

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**"FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDA EN MIOPATÍA INFLAMATORIA
IDIOPÁTICA EN UNA COHORTE MEXICANA DE UN CENTRO DE TERCER
NIVEL DE ATENCIÓN "**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDADES EN**

REUMATOLOGÍA

PRESENTA

DR GUILLERMO CORDERO SÁNCHEZ

ASESORES DE TESIS

**DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL
DRA. LEONOR BARILE FABRIS**



Ciudad de México.

Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. DIANA MENEZ DIAZ

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. LEONOR BARILE FABRIS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS

Dr. Mario Pérez Cristóbal
Dra. Leonor Barile Fabris
Y todos los médicos adscritos.

Agradezco sus enseñanzas.

A mi Madre, por ser el apoyo más grande durante toda mi vida, ya que sin ti, no hubiera logrado mis metas y sueños. Por ser el ejemplo a seguir, por enseñarme a no darme por vencido a pesar a las adversidades.

Padre, te agradezco el estar siempre conmigo, en mi mente, mi corazón y acciones. Tú eres parte de este sueño y algún día volveré a verte.

A José Miguel, Diego, Israel, René, Claudia Cortes, Claudia Jiménez y Uchita, agradezco su amistad, sabiduría, pero sobre todo su lealtad

A dios, el arquitecto del universo, por brindarme la oportunidad de vivir.

"La posibilidad de conquistar un sueño, hace que la vida se torne interesante"
Cordero, 2010.

INDICE GENERAL

1)	Resumen	6
2)	Antecedentes	7
3)	Justificación	16
4)	Planteamiento del problema	17
5)	Objetivos	18
	1. Generales	18
	2. Específicos	18
6)	Hipótesis	19
7)	Material y métodos	20
8)	Aspectos éticos	26
9)	Cronograma de actividades	28
10)	Resultados	29
11)	Discusión	35
12)	Conclusión	37
14)	Bibliografía	38
15)	Anexos.	39

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**Factores asociados a recaída en Miopatía Inflamatoria Idiopática en una
cohorte mexicana de un centro de tercer nivel de atención.**

Alumno

Dr. Guillermo Cordero Sánchez

Residente de 2º año de Reumatología

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Teléfono 56 27 69 00 extensión 21554

Correo electrónico colony851@hotmail.com

Tutor principal

Dr. Mario Pérez Cristóbal

Reumatólogo y Médico Internista. Médico adscrito al servicio de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Teléfono 56 27 69 00 ext. 21554

Correo electrónico drmariopc@hotmail.com

Asesor

Dra. Leonor A. Barile Fabris

Reumatóloga. Jefe del Servicio de Reumatología.

Profesor titular del curso de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Teléfono 56 27 69 00 ext. 21554

Correo electrónico barilita@yahoo.com

1) RESUMEN

Factores asociados a recaída en Miopatía Inflamatoria Idiopática en una cohorte mexicana de un centro de tercer nivel de atención.

Cordero Sánchez G, Marín Hernández A.P.G, López Marquet M, Tondopó Guerrero J, Pérez Cristóbal M, Barile Fabris L.

Introducción: Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades reumáticas que incluyen principalmente a dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM) que se caracterizan por recaídas en algunos pacientes.

Objetivo. Identificar los factores asociados a recaída mediante un análisis comparativo entre pacientes con y sin recaída.

Material y métodos. Se Incluyeron pacientes con diagnóstico de PM y DM de acuerdo a los criterios de Bohan y Peter del servicio de Reumatología de un centro de tercer nivel y se dividieron en dos grupos con y sin recaída para análisis comparativo.

Resultados. Un total de 47 pacientes, 72% mujeres y 27% hombres, el 61% presentó recaída. DM 32 casos (68%) y 15 con PM (31%). La recaída se presentó en 21 pacientes con DM y 9 con PM, 27 (90%) mostró debilidad muscular durante la recaída, 4 (13.3%) disfagia y 10 (33.3%) rash. Disnea, disfagia y anti Jo-1 al inicio de la enfermedad no se asociaron con un incremento de recaídas. Las comorbilidades principales fueron dislipidemia (36.2%), hipertensión arterial sistémica (21.2 %), diabetes mellitus (12.7%) e hipotiroidismo (10.6%) sin asociación significativa con recaídas. Seis casos con enfermedad pulmonar intersticial (12.7 %) no mostraron mayor recaída. Veintiocho casos tuvieron daño acumulado medido por MDI, lo cual se asoció con la mayor frecuencia de recaídas ($p=0.02$).

Conclusiones. No se encontró correlación entre las recaídas y la gravedad inicial de la enfermedad como presencia de disnea o disfagia. El 59% mostró daño acumulado lo cual se asoció con recaídas más frecuentemente.

2) Antecedentes Generales.

Introducción.

Las miopatías Inflammatorias Idiopáticas (MII), son un grupo heterogéneo de desórdenes autoinmunes, que predominantemente afectan el músculo esquelético, que también, se asocia a manifestaciones extramusculares, lo que resulta en inflamación muscular y debilidad. Los cuatro tipos más comunes, tradicionalmente descritos por Bohan y Peter son polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), miositis con cuerpos de inclusión (MCI) y miositis juvenil (MJ). Y más recientemente, el reconocimiento de la miositis necrotizante (MN), como una entidad clínico patológica distinta, dentro del espectro de las MII ^{1,2}.

Epidemiología.

Existen pocos estudios epidemiológicos sobre las MII, y la mayoría de los estudios de incidencia y prevalencia, provienen de poblaciones pequeñas. Se considera que son enfermedades poco frecuentes, con una incidencia de 1 a 10 por millón y la prevalencia 60 casos por millón. Las mujeres son afectadas más frecuentemente que los hombres, con una relación mujer/hombre aproximada de 2:1. El promedio de inicio de la DM del adulto y de la PM del adulto es alrededor de 52 y 56 años, respectivamente ².

Dermatomiositis se considera la forma más común de MII. Sin embargo, en un reciente estudio, donde se evaluó retrospectivamente a 2990 pacientes con MII en Estados Unidos (EUA) se encontró una tasa de incidencia ajustada para DM de 1.52 a 1.70 por 100,000 pacientes/año y para PM se situó en 2.46 a 3.53 por 100,000 pacientes/año. El 67% de la muestra fueron mujeres y el grupo de edad más afectado fue 55 a 64 años ³.

La miositis con cuerpos de inclusión afecta más a hombres, con una relación hombre/mujer de 3:1, la incidencia más alta reportada, ajustada por la edad es 3.5/100,000 pacientes, alrededor de los 50 años. Países con alta prevalencia como Holanda y Australia, presentan 4.9 casos por millón de habitantes y 9.3 casos por millón de habitantes, respectivamente ⁴.

Patogenia

El músculo es el órgano blanco de la inflamación y las distintas características histopatológicas que ocurren en el tejido muscular indican que diferentes mecanismos predominan en cada subtipo de MII. Se han propuesto mecanismos inmunes y no inmunes ⁵.

Mecanismos Inmunes

En la dermatomiositis, el complejo de ataque membrana (complemento C5b-9) se encuentra activado, incluso antes de que la destrucción de las fibras musculares sea evidente. Este se deposita sobre las células endoteliales, lo que lleva a

reducción de la densidad de los capilares en el endomisio, isquemia y destrucción de fibras musculares semejante a microinfartos. Los capilares restantes tienen lúmenes dilatadas para compensar la isquemia. La atrofia perifascicular, refleja la hipoperfusión endofascicular, que es más prominente en la periferia de los fascículos. La activación del complejo de ataque a la membrana, mediado por anticuerpos, provoca liberación de citoquinas proinflamatorias, regula a la alza la adhesión moléculas sobre las células endoteliales, con lo que facilita la migración de los linfocitos activados, incluyendo células B, células T CD4 + y células dendríticas plasmocitoide, a los espacios perimisial y endomisial.

En la PM y MCI, las células T citotóxicas CD8 + rodean e invaden fibras musculares no necróticas de aspecto sano, que expresan de manera aberrante MHC de clase I. La expresión de MHC de clase I, que está ausente en el sarcolema de las fibras musculares normales, es probablemente inducida por citoquinas secretadas por células T activadas. Las células T CD8 + contienen gránulos de perforina dirigidos hacia la superficie de las fibras musculares lo que causan mionecrosis.

Otro subtipo T encontrado son las células TH -17, que tienen un rol en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunes. Estas son una fuente importante de IL-17, una citoquina proinflamatoria, que puede inducir la expresión de moléculas MHC de clase I e IL-6 en mioblastos.

Las células B, están presentes en menor cantidad que las células T y son encontradas en infiltrados perivascuales en DM, inclusive las células B y plasmáticas ocasionalmente forman centros germinales en el tejido muscular de pacientes con MII ⁶.

Mecanismos No Inmunes.

Estos mecanismos incluyen la hipoxia, estrés del retículo endoplásmico (RE) y la autofagia.

La hipoxia puede inducir debilidad por varios mecanismos. Puede causar alteraciones metabólicas en el músculo, tales como disminución de los niveles de ATP y fosfocreatina, los cuales han sido reportados en el tejido muscular de los pacientes con PM y DM. También puede inducir la producción de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, como IL-1 α , IL-1 β y factor de crecimiento transformante β en el tejido muscular. Además, la hipoxia puede inducir la translocación de *high-mobility group box 1 protein* (MGB1) del núcleo al citoplasma de las fibras musculares, esto se ha visto, que interfiere con la contractilidad de la fibra muscular.

El estrés del retículo endoplásmico, Se genera cuando las proteínas no plegadas o mal plegadas se acumulan dentro del organelo. Esta acumulación provoca una respuesta de proteína mal plegada (UPR) y una respuesta de sobrecarga del RE

(factor nuclear kappa B vía [NFkB]). El UPR tiene dos funciones principales: el bloqueo de la traducción de proteínas a través de la vía de PERK (quinasa pancreática eIF2- α , también conocida como factor iniciador de traducción eucariota 2 α) y la activación de vías de señalización que conducen a la producción de chaperonas moleculares implicadas en el plegamiento proteico. El fracaso de estos mecanismos conduce a la apoptosis de las células.

La sobrerregulación de las vías de la UPR y NFkB, ha sido observada en el tejido muscular de los pacientes con MII. La expresión de la ubiquitin-protein ligasa (RNF5), una proteína asociada al RE participa en el reconocimiento y procesamiento de proteínas mal plegadas, la cual se ha encontrado elevada en pacientes con MCI. Por último, el estrés del RE, también se encuentra implicado en la sobreproducción de moléculas MHC de clase I.

La autofagia elimina proteínas no deseadas o dañadas de las células; durante este proceso, se forman autofagosomas para llevar proteínas destinadas a su degradación en los lisosomas. Si este sistema autofagosoma-lisosoma no trabaja adecuadamente, la muerte celular por autofagia tomará lugar. La autofagia en miositis fue propuesta después de la observación de que la muerte de la fibra muscular sucede a pesar de la sobreexpresión de moléculas anti-apoptóticas en pacientes con miositis. La autofagia es particularmente relevante en la MCI. Como lo demuestra la elevación de la proteína relacionada con la autofagia (LC3 B) en las fibras musculares de pacientes con MCI, pero no en muestras de biopsia muscular de pacientes con PM ⁵.

Las MII son enfermedades genéticas complejas, que se inician por la activación inmune específica frente a agentes ambientales, en individuos genéticamente predispuestos (factor genético). La asociación genética más fuerte ha sido en el complejo principal de histocompatibilidad (MHC), específicamente con el haplotipo ancestral 8.1. Estos factores genéticos son sustentados por las asociaciones encontradas entre el HLA-DRB1 * 03 y la presencia de anti-Jo-1, HLA-DRB1 * 11: 01 y la presencia de anti-HMGCR en miositis necrotizante autoinmune, y HLA-DRB1 * 03: 01 en la MCI.

Los virus pueden ser responsables de la disrupción de la tolerancia inmune, pero los intentos para amplificar virus, incluyendo coxsackie, paramixovirus, citomegalovirus y Epstein Barr, de músculos afectados, han fallado. La mejor evidencia de una conexión viral implica a los retrovirus, debido a que la PM o MCI se puede desarrollar en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus linfotrópico humano de células T. Sin embargo, los antígenos retrovirales sólo se han detectado en macrófagos endomisiales y no dentro de las fibras musculares ^{6,7}.

Manifestaciones clínicas

La presentación de DM es cutánea, muscular o ambos. Con debilidad muscular proximal progresiva, de inicio agudo e insidioso. Al igual que en la PM y Miositis necrotizante (MN), los pacientes con DM describen dificultad para elevar sus brazos por encima de la cabeza, dificultad para levantarse de una silla o subir escaleras. La DM es indolora, excepto en pacientes con enfermedad aguda y / o calcificaciones subcutáneas. Puede haber debilidad muscular bulbar que se manifiesta como disfagia, dificultad para la masticación, debilidad para la apertura mandibular y a veces disartria.

El rash característico precede o se presenta concurrentemente con la aparición de la debilidad muscular. Aunque la erupción de la DM clásica puede ser sutil, un exantema heliotropo es típico y se compone de decoloración púrpura del párpado a menudo asociado con edema periorbital. Sin embargo, edema generalizada o de miembros es una manifestación poco común. Las pápulas de Gottron, un rash violácea, papular, liquenoide y escamoso, patognomónico de la DM, aparece en la superficie extensora de los dedos de la mano, codos y a veces en dedos de los pies. Una dermatosis eritematoso-macular puede afectar la cara, cuello, tórax anterior (signo de la V), tórax superior (signo del chal), superficie extensora de los codos, nudillos, rodillas o los dedos de los pies (signo de Gottron).

Debido a que no hay una dermatosis patognomónica, a menudo se retrasa más el diagnóstico en PM en comparación con DM. Los pacientes con PM, desarrollan durante semanas a meses, debilidad progresiva de los flexores del cuello y debilidad muscular proximal de los miembros. Los músculos distales están relativamente respetados. Las mialgias y sensibilidad muscular no son comunes. La disfagia ocurre hasta en un tercio de los pacientes. En los pacientes con presentación tetraparética aguda, la debilidad para la apertura mandibular, se presenta hasta en el 71% de los casos de PM. A pesar de que puede encontrarse debilidad facial leve, los músculos extraoculares y la sensibilidad se encuentran respetadas. Los reflejos tendinosos son normales excepto en los músculos gravemente débiles, en los que pueden estar reducidos.

Al igual que en PM, la MN se presenta como una debilidad muscular proximal progresiva de instalación subaguda a insidiosa, sin dermatosis, pero en el 30% de los pacientes presenta una debilidad más marcada. Se puede asociar mialgia, y en algunos casos a disfagia ⁸.

La MCI, se desarrolla durante un período de años, a veces de forma asimétrica (puede iniciar o ser más grave en un extremo o en un lado del cuerpo), y progresa de forma constante, simulando una distrofia muscular de inicio tardío. Aunque la miositis por cuerpos de inclusión se sospecha comúnmente cuando una presunta polimiositis, no responde a la terapia, las características que pueden conducir a un diagnóstico clínico precoz, incluye la participación temprana de los músculos distales, especialmente extensores del pie y flexores de la mano. Se pueden

presentar caídas frecuentes por debilidad de los cuádriceps y la disfagia se puede presentar en más del 50% de los pacientes ⁶.

Condiciones asociadas.

La poliartritis ha sido reportada en cerca de la mitad de los pacientes con MII. En una serie de 105 pacientes con MII, los síntomas tempranos asociados fueron artritis y fenómeno de Raynaud en el 51% de los casos ⁹.

El 10% a 25% de los pacientes adultos con MII tienen enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que en la mayoría de los casos se manifiesta con disnea y tos. Marie et Al, en su serie de 107 pacientes con EPI, reportó que 37% tenían PM y 23% DM. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de EPI se hizo simultáneamente con la enfermedad muscular, pero en un tercio de los casos de EPI, esta antecedió o siguió al diagnóstico de PM o DM. El 5% de los pacientes fueron asintomáticos a pesar de la evidencia de EPI en las pruebas de función pulmonar e imagen ¹⁰.

Aunque la frecuencia de malignidad reportada, es hasta del 45%, la mayoría de los estudios sugieren que el 15% a 25% de los casos de DM en adultos, sobre todo en mayores de 40 años, las neoplasias anteceden, son concurrentes o se desarrollan posteriormente. En mujeres la neoplasia maligna más común asociada a DM es cáncer de ovario y para los hombres es el cáncer de pulmón de células pequeñas, mientras que el carcinoma nasofaríngeo es común en el sureste de Asia, sur de China y África del Norte. En comparación con la población general, el riesgo de malignidad se encuentra modestamente aumentado en pacientes con PM y MN. En Taiwán, se ha reportado que hasta el 13,8% de los pacientes con DM y 6,2% de los pacientes con PM tienen cáncer. La incidencia estandarizada general para el cáncer ha sido 5,36 para los casos de DM y de 1,80 en los pacientes con PM y esta es aún mayor en el primer año con 24.55 y 9.17, respectivamente ⁸.

Diagnostico.

Estudios de Laboratorio

El nivel de creatinfosfoquinasa (CK) en suero se incrementa hasta 50 veces el límite superior normal, en la mayoría de los pacientes con DM. Sin embargo, hasta el 10% de los pacientes con DM pueden tener un nivel de CK normal, independientemente de la gravedad, en especial en adultos con enfermedad insidiosa y en pacientes con la forma juvenil. Por el contrario, la CK está siempre elevada en la PM activa, en el intervalo de 5 a 50 veces el límite superior normal y este aumento es de más de 50 veces en el caso de MN. Aunque el grado de anormalidad de CK no se correlaciona bien con la gravedad, una disminución o aumento en el nivel de CK generalmente se correlaciona con una buena respuesta al tratamiento o la recaída, respectivamente ⁸.

Electrofisiología

Los estudios de conducción nerviosa son normales. La electromiografía (EM) con aguja en reposo, puede mostrar potenciales de unidad motora de corta duración y baja amplitud, unidades motoras polifásicas de baja amplitud en la activación voluntaria, aumento en la actividad espontánea con fibrilaciones y descargas repetitivas complejas. Estos hallazgos son útiles para determinar si la miopatía es activa o crónica. Pudiendo presentarse descargas pseudomiotónicas dispersas en casos crónicos. Sin embargo, no se pueden diferenciar las miopatías inflamatorias de miopatías tóxicas o distróficas ^{6,8}.

Anticuerpos en MII

La positividad para autoanticuerpos séricos se presenta en más del 80% de los pacientes con PM y DM; estos autoanticuerpos se pueden dividir en dos categorías: los anticuerpos específicos de miositis (AEM) y los anticuerpos asociados (AAM). El blanco de estos anticuerpos es amplio, pero clásicamente reconocen aminoacil-ARNt sintetasa (ARS), el complejo proteico Mi-2 helicasa/histona desacetilasa y la partícula de reconocimiento de señal (SRP). En los últimos años, se han propuesto nuevos blancos incluyendo TIF1-Y, NXP-2, MDA5, SAE y HMGCR. El anticuerpo anti-Jo1, perteneciente al grupo de los anticuerpos que reconocen ARS, representa tradicionalmente uno de los autoanticuerpos más específicos y sugerentes del diagnóstico de MII, presente en el 20 a 30% de los pacientes con PM. El anti-Mi-2, por lo general se asocia a manifestaciones cutáneas de la DM. Los anticuerpos anti-SRP caracterizan a la MN, así como los anti-HMGCR recientemente reconocidos, por lo general aparecen siguientes a la terapia con estatinas.

En el grupo de AAM, el anticuerpo más popular es el anti-Ro / SSA, el cual es más común en superposición con Síndrome de Sjogren, si se asocia con anticuerpos anti-Jo1, es predictivo para el desarrollo de EPI. Otros, como los anti-PM / Scl y anti-Ku se asocian comúnmente a superposición con Esclerosis Sistémica ¹¹.

Criterios de diagnóstico y clasificación

Se han propuesto varios criterios diagnósticos para MII, pero ninguno de ellos ha sido validado apropiadamente.

Los primeros criterios diagnósticos fueron elaborados en 1975 por Bohan y Peter, de los cuales se deben reunir cuatro criterios musculares y un criterio cutáneo, para DM. Una de las principales críticas dirigidas a los criterios de Bohan y Peter, es la dificultad para distinguir DM y PM de la MCI y otras miopatías, particularmente distrofias, lo que puede conducir a un diagnóstico erróneo. Estos criterios han mostrado una alta sensibilidad (94%), en pacientes con MII y alta especificidad cuando se examinan pacientes con otra ETC. Sin embargo, recientemente en un estudio retrospectivo de 52 pacientes con MII, MCI y

miopatías no inflamatorias, estos criterios mostraron una baja especificidad (29%). Por lo tanto, para aumentar la especificidad de los criterios de Bohan y Peter, se ha sugerido añadir AEM y resultados de la IRM muscular.

En 2003 Dalakas y Hohfeld propusieron un esquema de clasificación, basado en los hallazgos de la biopsia muscular. En esta clasificación el complejo MHC/ CD8 se utilizó como un marcador específico de la diferenciación de PM y MCI de otras enfermedades musculares (distrofias). De acuerdo a estos criterios, el diagnóstico de DM es definido, si la miopatía se acompaña de la dermatosis característica y la histopatología muscular es indicativa. Si el rash está ausente, pero la biopsia es indicativa, se establece como probable. Esta clasificación ha sido criticada, debido a la dificultad para la clasificación de los pacientes cuando la biopsia muscular es poco informativa y no diagnóstica. Sin embargo, esta es altamente específica (99%).

En la clasificación propuesta por el Centro Neuromuscular Europeo (ENMC) en 2004, se consideran diferentes tipos de MII, incluyendo MN y miositis no específica. Esta clasificación se basa en las características clínicas, laboratorio (incluyendo AEM), resonancia magnética muscular y la biopsia muscular. Consiste en criterios de inclusión y exclusión, con el fin de clasificar a un paciente con MII. Estos criterios tienen una sensibilidad de 71% y especificidad de 82%.

Por último, el Grupo de Estudio y Evaluación Internacional de miositis (IMACS) un panel multidisciplinar de más de 100 expertos en MII juvenil y del adulto, ha desarrollado recientemente un consenso de guías diagnósticas, para la inclusión adecuada de los diferentes subtipos de MII en ensayos clínicos ¹².

Tratamiento

La terapia inmunosupresora es la base del tratamiento de pacientes con DM, PM y MN. La MN autoinmune es a menudo más resistente a la terapia inmunosupresora que la DM y PM, sobre todo si hay una malignidad subyacente. Sin embargo, prednisona en combinación con metotrexato (MTX) o azatioprina (AZA) sigue siendo el pilar del tratamiento para la MII, incluyendo a la MN.

Los escasos ensayos controlados aleatorizados publicados de inmunosupresión en DM o PM, compararon placebo con azatioprina (Bunch et al., 1980), con plasmaferesis (Miller et al., 1992) o IVIG (Dalakas et al., 1993). Además, algunos ensayos controlados aleatorizados compararon metotrexato con azatioprina (Miller et al., 2002a), ciclosporina con metotrexato (Vencovsky et al., 2000) y metotrexato intravenoso con metotrexato oral más azatioprina (Villalba et al., 1998).

Si bien, solo hay escasos ensayos controlados sobre el uso de corticosteroides (CS), se acepta de forma general que estos son eficaces en la DM, PM y MN. Los (CS) se pueden utilizar en una amplia gama de regímenes y rutas de administración. Por lo general se inicia prednisona 1 mg / kg / d (60- 100 mg)

durante cuatro semanas, seguido por una disminución lenta, esta disminución es más lenta en pacientes con enfermedad grave. Aunque la mayoría de los pacientes sienten mejoría inmediata después del inicio de los CS, la mejora objetiva de la fuerza se presenta dos a tres meses después del inicio del tratamiento. Si no se observa mejoría, después de tres a seis meses o si se vuelve a producir debilidad, se inicia un inmunosupresor de segunda línea.

Algunos autores, recomiendan comenzar con cinco días de tratamiento con pulsos intravenosos de metilprednisolona, seguido de dosis alta prednisona oral en combinación con un segundo inmunosupresor.

El metotrexato (MTX), un anti folato que inhibe la proliferación de linfocitos, es un inmunosupresor de segunda línea, ahorrador de esteroide, que actúa de forma rápida asociado a GC. Se inicia MTX a 7,5 mg / semanal vía oral, en dos semanas se aumenta a 15 mg/ semana en dos dosis divididas. La dosis se aumenta entonces en 2,5 mg cada semana, durante los primeros tres meses dependiendo de la respuesta para llegar a un máximo de 25 mg.

Los Efectos terapéuticos de MTX oral, son notables después de cuatro a ocho semanas. En los no respondedores y en casos más graves, se recomienda MTX IV o IM con una dosis inicial de 0,4-0,8 kg/mg semanal, con aumentos de 5 mg cada semana hasta llegar a 60 mg semanales, como máximo.

La Azatioprina (AZA), es otro anti-metabolito, que bloquea la proliferación de linfocitos T, es un ahorrador de esteroide muy eficaz. Se administra en dosis divididas de 2 a 3 mg / kg / día, que van desde 100mg hasta 250 mg por día. Se inicia con 50 mg por día durante una semana y se aumenta gradualmente la dosis durante una a dos semanas a 100-150 mg / día. En tres a seis meses se puede aumentar hasta un máximo de 200 a 250 mg por día. El inicio de la respuesta se retrasa al menos cuatro a ocho meses y el pico en uno o dos años. Por lo tanto, los ensayos controlados con placebo de tres meses con AZA, no mostraron ninguna eficacia (Bunch et al., 1980). Sin embargo, es un estudio que evaluó la fuerza de agarre de la mano, al cabo de un año, no hubo diferencias entre el grupo de AZA y MTX (Miller et al., 2002).

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV), una gammaglobulina producto de varios miles de donadores, tiene un complejo mecanismo de acción inmunomodulador. Se considera que regula la producción de auto anticuerpos patogénicos y de la inhibición de su unión, supresión de citoquinas pro inflamatorias, bloqueo del receptor Fc, alteración en la función de las células T, disminución en la circulación de linfocitos CD54 y la inhibición de la trans migración de células en el músculo.

Un ensayo controlado aleatorizado, demostró que la IGIV a dosis de 2g/ kg administrada mensualmente durante 3 meses fue muy eficaz en 9 de 12 pacientes resistentes al tratamiento convencional en DM (Dalakas et al., 1993). Aunque ensayos prospectivos son escasos, la IGIV también ha demostrado ser eficaz en

PM (Cherin Et al., 1994); (Danieli et al., 2002) y MN. Generalmente se consideran a aquellos pacientes con afección grave, para obtener una mejoría más rápida.

En pacientes refractarios, algunas otras terapias empleadas incluyen, mofetil micofenolato (Rowina et al., 2006) como un agente de tercera línea y en casos recalcitrantes, rituximab (Levine, 2005) (Noss et al., 2006) o ciclofosfamida. Otros fármacos de tercera de línea incluyen ciclosporina, tacrolimus (Oddis et al., 1999) y clorambucilo (Cagnoli et al., 1991) ¹³.

Antecedentes específicos

Recaídas en MII

La prevalencia de recaída, durante el curso de la enfermedad, ha sido reportada en escasos estudios y varía de 0% hasta 60%. En un seguimiento de 46 pacientes, hecho por Sultan et Al, se encontró que el 34% tenía un curso crónico progresivo y el 19% una evolución remitente recidivante ¹⁴.

Phillips en 1998, determinó las recaídas clínicas y bioquímicas en un grupo de 50 pacientes australianos con PM y DM. Durante un seguimiento de 13 años, las recaídas se presentaron en 30 pacientes (60%) y esto fue más frecuente durante la terapia de mantenimiento. No encontró correlación entre las recaídas y la gravedad inicial de la enfermedad, el retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento ¹⁵.

Más recientemente, Sandeep K. et al, en su estudio de cohorte retrospectiva de 53 pacientes adultos con MII, donde el 65% mostró recaída, encontró que la concentración de CK promedio (1.122 ± 1.038 U / l), en el momento de la recaída, es significativamente más baja, que la CK en el momento del diagnóstico ($p = 0,0003$). La debilidad muscular proximal por prueba manual ocurrió en 17 de 33 pacientes con recaída bioquímica. El tiempo para la primera recaída fue de $17,5 \pm 14,4$ meses (rango 3- 69 meses) después del inicio del tratamiento. Veinticinco de 33 recaídas se produjeron dentro de los 2 años de inicio del tratamiento. Se observaron recaídas durante todas las fases de tratamiento. Sin embargo, la mayoría de las recaídas (25/33 pacientes) ocurrieron durante la fase de ajuste de tratamiento, $8,8 \pm 6,3$ meses (rango 2-26 meses) después del inicio del inmunosupresor. Y finalmente reportó como factores asociados a recaída la edad mayor de 60 años (OR 2.2, 95% CI 0.5–9.4), retardo en el inicio del tratamiento y tiempo de evolución de la enfermedad ¹⁶.

3) JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los reportes en la literatura médica-científica se han centrado en síntomas de presentación y la respuesta al tratamiento inicial de las Miositis. La evidencia acumulada sugiere que los pacientes a menudo experimentan recaídas en su enfermedad, lo que exige cambios en el manejo. Las tasas de recaída han sido reportadas sólo en pocos estudios y varían de 0% hasta 60%. La mayoría de estos estudios no han identificado claramente qué pacientes están en riesgo de recurrencias ni la forma en que son manejadas las recaídas de la enfermedad. Más aun, las recaídas en MII no han sido bien caracterizadas con respecto a los síntomas, parámetros bioquímicos y la respuesta al tratamiento instaurado. Una comprensión más completa de la naturaleza de las recaídas en MII podría llevar al desarrollo de estrategias para ayudar a prevenir o reducir la frecuencia de recaídas.

4) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las miopatías idiopáticas inflamatorias, son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes, clínicamente se caracterizan por debilidad proximal. La presencia de un proceso inflamatorio con destrucción progresiva del músculo esquelético y manifestaciones sistémicas son el sello de estas enfermedades y contribuyen a la alta morbilidad y mortalidad.

En las poblaciones estudiadas, la prevalencia estimada varía de 5 a 22 casos por 100,000, con una tasa de supervivencia a 5 años de 70% a 95%. La mortalidad reportada es variable y en algunos estudios es hasta del 50%, principalmente en aquellos pacientes con afectación pulmonar, donde el pronóstico a largo plazo es pobre, con una tasa de supervivencia a 5 años menor al 50%.

Si bien, los estudios realizados en pacientes mexicanos con MII, han mostrado un curso de la enfermedad más agresivo y peor pronóstico en comparación con poblaciones Europeas y asiáticas, con una supervivencia a 2 años de 89% y 80%, para PM y DM, respectivamente. Existe escasa evidencia con respecto a la caracterización de las recaídas, en cuanto a parámetros clínicos y bioquímicos así como factores predictores de recaída.

Algunos de los factores asociados a recaída reportados en los pocos estudios que existen, (no en población mexicana), son mayor edad en la presentación de la enfermedad, retardo en el inicio de tratamiento y gravedad al inicio de la enfermedad. Hasta la actualidad no existen estudios de esta naturaleza en nuestro centro de referencia de tercer nivel de atención.

5) OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los factores asociados a recaída mediante un análisis comparativo entre pacientes con recaída y pacientes libres de esta.

Objetivo secundario

Determinar las características sociodemográficas, perfil clínico y bioquímico así como tipo de tratamiento, al inicio de la enfermedad.

Determinar las características clínicas y parámetros bioquímicos de los pacientes al momento de la recaída.

Determinar el tipo de tratamiento empleado y respuesta durante la recaída.

6) HIPÓTESIS

Los pacientes que sufren recaída tienen mayor edad al momento del diagnóstico, más altas concentraciones iniciales de enzimas musculares, mayor debilidad muscular inicial, mayor duración de los síntomas previos al inicio del tratamiento y mayor tiempo de evolución de la enfermedad, en comparación con pacientes que permanecen libres de recaídas.

HIPÓTESIS NULA

Los pacientes que sufren recaídas no difieren de los que permanecen libres de recaídas en cuanto a edad, concentraciones iniciales de enzimas musculares, debilidad muscular, retardo en el inicio del tratamiento y tiempo de evolución.

7) MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio

Retrospectivo, comparativo, observacional y descriptivo

Universo de trabajo

Se incluirá a todos los pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico definido de Miopatía Idiopática Inflamatoria, de acuerdo a los criterios de Bohan y Peter.

Tamaño de muestra

Se incluirá a pacientes con Miopatía Idiopática Inflamatoria diagnosticados en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre el año 2005 y 2015.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

-Pacientes mayores a 18 años con diagnóstico de MII, con o sin recaída.

Criterios de exclusión:

-Pacientes con MII con criterios diagnósticos para otra enfermedad reumatológica concomitante.

- Pacientes con miopatía juvenil.

Eliminación:

-Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

Procedimiento: Se revisara la base de datos de los pacientes desde el año 2005 al 2015 y se incluirán los pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática y se realizarán dos grupos: Grupo 1 con recaídas y un segundo grupo (grupo 2) de pacientes sin recaída, para el análisis comparativo de los factores asociados a dicha recaída.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

NOMBRE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL MEDICION	UNIDAD EXPRESION
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Cualitativa	Nominal	Hombre Mujer
Tiempo de diagnostico	Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad	Cualitativa	continua	años
Dermatomiositis	Es una enfermedad del tejido conectivo, caracterizado por inflamación de los músculos y de la piel	Cualitativa	Nominal	1.Presente 2.Ausente
Polimiositis	Es una enfermedad músculoesquelética ocasionada por una reacción autoinmunitaria.	Cualitativa	Nominal	1.Presente 2.Ausente
Miositis con cuerpos de inclusión	Es un trastorno degenerativo inflamatorio de los músculos esqueléticos que progresa lentamente	Cualitativa	Nominal	1.Presente 2.Ausente
Cáncer al diagnostico	El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células	Cualitativa	Nominal	1.Presente 2. Ausente
Tiempo de retardo en el inicio del tratamiento	Tiempo de retraso entre el inicio de los síntomas y la terapia instaurada	Cuantitativa	continua	días
Tratamiento inicial	Tipo de tratamiento empleado al inicio de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	1.Dosis altas de prednisona 2.Pulsos de metilprednisolona 3. Inmunoglobulina IV
Ahorrador de esteroide inicial	Tipo de tratamiento inmusupresor empleado al inicio de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	1.Azatioprina 2.Metotrexato 3.Micofenolato 4.Ciclosporina 5.Tacrolimus 6. Otro

Debilidad muscular inicial	Es la reducción de la fuerza en uno o más músculos	Cualitativa	nominal	1.Si 2.No
MRC	Escala para examinar la fuerza muscular propuesta por el Consejo de Investigación Médica	Cuantitativa	ordinal	0.No contracción 1.Contracción que no desplaza articulación 2.Desplazamiento articular sobre plano 3.Desplazamiento articular contra gravedad 4.Movimiento contra resistencia 5.Fuerza normal
Rash en DM inicial	Dermatosis característica de la Dermatomiositis al inicio de la enfermedad	Cualitativa	nominal	1.Si 2.No
Disfagia inicial	Trastorno de la deglución caracterizado por dificultad en la preparación oral del bolo alimenticio	Cualitativa	nominal	1.Si 2.No
Disnea inicial	es una dificultad respiratoria que se suele traducir en falta de aire	Cualitativa	nominal	1.Si 2.No
Creatin fosfokinasa (CK) inicial	es una enzima citoplasmática que cataliza la transferencia de un fosfato de alta energía desde el fosfato de creatina, principal depósito de almacenamiento energético en el músculo en reposo.	Cuantitativa	continua	mg/dl
ALT inicial	Es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos.	Cuantitativa	continua	mg/dl
AST inicial	Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado	Cuantitativa	continua	mg/dl

	y el tejido muscular			
Anti Jo	Autoanticuerpo específico de miositis dirigido en contra de histidil RNAt sintetasa	Cualitativa	nominal	mg/dl
EMG y VCN	Es una prueba de electrofisiología que se usa para estudiar el funcionamiento del sistema nervioso periférico y los músculos que inerva	Cualitativa	nominal	1.Miopatía 2.Miopatía + Neuropatía 3.Normal
Biopsia muscular	Es la extirpación de una pequeña muestra de tejido muscular para ser examinado	Cualitativa	nominal	1.Si 2.No
Patrón en la biopsia muscular	Características histopatológicas relacionadas a la miopatía idiopática inflamatoria	Cualitativa	nominal	1.Endomicial 2.Perimicial 3.Inespecífico
Recaída	Retorno de los síntomas y signos de una enfermedad después de un período de mejoría	Cualitativa	nominal	1.Si 2.No
Recaída clínica	Una reducción sostenida o progresiva medible en la fuerza muscular, con evidencia de deterioro funcional.	Cualitativa	nominal	1.Si 2.No
Tipo de recaída clínica	Característica clínica predominante durante la recaída.	Cualitativa	nominal	1.Debilidad muscular 2.Cutánea en DM 3. Debilidad muscular + disfagia
Recaída bioquímica	Una elevación progresiva del nivel de CK , tres veces o más por encima del nivel basal previo, para el que no haya otra explicación	Cualitativa	nominal	1.Si 2.No
Tratamiento de la recaída	Manejo empleado durante la recaída	Cualitativa	nominal	1.Prednisona dosis altas 2.Pulsos de metilprednisolona 3.Inmunoglobulina IV 4. Cambio de ahorrador de esteroide

				5. Rituximab 6. Abatacept
Tipo de ahorrador de esteroide empleado durante la recaída	Fármaco inmusupresor empleado durante la recaída, con el fin de disminuir la dosis de esteroides	Cualitativa	nominal	1. Azatioprina 2. Metotrexato 3. Micofenolato 4. Ciclosporina 5. Tacrolimus 6. otro
comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	cualitativa	nominal	1. Si 2. no
MITAX (Myositis intention to treat activity index)	Herramienta validada basada en puntajes para determinar la actividad de la miositis.	Cuantitativa	Ordinal	1. A 2. B 3. C 4. D 5. E
MDI (Myositis damage index)	Herramienta validada para evaluar el daño acumulado por órgano/sistema en miositis	Cualitativa	Nominal	Muscular Esquelético Cutáneo Gastrointestinal Pulmonar Cardiovascular Vascular periférico Endocrino Ocular Infecciones malignidad

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva, del tipo de medidas de tendencia central (media, moda y mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar donde utilizaremos T de student para la comparación de variables continuas entre dos grupos y χ^2 para la comparación de proporciones mediante el programa SPSS Versión 21 para Windows.

RECURSOS.

El trabajo se realizará con la búsqueda de expedientes en la base de datos de nuestro servicio y se buscaran los expedientes en el archivo clínico para su revisión y se completara la base de datos de las variables incluidas en el estudio. El investigador aportara el material de oficina, el hardware y el software necesario para construir la base de datos.

8) ASPECTOS ÉTICOS.

Dado que se pretende explorar algunos aspectos de la vida personal del paciente, se someterá protocolo a juicio del comité de investigación del departamento de enseñanza para su aprobación o realización de las correcciones que se consideren pertinentes. Al tratarse de una investigación sin riesgo (estudio documental retrospectivo por medio de revisión de expedientes clínicos, sin modificación de ninguna de las variables empleadas), y de acuerdo al artículo 17 y 23 de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, no será necesario la obtención de consentimiento informado por escrito.

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL DECLARACIÓN DE HELSINKI

Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos

Adoptada por la 18ª. Asamblea Medica mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y modificada por la 29ª Asamblea Medica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975 35ª. Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983 41ª. Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong. Septiembre 1989 48ª. Asamblea Médica Mundial, Samerset West, Republica de Sudáfrica, Octubre 1996 y por la 52ª. Asamblea Mundial, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

INTRODUCCION:

1.- La Asociación Médica Mundial ha desarrollado la Declaración de Helsinki como una recopilación de principios éticos para guiar a los médicos y a otros participantes en estudios de investigación médica en seres humanos. La investigación médica que involucra la participación de seres humanos incluye la investigación sobre material o datos identificados provenientes de seres humanos.

2.- Es obligación del médico promover y salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento cabal de esta misión.

3.- La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial enlaza al médico con las palabras "la salud de mi paciente será mi primera consideración" , y el Código Internacional de Ética Médica declara que, "Un médico debe actuar sólo

en el mejor interés del paciente cuando le brinde cuidados médicos que pudieran tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente.

4.- El progreso médico se basa en la investigación, la cual debe sustentarse en parte en estudios experimentales que involucren la participación de seres humanos.

5.- En el marco de la investigación médica en seres humanos, deberán prevalecer las condiciones relacionadas con el bienestar del sujeto sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6.- El propósito primario de la investigación médica que involucra seres humanos debe de ser la búsqueda de mejores procedimientos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos, así como la comprensión de la etiología y la patogénesis de las enfermedades. Aun los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos ya probados, deberán de continuar evaluándose a través de la investigación de su efectividad, eficiencia, accesibilidad y calidad.

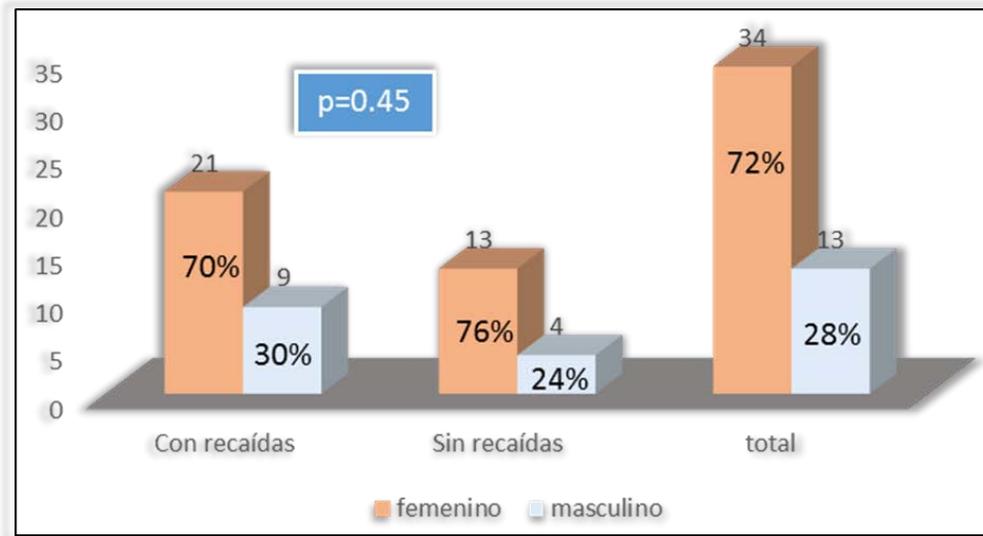
9) CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Búsqueda de expedientes		Marzo del 2016
BUSQUEDA DE BIBLIOGRAFIA	MARZO del 2016	
Revisión de expedientes	JULIO 2016	
	COMPLETAR BASE DE DATOS	JULIO A AGOSTO 2016
Análisis Estadístico	AGOSTO 2016	
Publicación e impresión	DICIEMBRE 2016	

10) RESULTADOS

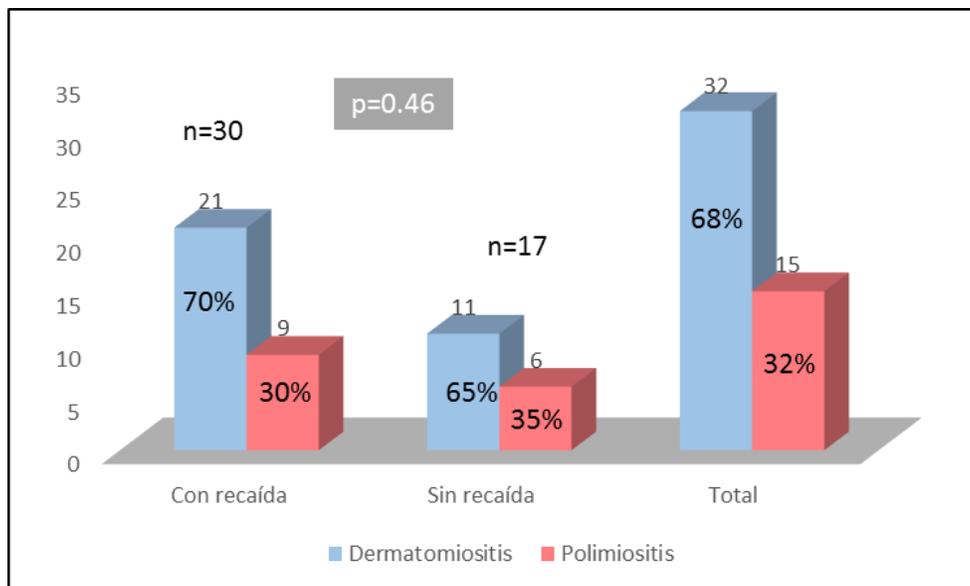
Se identificaron 47 pacientes con diagnóstico de MII entre los años 2005 y 2015, fueron 34 mujeres (72%) y 13 hombres (28%).

Un total de 30 (63%) presentó recaída, 21 mujeres (70%) y 9 hombres (30%). (Grafica 1).



Grafica 1. Test de Fisher

Se encontraron 32 casos con DM (68%) y 15 con PM (32%), las recaídas se presentaron en 21 con DM y 9 con PM, sin diferencia significativa entre los tipos de miopatía. (Grafica 2).



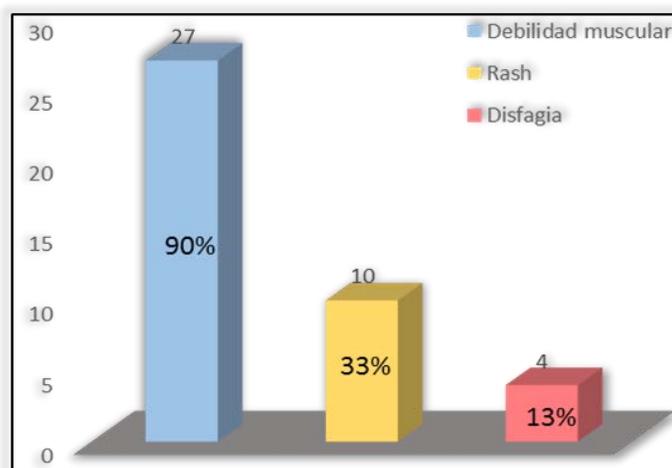
Grafica 2. X2

Características como edad al momento del estudio, tiempo de diagnóstico de la miopatía, así como tiempo de retardo en el tratamiento, CPK, ALT/TGP, AST/TGO y DHL al inicio de la enfermedad, no se asociaron significativamente con la presencia de recaída. (tabla 1)

Variable	Recaída	Media	valor p
Edad (años)	no	50.47	0.58
	si	46.77	
Tiempo de diagnóstico (años)	no	6.24	0.78
	si	9.23	
tiempo de retardo en el tratamiento (meses)	no	5.12	0.64
	si	4.43	
CPK inicial (U/ml)	no	2419	0.28
	si	4158	
ALT/TGP inicial (U/L)	no	69.06	0.095
	si	247.9	
TGO/AST inicial (U/L)	no	106.41	0.058
	si	231.83	
DHL inicial (U/L)	no	813.63	0.29
	si	1050.8	

Tabla 1. U de Mann Whitney

El 90% (27) mostró debilidad muscular durante la recaída, 4 (13.3%) disfagia y 10 (33.3%) rash.



Grafica 3.

El 73% de los pacientes (22) no mostró elevación de enzimas musculares durante la recaída. El 23% (11 pacientes) tuvieron disnea al inicio de la enfermedad, 40% (19) presentaron disfagia. Ninguna de estas manifestaciones graves se asoció con recaídas subsecuentes. (Tabla 2)

Características iniciales	Recaída	Pacientes	valor p
Disnea	no	4	0.62
	si	7	
Disfagia	no	6	0.59
	si	13	
Positividad para autoanticuerpos	no	5	0.62
	si	9	

Tabla 2. X2

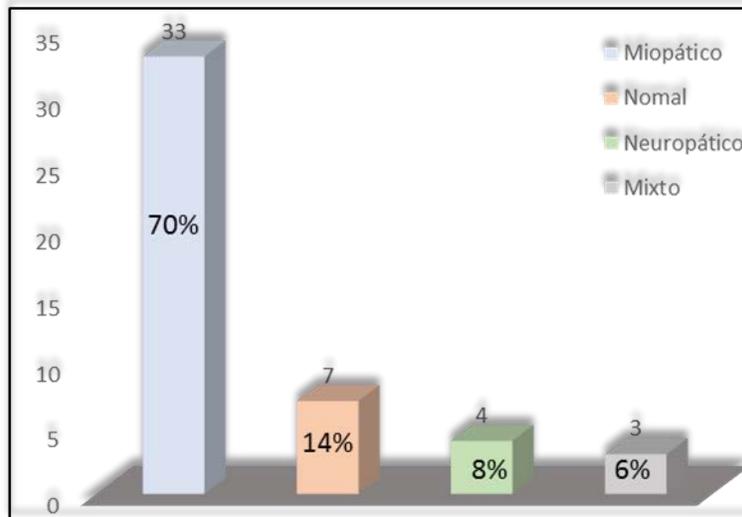
En cuanto al número de recaídas por paciente, el 36% (11) presentaron una recaída y el 30% (9) presentaron 2. Siendo infrecuente la presencia de 10 recaídas (3.3%).

El nivel de fuerza muscular al inicio de la enfermedad medido por MRC más frecuentemente encontrado fue grado 4 (36% de los pacientes) y la gravedad de la debilidad muscular no se asoció con recaída subsecuente. (Tabla 3)

Grado de fuerza muscular inicial (MRC)	Recaída	Pacientes	valor p
Grado 1	no	0	
	si	2	
Grado 2	no	0	
	si	7	
Grado 3	no	6	
	si	10	
Grado 4	no	7	
	si	10	
Grado 5	No	4	0.051
	si	1	

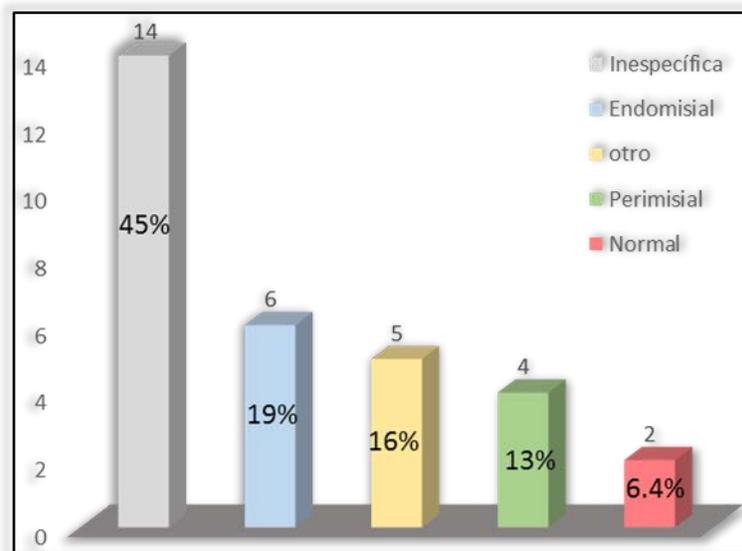
Tabla 3. X2

En lo que respecta al resultado de la EMG/VCN, se reportó como normal en 7 pacientes (14%), con patrón miopático en 33 (70%), neuropático en 4 (8%) y mixto en 3 (6%). (Grafica 4).



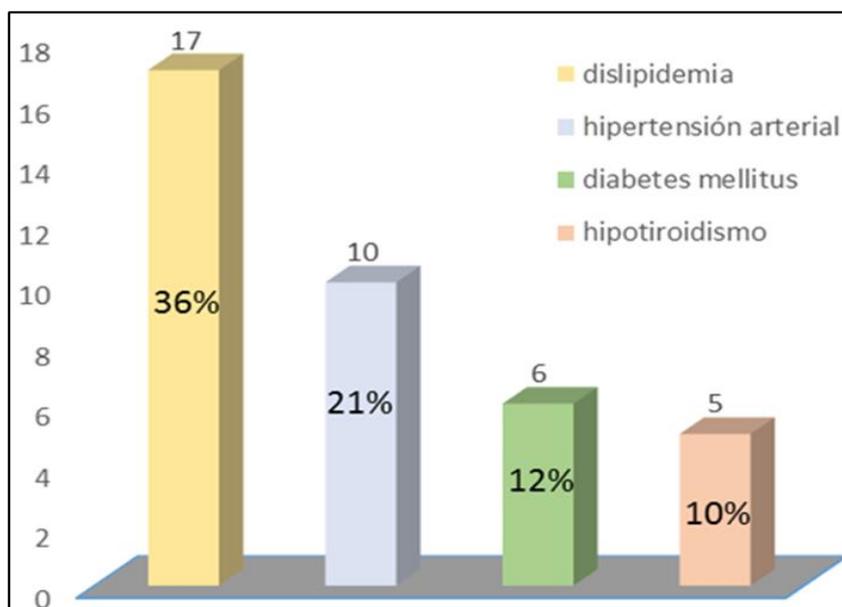
Grafica 4.

Se le realizó biopsia muscular a 31 pacientes y los resultado fue normal en 2 pacientes (6.4%), inespecífica en 14 (45%), perimisial en 4 (13%), endomisial en 6 (19%) y otro en 5 (16%). (Grafica 5)



Grafica 5

Las comorbilidades en orden de frecuencia principales fueron dislipidemia 17 pacientes (36.2%), hipertensión arterial sistémica 10 (21.2 %), diabetes mellitus 6 (12.7%) e hipotiroidismo 5 (10.6%). (Grafica 6). Ninguna de las cuales se asoció con mayor frecuencia de recaídas. (Tabla 4).



Grafica 6.

Comorbilidades	Recaída	Pacientes	valor p
Dislipidemia	no	4	0.58
	si	13	
Hipertensión arterial sistémica	no	3	0.47
	si	7	
Diabetes mellitus	no	0	0.052
	si	6	
Hipotiroidismo	no	1	0.15
	si	4	

Tabla 4. Test de Fisher.

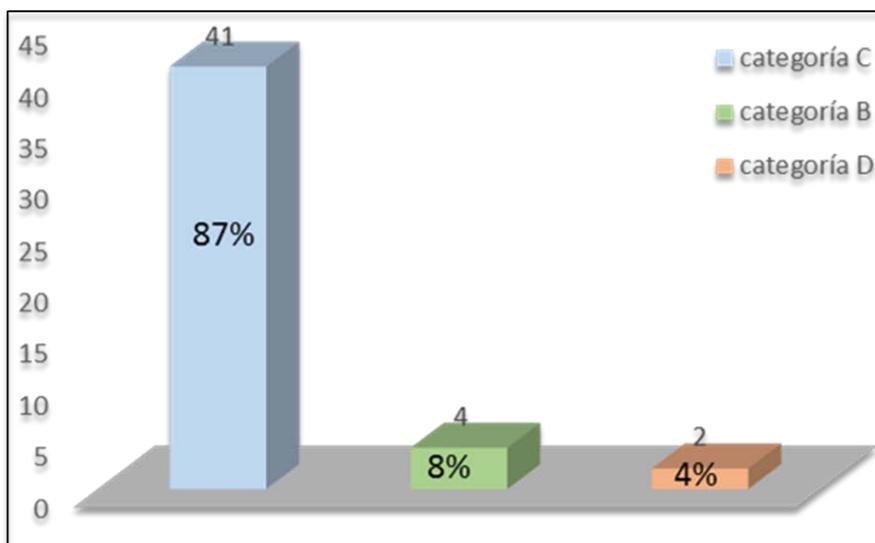
Se encontraron 6 casos con enfermedad pulmonar intersticial (12.7 %) los cuales no mostraron incremento en el número de recaídas.

En lo que respecta al tratamiento inicial, 10 pacientes (21%) recibieron pulsos de metilprednisolona y 37 (78%) prednisona oral a dosis altas.

En cuanto a la terapia inmunosupresora inicial, la mayoría de los pacientes recibió Metotrexato 35 (74%), y solo 6 (12%) recibieron azatioprina.

Durante el tratamiento de la recaída 23 pacientes (48%) recibieron pulsos de metilprednisolona. De los pacientes a los que se les cambió de inmunosupresor durante la recaída la mayoría fue a azatioprina 6 (12%). Otros tratamientos empleados fueron Inmunoglobulina, metotrexato, ciclosporina, micofenolato y rituximab.

De acuerdo al nivel de actividad en la última consulta evaluado por MITAX, 41 pacientes (87%) entraron en la categoría C, 4 (8%) en la categoría B y 2 (4%) en la categoría D. (Grafica 7)



Grafica 7.

Se encontraron 28 casos (59%) que tuvieron daño acumulado medido por MDI, lo cual se asoció con la presencia de recaídas. (Tabla 5)

Daño acumulado por MDI	Recaída	Pacientes	valor p
Ausente	no	12	
	si	7	
Presente	no	5	
	si	23	0.02

Tabla 5. X2

11) DISCUSIÓN

Las miopatías Inflammatorias Idiopáticas (MII), son un grupo heterogéneo de desórdenes autoinmunes, que afectan predominantemente el musculo esquelético, lo que resulta en inflamación muscular y debilidad.

El objetivo del presente estudio fue conocer la frecuencia de recaídas y determinar factores asociados, mediante un análisis comparativo entre pacientes con y sin recaída.

La evidencia sugiere que la enfermedad presenta recaídas y la prevalencia durante el curso de la enfermedad, ha sido reportada en escasos estudios y varía de 0% hasta 60%. En el presente estudio la recaída ocurrió en el 63%.

Se ha encontrado que los pacientes con PM tienen más probabilidad de recaída cuando se compara con DM (89% vs 40%), contrasta con lo encontrando en nuestro estudio, donde se observó mayor frecuencia de recaída en DM (70%).

Según lo publicado por Sandeep K. et al, la primera recaída ocurre en los primeros 2 años siguientes al diagnóstico. En lo que respecta al número, el 65% presenta una recaída y el 20% más de 3. En nuestro estudio el 36% presentaron una recaída y el 30% presentaron 2. Siendo infrecuente la presencia de 10 recaídas (3.3%).

Estudios previos han reportado que la edad mayor a 60 años (OR 2.2, 95% CI 0.5–9.4) y el retardo en el inicio del tratamiento se asocian con incremento en la frecuencia de recaídas. Ello contrasta con nuestro analisis donde las variables tales como edad, tiempo de diagnostico de la miopatía, así como tiempo de retardo en el tratamiento, CPK, y DHL al inicio de la enfermedad, no se asociaron significativamente con la presencia de recaída. Por otra parte, se observó una tendencia a la significancia con respecto a niveles promedio mas altos basales de ALT/TGP y AST/TGO en los pacientes que posteriormente presentaron recaída.

El 90% mostró debilidad muscular durante la recaída, 13.3% disfagia y 33.3% rash. Reportes previos han documentado que los niveles de CPK durante la recaída tienden a ser más bajos comparados con los del inicio de la enfermedad y en nuestra población el 73%, no mostró elevación de enzimas musculares durante la recaída. Por lo cual, el uso de CPK para identificar recaídas, puede resultar controversial.

El 23% tuvieron disnea al inicio de la enfermedad, 40% presentaron disfagia. Coincidiendo con lo publicado por Sandeep K. et al, donde ninguna de estas manifestaciones graves se asoció con recaídas subsecuentes.

El nivel de fuerza muscular al inicio de la enfermedad medido por MRC más frecuentemente encontrado fue grado 4 (36%) y la gravedad de la debilidad muscular no se asoció con recaída subsecuente

La electromiografía fue consistente con miopatía en el 70% y fue reportada como normal en 14%, neuropático en 8% y mixto en 6%.

Se le realizó biopsia muscular a 31 pacientes y los resultado fue normal en el 6.4%, inespecífica en 45%, perimisial en 13%, endomisial en 19% y otro en 16%.

Las comorbilidades principales fueron dislipidemia 36.2%, hipertensión arterial sistémica 21.2 %, diabetes mellitus 12.7% e hipotiroidismo 10.6%. Ninguna de las cuales se asoció con mayor frecuencia de recaídas. Vidya S. et Al en su cohorte de 344 pacientes con MII, reporta una prevalencia más alta de HAS y DM2 62% y 29%, respetivamente. Mientras que para dislipidemia es de 67% a 71%.

La enfermedad pulmonar intersticial que se ha considerado un indicador de pronostico adverso, se encontró en el 12.7 % de la muestra, y no se correlacionó con el riesgo de recaída.

En lo que respecta al tratamiento inicial, el 21% recibieron pulsos de metilprednisolona y 78% prednisona oral a dosis altas. Tendencia similar a lo publicado, en donde hasta el 30% reciben pulsos de metilprednisolona como terapia inicial.

Según reportes previos los agentes inmunosupresores usados con más frecuencia son Metotrexato y Azatioprina en hasta el 76% y 16%, respectivamente. Similar a lo encontrado en la cohorte actual donde la mayoría recibió Metotrexato 74%, y azatioprina 12%.

Durante el tratamiento de la recaída 48% recibieron pulsos de metilprednisolona. De los pacientes a los que se les cambió de inmunosupresor durante la recaída la mayoría fue a azatioprina 12%. Otros tratamientos empleados fueron Inmunoglobulina, metotrexato, ciclosporina, micofenolato y rituximab.

De acuerdo al nivel de actividad en la última consulta evaluado por MITAX, 41 pacientes (87%) entraron en la categoría C, 4 (8%) en la categoría B y 2 (4%) en la categoría D.

Un estudio retrospectivo (Lisa G. Rider) encontró daño acumulado por MDI en el 97% de los pacientes, sin embargo, no se evaluaron las recaídas como predictores potenciales. En nuestra cohorte 28 casos (59%) tuvieron daño acumulado, lo cual se asoció con la presencia de recaídas.

12) CONCLUSIÓN

Nuestros resultados indican que los pacientes con MII, frecuentemente presentan recaídas y las variables como edad, gravedad inicial, retardo en el inicio del tratamiento, tipo de miopatía, concentración inicial de enzimas musculares y comorbilidades, no se asocian con riesgo incrementado de presentar recaídas. Por otra parte, el daño acumulado medido con MDI, se encontró como factor asociado a la presencia de recaída. Sin embargo, nuestros resultados son limitados por la naturaleza descriptiva y retrospectiva del análisis. La fortaleza, es que existen pocos estudios en correlacionar el daño acumulado con recaídas.

13) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan S, Christopher-Stine L, Polymyositis, Dermatomyositis, and Autoimmune Necrotizing Myopathy: Clinical Features. *Rheum Dis Clin N Am* 37 (2011) 143–158
2. Jones J, Wortmann R, Idiopathic inflammatory myopathies—a review. *Clin Rheumatol* (2015) 34:839–844.
3. Smoyer K, Amato A, Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: an administrative claims analysis. *Musculoskeletal Disorders* 2012, 13:103.
4. Dimachkie M, Barohn R, Inclusion Body Myositis. *Semin Neurol.* 2012 July ; 32(3): 237–245. doi:10.1055/s-0032-1329197.
5. Zong M, Lundberg I, Pathogenesis, classification and treatment of inflammatory myopathies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 297–306 (2011).
6. Dalakas M, Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med* 2015;372:1734-47.
7. Rothwell S, Cooper R, Lundberg I, Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–9.
8. Dimachkie M, Barohn R, Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Neurol Clin* 32 (2014) 595–628.
9. Tymms KE, Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. *J Rheumatol* 1985;12(6):1140–8.
10. Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 2011;63(11):3439–47.
11. Colafrancesco S. Inflammatory myopathies and overlap syndromes: Update on histological and serological profile *Best Practice & Research Clinical Rheumatology xxx* (2016) 1e16.
12. Iaccarino L, Ghirardello A. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *Journal of Autoimmunity* 48-49 (2014) 122e127.
13. Dimachkie M, Idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of Neuroimmunology* 231 (2011) 32–42.
14. Sultan S, Ioannou Y, Moss K, Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Jan;41(1):22-6.
15. Phillips BA1, Zilko P, Garlepp MJ. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 1998 Dec;21(12):1668-72
16. Sandeep K. Agarwal . Paul A. Monach Characterization of relapses in adult idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol* (2006) 25: 476–481

14) ANEXOS

Hoja de recolección de datos.

Nombre		NSS
Código		
1. Edad		años
2. Sexo		<input type="radio"/> 1. Hombre <input type="radio"/> 2. Mujer
3. Tiempo de diagnostico		años
4. Dermatomiositis		<input type="radio"/> 1. Presente <input type="radio"/> 2. Ausente
5. Polimiositis		<input type="radio"/> 1. Presente <input type="radio"/> 2. Ausente
6. Miositis con cuerpos de inclusión		<input type="radio"/> 1. Presente <input type="radio"/> 2. Ausente
7. Cáncer al diagnostico		<input type="radio"/> 1. Presente <input type="radio"/> 2. Ausente
8. Tiempo de retardo en el inicio del tratamiento		días
9. Tratamiento inicial		<input type="radio"/> 1. Dosis altas de prednisona <input type="radio"/> 2. Pulsos de metilprednisolona <input type="radio"/> 3. Inmunoglobulina IV
10. Ahorrador de esteroide inicial		<input type="radio"/> 1. Azatioprina <input type="radio"/> 2. Metotrexato <input type="radio"/> 3. Micofenolato <input type="radio"/> 4. Ciclosporina <input type="radio"/> 5. Tacrolimus <input type="radio"/> 6. Otro
11. Dosis de esteroide de mantenimiento		mg
12. Debilidad muscular inicial		<input type="radio"/> 1. Si <input type="radio"/> 2. No
13. MRC		<input type="radio"/> 0. No contracción <input type="radio"/> 1. Contracción que no desplaza articulación

		<ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Desplazamiento articular sobre plano ○ 3. Desplazamiento articular contra gravedad ○ 4. Movimiento contra resistencia ○ 5. Fuerza normal
14. Rash en DM inicial		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Si ○ 2. No
15. Disfagia inicial		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Si ○ 2. No
16. Disnea inicial		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Si ○ 2. No
17. Creatin fosfoquinasa (CK) inicial		mg/dl
18. ALT inicial		mg/dl
19. AST inicial		mg/dl
20. PCR inicial		mg/dl
21. Anti Jo		mg/dl
22. EMG y VCN		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Miopatía ○ 2. Miopatía + Neuropatía ○ 3. Normal
23. Biopsia muscular		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Si ○ 2. No
24. Patrón en la biopsia muscular		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Endomicial ○ 2. Perimicial ○ 3. Inespecífico
25. Recaída		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Si ○ 2. No
26. Recaída clínica		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Si ○ 2. No
27. Tipo de recaída clínica		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Debilidad muscular ○ 2. Cutánea en DM ○ 3. Debilidad muscular + disfagia
28. Recaída bioquímica		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Si ○ 2. No
29. Recaída en relación al tratamiento		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Fase de disminución de esteroides ○ 2. Fase de terapia de

		<p>mantenimiento estable</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 3. Cambio de ahorrador de esteroide ○ 4. fase de retiro de prednisona ○ 5. suspensión del tratamiento por el paciente.
30. Tratamiento de la recaída		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Prednisona dosis altas ○ 2. Pulsos de metilprednisolona ○ 3. Inmunoglobulina IV ○ 4. Cambio de ahorrador de esteroide ○ 5. Rituximab ○ 6. Abatacept
31. Tipo de ahorrador de esteroide empleado durante la recaída		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Azatioprina ○ 2. Metotrexato ○ 3. Micofenolato ○ 4. Ciclosporina ○ 5. Tacrolimus ○ 6. Otro
32. Respuesta al tratamiento de la recaída		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Si ○ 2. No

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado: Factores asociados a recaída en Miopatía Idiopática Inflamatoria en una cohorte mexicana de un centro de tercer nivel de atención. Que se llevara a cabo en el departamento de Reumatología (anotar el Servicio sitio de la investigación) del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI,

El propósito del estudio es **(anotar el objetivo o propósito del estudio)** Este estudio pretende Identificar qué factores pueden estar asociados a recaída o exacerbación de la enfermedad, comparando pacientes con y sin recaídas. Usted está siendo invitado porque se encuentra en tiene esta enfermedad. Al igual que Usted, _____ personas más, derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar **(anotar en qué consiste la participación del paciente)** toda la información se obtendrá del expediente y no se necesita participación activa del paciente, dado que no se tomaran muestras o se realizara alguna maniobra de intervención.

La evaluación clínica que realizaremos **(anotar las posibles molestias del procedimiento o participación en el estudio)**. No existe ningún riesgo.

El beneficio de su participación en este estudio es **(anotar el beneficio)**. Se investigara si hay factores asociados a recaída, y si los hay, ello permitirá vigilar más estrechamente a pacientes que tengan esos factores para la detección y tratamiento oportuno.

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.

Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo los resultados permitirán Obtener un conocimiento más profundo de la naturaleza de las recaídas de su enfermedad y si es que existen algunos factores asociados.

La información que nos proporcione para identificarlo(a) **(nombre, teléfono y dirección)**, al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial a través de un código con las iniciales de su nombre y apellidos y no se harán públicos datos personales, para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación **(anotar el teléfono en el que puede localizar al investigador)** tenga la amabilidad de marcar al tel 22 664 0947

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Declaración de Consentimiento

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1 Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

