mostró significancia estadística (p= N/S) Se muestra en la siguiente gráfica de caja y bigote (Gráfico 4)

GRÁFICO 4. DIFERENCIA EN TIEMPO DE EVOLUCIÓN SEGÚN EL SEXO



El análisis descriptivo comparativo entre las medianas de las enzimas musculares al inicio del tratamiento de primera línea y a los 6 meses demostró una diferencia estadísticamente significativa la cual se muestra en los siguientes gráficos de caja y bigote. (**Gráficos 5,6, y 7**) $p \leq 0.001$. Todos con significancia estadística.

GRÁFICO 5.
DIFERENCIA DE MEDIANAS DE CPK AL INICIO Y A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO

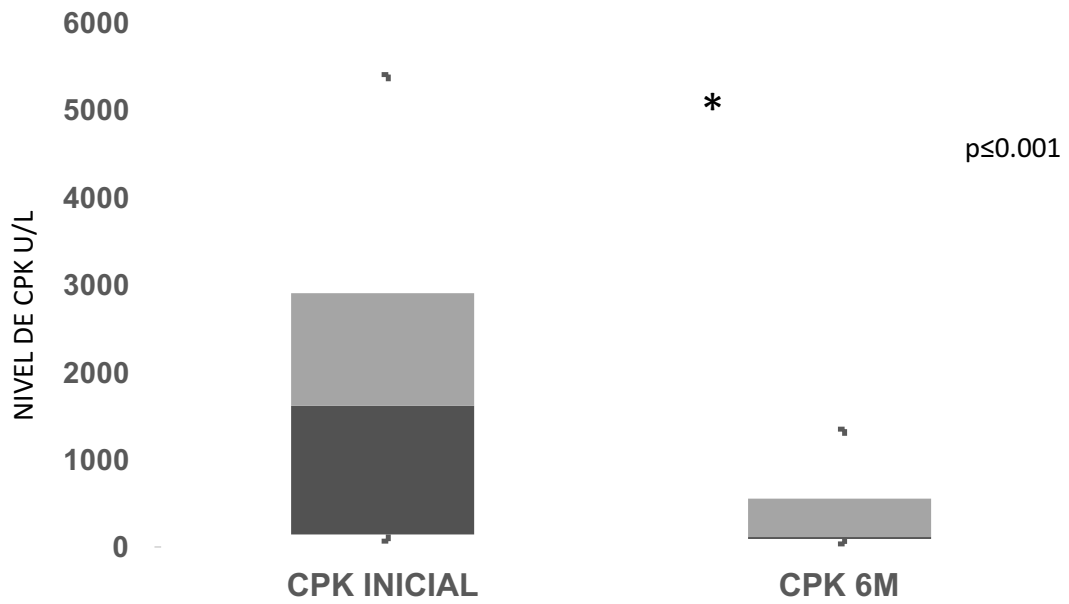
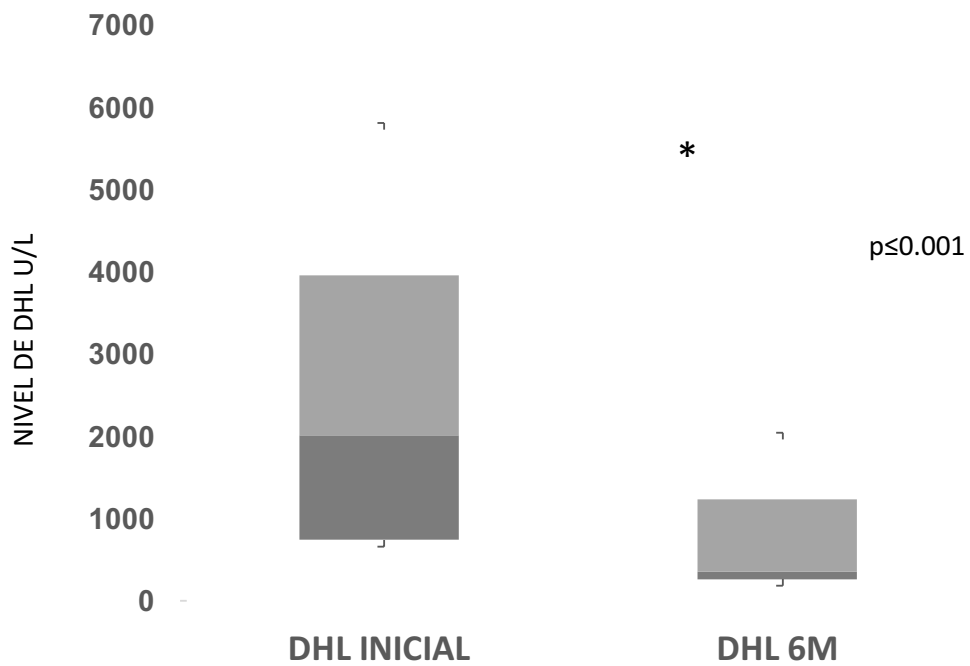
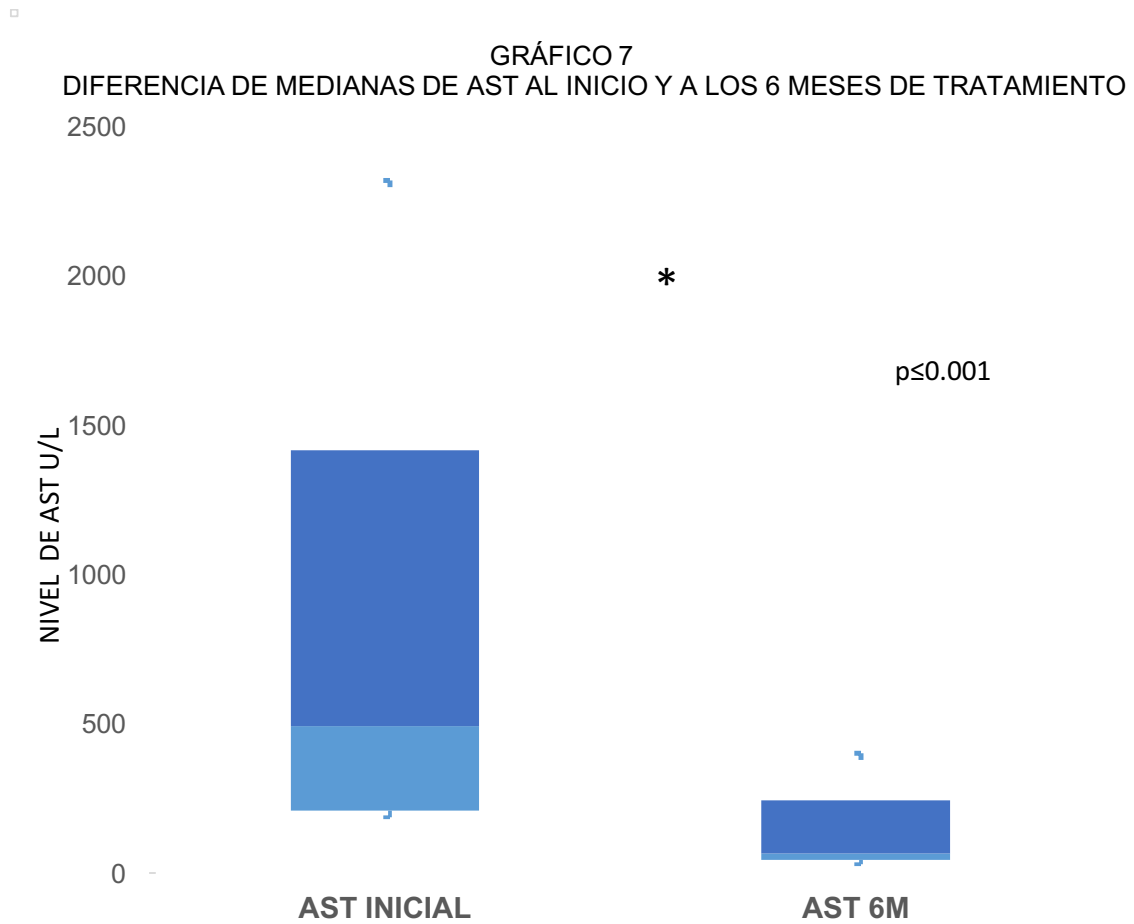


GRÁFICO 6
DIFERENCIA DE MEDIANAS DE DHL AL INICIO Y A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO





Pruebas de Correlación.

La correlación entre variables se realizó mediante la prueba de correlación de Pearson la cual se muestra en la Tabla 8, dando énfasis a la correlación de las variables en estudio con la presencia de remisión clínica o farmacológica.

TABLA. 8 PRUEBA DE CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES

<i>Variables</i>	Correlación de Pearson	Significancia (valor de p)
<i>Remisión-Edad</i>	-0.61	0.706
<i>Remisión-Sexo</i>	0.15	0.925
<i>Remisión- Tiempo de evolución</i>	-0.09	0.955
<i>Remisión-Tiempo de debilidad</i>	0.08	0.959
<i>Remisión-Halo Heliotropo</i>	-.163	0.308
<i>Remisión-Afección Gastrointestinal</i>	-0.328	0.036*
<i>Remisión-Afección Cardíaca</i>	-0.220	0.168
<i>Remisión-Calcinosis al diagnóstico</i>	-0.144	0.386
<i>Remisión-Afección Pulmonar Inicial</i>	-0.203	0.203
<i>Afección Pulmonar-Afección Gastrointestinal</i>	0.416	0.007*
<i>Afección Pulmonar – Afección Cardíaca</i>	0.424	0.006*

Análisis Multivariado

Se realizó un análisis multivariado para identificar los posibles factores pronósticos predictores de respuesta a primera línea de tratamiento. Definiendo a aquellos pacientes con remisión clínica o farmacológica a los 6 meses del inicio del tratamiento de primera línea. Las variables estudiadas como predictoras fueron, edad, sexo, manifestaciones iniciales como presencia de calcinosis temprana, afección gastrointestinal, cardíaca y pulmonar inicial, duración de tiempo a la remisión, aparición de calcinosis posterior al inicio de tratamiento. Inicialmente se realizó un análisis bivariado

para cada resultado y posteriormente un análisis de regresión logística para identificar alguna variable como predictora de respuesta a tratamiento de primera línea. Se realizó un análisis mediante curvas ROC para la conversión de las variables continuas a variables dicotómicas. Aquellas variables con alta asociación bivariada se utilizaron en el análisis de regresión logística multivariada, utilizando un intervalo de confianza del 95% y expresándose en términos de Odds ratio o rangos de probabilidad (OR). Los resultados del análisis multivariado se muestran en la **Tabla 9**.

TABLA 9 FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

	OR	(95% Intervalo de Confianza)	VALOR p
<i>Tiempo de evolución</i>	1.136	(0.873-1.480)	0.343
<i>Tiempo de debilidad</i>	0.914	(0.700-1.193)	0.606
<i>Calcinosis al Diagnóstico</i>	1.67	(0.225-12.483)	0.614
<i>Afección Gastrointestinal</i>	12.9	(1.37-121.8)	0.025 *
<i>Nivel de CPK al Diagnóstico</i>	1.00	(1.00-1.00)	0.927
<i>Nivel de DHL al Diagnóstico</i>	0.999	(0.977-1.001)	0.275
<i>Nivel de AST al diagnóstico</i>	0.999	(0.994-1.004)	0.743
<i>Nivel de CPK a los 6 meses de tratamiento</i>	1.002	(0.999-1.005)	0.224
<i>Nivel de DHL a los 6 meses de tratamiento</i>	0.994	(0.987-1.002)	0.813
<i>Nivel de AST a los 6 meses de tratamiento</i>	0.988	(0.965-1.010)	0.285
<i>Presencia de Pápulas de Gotrón al Diagnóstico</i>	2.74	(0.04-189.87)	0.640

Kaplan-Meier

El análisis de supervivencia mediante las gráficas de Kaplan-Meier para el análisis de la evolución de la enfermedad en relación a la presencia de calcinosis inicial se muestra en el Gráfico 8, y el tiempo de debilidad relacionado a la presencia de calcinosis se muestra en el Gráfico 9.

GRÁFICO 8. TIEMPO AL DIAGNÓSTICO RELACIONADO A LA PRESENCIA DE CALCINOSIS

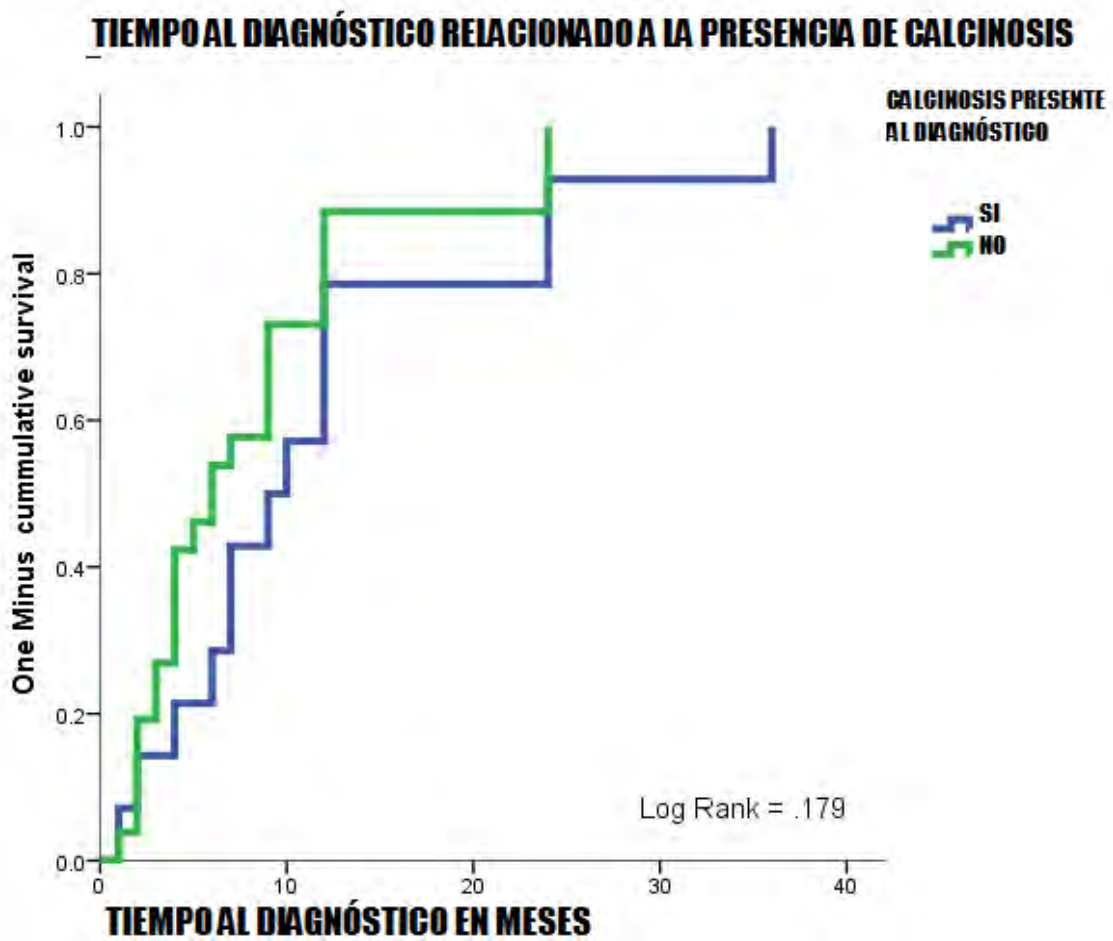
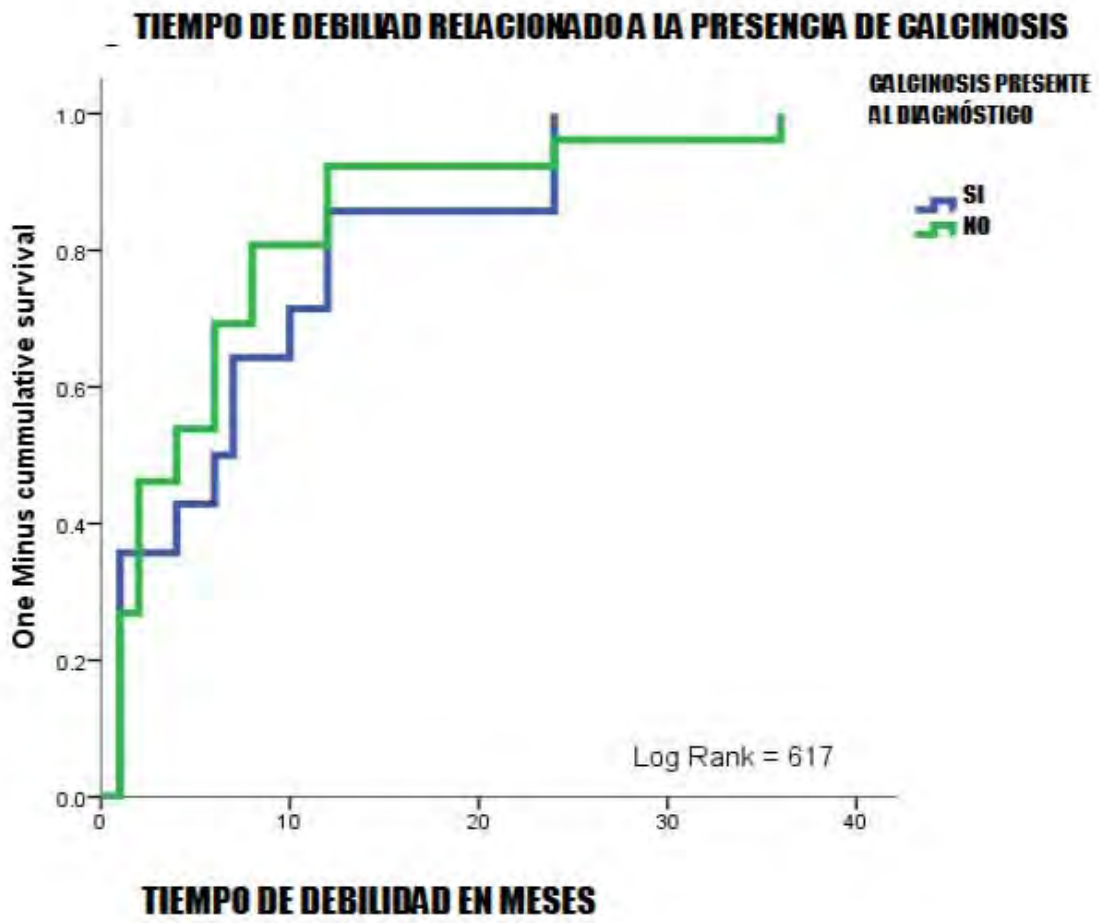


GRÁFICO 9. TIEMPO AL DIAGNÓSTICO RELACIONADO A LA PRESENCIA DE CALCINOSIS



DISCUSIÓN

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo y comparativo de 41 pacientes con diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil. La relación femenino: masculino observada en nuestra población es similar a la reportada por otros autores con un leve predominio de el sexo femenino

La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 7 ± 3.8 años, de acuerdo a literatura la población de este estudio coincide con la edad de presentación más frecuente en la población latina coincidiendo con el estudio publicado por Ravelli en 2010. Sobre el tiempo de evolución que observamos en nuestra población podemos.

El estudio descriptivo del tiempo de evolución fue de 7.7 ± 6.7 meses (rango 1-4 meses), con una mediana de 6 meses, en el estudio realizado por Kim y colaboradores en 2009 se reportó una media de tiempo de evolución de 5.2 ± 11.7 meses, comparado con esa cohorte nuestros pacientes presentaron un mayor tiempo de evolución previo a la realización del diagnóstico y al inicio de tratamiento.

El tiempo de debilidad al diagnóstico presentó una media de 5.4 ± 5.5 meses (rango 0-24 meses), con una mediana de 3 meses de inicio de la debilidad muscular, esta cifra es mayor a otras poblaciones reportadas en la literatura, lo que nos refleja la dificultad de los pacientes mexicanos para acudir a un centro de tercer nivel de atención y la alta tasa de subdiagnósticos y retardo en el mismo condicionada por la falta de conocimiento de la enfermedad por médicos y pediatras generales, dentro de las causas de retardo en el diagnóstico reumatológico más frecuentes fueron la derivación a servicios de Neurología y Dermatología por la confusión de los síntomas de debilidad muscular con causas neurológicas como distrofias musculares así como el diagnóstico erróneo con otras dermatosis en los pacientes con afección cutánea severa. Llama la atención la diferencia en la media de tiempo de debilidad al diagnóstico entre ambos sexos, observando en esta población un mayor tiempo de debilidad en el sexo masculino con una media de 6.6 meses a comparación del sexo femenino en el que se observó una media de 4.2 meses.

En cuanto al hallazgo de que el 100% (n=41) de los pacientes presentaron afección cutánea inicial y el 100% (n=41) de la cohorte en estudio presentó debilidad muscular de las cinturas pélvicas o escapular, al igual que el el retardo en diagnóstico nos sugieren que los pacientes atendidos en nuestro centro de referencia, en su mayoría fueron evaluados y estudiados por otros médicos previo a la valoración de primera vez por un Reumatólogo Pediatra.

La presencia de calcinosis reportada en otras series, dentro del primer año de evolución, la población estudiada al momento del diagnóstico encontramos que el 26.8% de los pacientes presentaron calcinosis en la evaluación inicial, sugerente de mala respuesta a tratamiento de primera línea y predictor de un curso crónico de la enfermedad, lo anterior podría sugerir que la población mexicana presenta un curso más agresivo y calcinosis de inicio temprano en comparación con otras series de la literatura.

Las áreas de calcinosis iniciales más frecuentemente fueron codos, rodillas, glúteos, muslos y cadera, similar a cohortes estudiadas y reportadas en la literatura, lo que no diferencia a los pacientes mexicanos de otros en las áreas de aparición de calcinosis, sin embargo como se mencionó previamente, encontramos una frecuencia aumentada en el desarrollo temprano de calcinosis en nuestro grupo en estudio.

La presencia de alteración cardiaca de inicio temprano se observó en el 2.4% de los pacientes, porcentaje similar a otras series, la afección cardiaca en las miositis inflamatorias aunque rara es potencialmente mortal y se ha reportado como una de las principales causas de fallecimiento en los pacientes, por lo cual es necesario la detección temprana y un inicio de tratamiento agresivo, aunque no existen guías sobre el tratamiento en esta afección, en nuestro centro utilizamos bolos de metilprednisolona 30mg/kg/dosis de 3-5 dosis diarias con una dosis máxima de 1gr, y posteriormente prednisona a dosis inmunosupresora 2mg/kg/dosis con una dosis máxima de 60mg, así como inicio de inmunosupresión intravenosa con ciclofosfamida a una dosis de 750mg/m²/dosis mensual, en esta cohorte una paciente recibió 6 bolos de ciclofosfamida por alteración en el ritmo cardiaco como afección secundaria a actividad de la enfermedad, presentando mejoría posterior a la inducción a la remisión con el esquema antes mencionado.

La afección pulmonar inicial observada fue superior a la reportada por la literatura, con un porcentaje de 12.1%, el 90% de los pacientes presentaba sintomatología respiratoria siendo disnea la más frecuente, la presencia de hipertensión arterial pulmonar leve y neumopatía intersticial también fueron tratadas con el esquema de inmunosupresión intravenosa utilizado en la afección cardiaca, dos de los pacientes no respondieron a este esquema y requirieron inicio de tratamiento biológico, mejorando posteriormente. Un paciente presentó mejoría clínica y radiográfica con remisión de las lesiones observadas inicialmente en la Tomografía Axial computarizada como imagen en vidrio despulido, así como mejoría evidenciada por normalización de la prueba de difusión de CO₂ y pletismografía.

La presencia de afección gastrointestinal en la muestra estudiada se observó en el 31.7% de manera inicial, con la presencia de alteración en la deglución referida como disfagia a sólidos, el 38% de estos pacientes presentó alteración en el estudio de imagen mediante trago de vario siendo la alteración reportada más frecuente insuficiencia velopalatina, en el estudio realizado por Sanner en 2009 se reporta una afección gastrointestinal dentro del primer año diagnóstico del 3%, por lo cual consideramos, la población estudiada presenta mayor porcentaje de afección gastrointestinal inicial en comparación con otras poblaciones.

Las características de laboratorio referentes a las enzimas musculares iniciales en esa cohorte son comparables con otros registros realizados previamente, así como el esperado de pacientes con enzimas musculares normales al diagnóstico presentando un patrón amiopático.

El uso de Resonancia Magnética Nuclear como estudio complementario diagnóstico no invasivo o sustituto del uso de Electromiografía en todos los casos reportó alteraciones que correlacionan con el daño muscular y la debilidad al diagnóstico, comparado con otras series que reportan cambios en 50% de los pacientes de manera inicial, llama la atención de la presencia de cambios musculares en todos los pacientes en estudio, sin embargo teniendo en cuenta el retardo en el diagnóstico y el largo tiempo de evolución previo al inicio del tratamiento podrían explicar este hallazgo.

El tratamiento establecido inicialmente en todos los pacientes fueron corticoesteroides, en un esquema acompañado de metotrexato e hidroxiclороquina desde el diagnóstico, comparada con otras cohortes el tiempo de uso de esteroide aún a dosis de mantenimiento fue superior en nuestra población en estudio, requiriendo mayor tiempo que otras cohortes para lograr la remisión clínica así como mayor tiempo de inmunosupresor y de corticoesteroide.

El 33% de los pacientes a los 6 meses de inicio de tratamiento de primera línea continuaba con datos de actividad por lo que requirieron cambio a segunda línea de tratamiento, siendo el inmunosupresor más utilizado el micofenolato de mofetilo, logrando con este cambio una adecuada

respuesta en el 86% de los pacientes. Los datos de actividad persistentes encontrados con mayor frecuencia fueron datos de actividad cutánea así como persistencia de elevación de enzimas musculares, con mejoría parcial de la fuerza muscular y de la clase funcional.

El desarrollo de calcinosis durante los primeros 6 meses de la enfermedad se correlacionó con largo tiempo de respuesta a tratamiento así como con la presencia de recaída. $p < 0.005$. Pacientes que requirieron más de un fármaco de segunda línea de tratamiento con cambio de micofenolato de mofetilo a azatioprina, o algún biológico, el utilizado con mayor frecuencia en nuestra cohorte fue el Rituximab con un 75% de respuesta favorable posterior a la aplicación de este fármaco.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana del tiempo de evolución previo al diagnóstico entre ambos sexos, sin embargo la media del tiempo de debilidad entre ambos sexos mostró diferencia significativa con mayor tiempo de debilidad encontrado en el sexo masculino.

Las diferencias estadísticas encontradas entre las medianas de los valores de las enzimas musculares al diagnóstico y a los 6 meses de iniciado el tratamiento son esperadas posterior al inicio de tratamiento corticoesteroideo. Con evidente mejoría en la mayoría de la cohorte en estudio.

La prueba de correlación entre variables resultó estadísticamente significativa con una correlación negativa entre la presencia de afección gastrointestinal inicial y remisión. El objetivo principal de este estudio es identificar factores pronósticos de respuesta a tratamiento de primera línea, con el resultado de correlación negativa entre estas dos variables se asume que la presencia de afección gastrointestinal inicial nos alejaría de la presencia de remisión a los 6 meses de iniciado el tratamiento de primera línea, pacientes en los cuales podríamos considerar el uso inicial de fármacos de segunda línea sumados al corticoesteroideo, con el objetivo de lograr una remisión temprana y disminuir el tiempo de uso de esteroides y los efectos adversos que este tratamiento conlleva. $p < 0.05$.

La correlación positiva entre la presencia de afección pulmonar y gastrointestinal $p < 0.05$, tanto la correlación positiva entre la afección pulmonar y cardíaca $p < 0.05$, nos traduce que los pacientes quienes presentan afección sistémica usualmente ésta no se limita a un solo órgano sino que los pacientes con alteraciones severas presentan frecuentemente más de un órgano afectado, condición que traduce en una mala respuesta a tratamiento convencional.

En el análisis multivariado para identificar los factores pronósticos de respuesta a tratamiento de primera línea se identificó como factor pronóstico de mala respuesta a tratamiento de primera línea la presencia de afección gastrointestinal, clínica o por estudio de imagen, con un Odds Ratio / o razón de momios de 12.9, (IC 95% 1.37-121.8) lo que traduce una mayor probabilidad de fracaso a lograr la remisión a los 6 meses de inicio de tratamiento de primera línea en los pacientes que presentan esta variable.

CONCLUSIONES

Se describieron las características clínicas y de laboratorio tanto de gabinete como inmunológicas de los pacientes con diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil en un periodo de tiempo entre enero de 2004 y mayo 2016, siendo el estudio con mayor número de pacientes en un solo centro en nuestro país, y encontrando similitudes con las series reportadas en la literatura, sin embargo también algunas diferencias como predominancia de curso crónico y mayor tiempo de tratamiento en nuestros pacientes

Concluimos que la población en estudio muestra mayor afección sistémica al inicio de la sintomatología y curso más agresivo de la enfermedad. Así como la presencia de afección gastrointestinal inicial es un factor pronóstico negativo de respuesta primera línea de tratamiento, sugiriendo en la identificación de estos pacientes el uso de fármacos de segunda línea de manera inicial con el objetivo de disminuir el tiempo de uso de corticoesteroides, sus efectos adversos y acortar la duración de la enfermedad mejorando la clase funcional y la calidad de vida del paciente.

Proponemos la realización de estudios prospectivos con mayor número de pacientes con el objetivo de identificar otras variables clínicas o de laboratorio que pudieran indicarnos si el paciente presenta o no posibilidad de respuesta a tratamiento de primera línea. Así mismo proponemos la realización de estudios utilizando de escalas de medición de actividad validadas en otras poblaciones pediátricas con la finalidad de comparar si es posible la aplicación rutinaria de estos instrumentos es de utilidad en el seguimiento y toma de decisión terapéutica.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entendemos las limitaciones del estudio por el tamaño de la muestra en cuanto a la realización de pruebas estadísticas, proponemos la realización de estudios similares con un tamaño de muestra mayor y de manera prospectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Geetha Chari, Laude A T et al. Juvenile Dermatomyositis. A Review. *International Pediatrics* Vo. 15:19-25.
2. Wedderburn LR, et al. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23 (2009) 665–678.
3. Nilton Salles RN, Goldenstein-Schainberg C. *Juvenile dermatomyositis: review and update of the pathogenesis and treatment* Bras J Rheumatol 2010;50(3):299-312
4. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371:2201-12.
5. Symmons DP, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol* 1995;34:732–6.
6. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum* 2003;49:300–305.
7. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, et al. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland)--clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology* 2006;45:1255–60. Antecedentes
8. Wedderburn LR, Li CK. Paediatric idiopathic inflammatory muscle disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:345–58
9. Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Shamiyeh E, et al. History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Research Registry. *Arthritis Rheum* 2005;53:166–72.
10. Pachman LM, Hayford JP, Chung A, et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical

- characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998, 25(6): 1198-1204.
11. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *New Eng J Med* 1975;292:344–7. 403–7.
 12. Maillard SM, Jones R, Owens C, Pilkington C, et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2004;43:603–8.
 13. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology* 2006;45:990–3.
 14. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2008;58:3585–92.
 15. Christen-Zaech S, Seshadri R, Sundberg J, Paller AS, et al. Persistent association of nailfold capillaroscopy changes and skin involvement over thirty-six months with duration of untreated disease in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008;58:571–6.
 16. Wedderburn LR, Varsani H, Li CK, Newton KR, et al. International consensus on a proposed score system for muscle biopsy evaluation in patients with juvenile dermatomyositis: a tool for potential use in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2007;57:1192–1201.
 17. Fedczyna TO, Lutz J, Pachman LM. Expression of TNF α by Muscle Fibers in Biopsies from Children with Untreated Juvenile Dermatomyositis: Association with the TNF α -308A Allele. *Clin Immunol* 2001; 100(2):236-39.
 18. Oddis CV, Rider LG, Reed AM, Ruperto N, et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2005;52:2607–15.
 19. Gregersen PK, Olsson LM. Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:363–91.
 20. Constantin T, Ponyi A, Orban I, Molnar K, et al. National registry of patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies in Hungary--clinical characteristics and disease course of 44 patients with juvenile dermatomyositis. *Autoimmunity* 2006;39:223–32. [PubMed: 16769656]
 21. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Monroe JB, Carrick DM, Malley JD, Adams S *et al.* Immunogenetic risk and protective factors for juvenile dermatomyositis in Caucasians. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12):3979-8
 22. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Sillers L, Malley K, et al. Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3941–50. [PubMed: 19035492]
 23. Elst EF, Klein M, de Jager W, Kamphuis S, Wedderburn LR, van der Zee R *et al.* Hsp60 in inamed muscle tissue is the target of regulatory autoreactive T cells in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2):547-55.
 24. Zhao Y, Fedczyna TO, McVicker V, Caliendo J, Li H, Pachman LM. Apoptosis in the skeletal muscle of untreated children with juvenile dermatomyositis: impact of duration of untreated

- disease. *Clin Immunol* 2007; 125(2):165-72.
25. Pachman LM, Jonasson O, Cannon RA, Friedman JM. Increased frequency of HLA-B8 in juvenile dermatomyositis. *Lancet* 1977;2:1238.
 26. Reed AM, Pachman L, Ober C. Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with juvenile dermatomyositis: increased risk associated with HLA-DQA1*0501. *Human Immunology* 1991;32:235–40.
 27. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WE *et al.* Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6):1807-14.
 28. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovell DJ, et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2003;42:1452–9.
 29. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Ferriani V, et al. The provisional Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Disease activity core set for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis: a prospective validation study. *Arthritis Rheum* 2008;59:4–13.
 30. K. Nagaraju, N. Raben, L. Loeffler, et al., Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97 (2000) 9209–9214.
 31. Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, Ruperto N, et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2281–90.
 32. Ruperto N, Woo P, Cuttica R. The validated PRINTO core set and definition of improvement for juvenile myositis. *Arthritis Rheum* 2004;50:63
 33. Ravelli A, Ruperto N, Trail L, Felici E, et al. Clinical assessment in juvenile dermatomyositis. *Autoimmunity* 2006;39:197–203.
 34. Huber AM, Dugan EM, Lachenbruch PA, Feldman BM, et al. The Cutaneous Assessment Tool: development and reliability in juvenile idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology* 2007;46:1606–11.
 35. Huber AM, Dugan EM, Lachenbruch PA, Feldman BM, et al. Preliminary validation and clinical meaning of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008;59:214–21.
 36. Huber AM, Lachenbruch PA, Dugan EM, Miller FW, et al. Alternative scoring of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis: results using abbreviated formats. *Arthritis Rheum* 2008;59:352–6.
 37. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG. Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol Online J* 2009;15:1.
 38. Bode RK, Klein-Gitelman MS, Miller ML, Lechman TS, et al. Disease activity score for

- children with juvenile dermatomyositis: reliability and validity evidence. *Arthritis Rheum* 2003;49:7–15.
39. Smith RL, Sundberg J, Shamiyah E, Dyer A, et al. Skin involvement in juvenile dermatomyositis is associated with loss of end row nailfold capillary loops. *J Rheumatol* 2004;31:1644–9.
 40. Rouster-Stevens KA, Gursahaney A, Ngai KL, Daru JA, et al. Pharmacokinetic study of oral prednisolone compared with intravenous methylprednisolone in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008;59:222–6.
 41. Carroll CL, Lang W, Snively B, Feldman SR, et al. Development and validation of the Dermatomyositis Skin Severity Index. *Br J Dermatol* 2008;158:345–50.
 42. Klein RQ, Bangert CA, Costner M, Connolly MK, et al. Comparison of the reliability and validity of outcome instruments for cutaneous dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2008;159:887–94
 43. Apaz MT, Saad-Magalhaes C, Pistorio A, Ravelli A, et al. Health-related quality of life of patients with juvenile dermatomyositis: results from the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum* 2009;61:509–17.
 44. Rouster-Stevens KA, Gursahaney A, Ngai KL, Daru JA, Pachman LM. Pharmacokinetic Study of Oral Prednisolone Compared with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(2):222-6.
 45. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, Zurakowski D, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6):1825-30.
 46. Amano H, Nagai Y, Katada K, Hashimoto C, Ishikawa O. Successful treatment of cutaneous lesions in juvenile dermatomyositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2007; 156(6):1390-2.
 47. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of iximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6):877-80.
 48. Amano H, Nagai Y, Katada K, Hashimoto C, Ishikawa O. Successful treatment of cutaneous lesions in juvenile dermatomyositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2007; 156(6):1390-2.
 49. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of iximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6):877-80.
 50. Aggarwal R , Bandos A , Reed AN et al, Predictors of Clinical Improvement in Rituximab-Treated Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis. *ARTHRITIS*

& RHEUMATOLOGY Vol. 66, No. 3, March 2014, pp 740–749.

51. Petty, Laxer, Lindsley, Wedderburn. Pediatric Rheumatology. Seventh Edition. Pages 351-382.
52. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu et al. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. Arthritis Rheum 2009; 60(6):1825-30.
53. Heckmatt, Hanson, et al . Cyclosporine in Juvenile Dermatomyositis, Lancet 1989:1064-1066.