



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

**REMISIÓN Y TASA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LAS MIOPATIAS INFLAMATORIAS
IDIOPATICAS: COHORTE RETROSPECTIVA**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

P R E S E N T A:
Dr. ALAIN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

ASESOR DE TESIS
DR. GABRIEL MEDRANO RAMÍREZ
MÉDICO DE BASE DE REUMATOLOGIA

DR. CONRADO GARCÍA GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA, UNAM

Ciudad de México, 07 de Agosto de 2019



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por ser mi aliciente y mi motivación para ser mejor cada día.

A mis maestros por orientarme y fomentar la curiosidad

A mis compañeros, por ser cómplices y amigos y estar en los momentos más difíciles.

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	4
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACIÓN.....	6
HIPÓTESIS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	7
OBJETIVOS	7
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS	16
ANEXOS.....	17

TÍTULO: REMISIÓN Y TASA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LAS MIOPATIAS INFLAMATORIAS IDIOPATICAS: COHORTE RETROSPECTIVA

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la inflamación crónica de las fibras musculares. A pesar de existir múltiples métodos de evaluación de actividad de la enfermedad existen pocos estudios que evalúen la remisión clínica por las escalas clinimétricas actuales, además las definiciones actuales de remisión de acuerdo a dichas escalas no se han evaluado fuera del contexto de ensayos clínicos controlados con fármacos biológicos.

Objetivos: Calcular la tasa de remisión total y parcial y sus factores predictivos.

Métodos: Estudio de cohorte de tipo retrospectivo que incluyó la revisión de expedientes de pacientes con el diagnóstico de MII del servicio de reumatología del Hospital General de México. Incluiremos variables sociodemográficas clínicas, de laboratorio y de tratamiento. El desenlace primario es la remisión clínica y el cálculo del porcentaje de mejoría total de parámetros clínicos de fuerza muscular por Medical Research Council (MRC), escalas de Likert y niveles de enzimas musculares.

Resultados: Se incluyeron datos de 84 pacientes, 79.7% mujeres, edad de 41 ± 13.17 años. El 77.4% tenían DM, 17.9% PM, 3.6% CADM y 1.2% MCI; El intervalo entre el inicio de los síntomas y la primera evaluación tuvo una mediana de 58.6 (RIQ 32 – 137) días. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar y de forma adicional, Rituximab en el 7.1%. El 71.43% de los pacientes alcanzó remisión con una mediana de tiempo de 19.4 (RIQ 11 – 38) meses. De los pacientes que alcanzaron remisión, se alcanzó remisión sostenida con el tratamiento inicial en el 78.3%.

Conclusiones: El tratamiento inicial escalonado con glucocorticoides e inmunosupresores de forma escalonada resulta en una alta proporción de sujetos que alcanzan remisión, sin embargo, muchos sujetos requieren tiempos prolongados de tratamiento con inmunosupresores para alcanzar dicho grado de respuesta.

Palabras clave: Miopatías inflamatorias Idiopáticas, Tratamiento, Remisión parcial, Remisión completa.

TÍTULO: REMISIÓN Y TASA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS: COHORTE RETROSPECTIVA

1. ANTECEDENTES

1. Introducción, epidemiología y manifestaciones clínicas.

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por la inflamación crónica de las fibras musculares estriadas en el que se incluyen la polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI). Clínicamente se manifiestan con debilidad muscular, elevación de enzimas musculares, pérdida de la funcionalidad y aumento en la mortalidad comparado con la población general. (1,2)

Se considera una enfermedad rara con una incidencia global de aproximadamente 2 – 10 casos por millón de personas por año. La incidencia varía de acuerdo a características demográficas. Sin embargo, se han descrito picos de presentación por edades para DM (5 – 14 años), PM (adultos de 45 – 64 años) y MCI (mayores de 50 años). Además, se piensa que las características y la frecuencia de ellas podría ser diferente de acuerdo a diferencias étnicas y geográficas. (3,4). Las poblaciones en Latinoamérica de origen mestizo al ser comparada con sujetos caucásicos se caracterizan por tener una mayor proporción de dermatomiositis (65% vs. 35%, $p < 0.001$) mayor positividad a anticuerpos anti Mi-2 en población adulta (30 vs. 7%, $p < 0.001$) y pediátrica (32 vs 4%, $p < 0.01$) (3). Las MII afectan principalmente los músculos y la piel, sin embargo, cursan con múltiples manifestaciones extramusculares. Los datos publicados en 2018 del registro EuroMyositis describió enfermedad pulmonar intersticial en el 30%, cardíaco en el 9%, gastrointestinal con disfagia en el 39%. Asociación con neoplasias en el 13%. Además, estas manifestaciones se acompañaron de diversos grados de discapacidad especialmente para neoplasias con mediana de HAQ-DI de 1.13 (IQR 0.63–1.63) vs 0.63 (IQR 0.13–1.38), $p < 0.001(4)$.

2. Tratamiento de las miopatías inflamatorias y desenlaces clínicos en estudios poblacionales.

Antes de la introducción del tratamiento con glucocorticoides (GC) en los años 1960s, un tercio de los pacientes con MII cursaban con discapacidad irreversible, aproximadamente un tercio moría por causa de la enfermedad y el tercio restante lograba algún grado de mejoría en algunos casos con secuelas graves (2). Se han logrado notables mejorías en el manejo de los pacientes desde la introducción de los GC y otros fármacos anti inflamatorios como el metotrexate (MTX), ciclosporina, ciclofosfamida, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y fármacos biológicos en el tratamiento de algunos grupos de pacientes. (5)

3. Definiciones de remisión

Existen múltiples métodos de evaluación de actividad de la enfermedad validadas en población adulta y pediátrica. El myositis intention to treat index (MITAX) y myositis disease activity assessment visual analogue scales

(MYOACT) se consideran complementarias. Las escalas del Manual Muscle Testing 8 (MMT8) y Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) han sido validadas y combinadas mostrando adecuada validez de constructo y buena consistencia interna (α de Chronbach's = 0.94). El concepto de remisión se evalúa de forma clínica y se define como mejoría en la fuerza muscular con normalización de las enzimas musculares y suspensión del tratamiento por lo menos durante 6 meses. Sin embargo, ninguna de las definiciones existentes ha sido utilizadas para medir la actividad de la enfermedad fuera del contexto de ensayos clínicos controlados. La propuesta realizada por el American College of Rheumatology(ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) en 2016 propone diversos puntos de corte para porcentajes de cambio en mediciones clínicas y bioquímicas y estableció un consenso para respuesta clínica mínima, moderada y mayor en adultos con polimiositis y dermatomiositis. Sin embargo, a la fecha no existen punto de corte específicos para definir remisión clínica por las escalas clinimétricas actuales y las definiciones actuales de remisión no se han evaluado fuera del contexto de ensayos clínicos controlados con fármacos biológicos. (6–10)

4. Posibles predictores de remisión clínica.

Existen pocos estudios que investiguen variables predictoras de tratamiento en MII, un estudio realizado en pacientes con miopatías tratados con Rituximab, reveló que algunos predictores biológicos de mejoría son algunos marcadores como: niveles de interferón 1 inducible, las respuestas Th1, Th2, Th17 y auto anticuerpos relacionados con las MII, como los anticuerpos anti sintetasas, anti Mi, anti-Factor 1y intermediario de transcripción (anti-TIF1y) fueron los predictores de mejoría en pacientes con MII refractarios a Rituximab.(11)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las miopatías inflamatorias son un grupo de enfermedades heterogéneas de etiología desconocida y con curso clínico variable. A pesar de existir diversas definiciones de remisión clínica descritas en ensayos clínicos en pacientes con MII. A pesar de avances recientes en la caracterización de las manifestaciones clínicas y el perfil de auto anticuerpos en diversas poblaciones, hasta la fecha se desconoce la tasa de remisión clínica total y parcial en pacientes provenientes de escenarios clínicos reales con tratamiento convencional. No existen estudios que exploren los factores predictivos para alcanzar remisión clínica en este último grupo de pacientes.

3. JUSTIFICACIÓN

Identificar la tasa de remisión total y parcial, así como los factores asociados a las mismas permitirían el desarrollo de planes de tratamiento personalizados de acuerdo a la probabilidad de presentar remisión clínica. Aumentar la información disponible en este tema permitiría mejorar las estrategias de tratamiento y la optimización de los recursos disponibles en la atención de pacientes con MII.

4. HIPÓTESIS

1. Hipótesis nula

H0: En los pacientes con MII la presencia de factores de riesgo específicos relacionados con la enfermedad y el tratamiento, la tasa de remisión durante el seguimiento no se modifica.

2. Hipótesis alterna

H1: En los pacientes con MII la presencia de factores de riesgo específicos relacionados con la enfermedad y el tratamiento, la tasa de remisión durante el seguimiento es diferente.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

5.1.1. Estimar la tasa de remisión total

5.1.2. Estimar la tasa de remisión parcial en pacientes con MII

5.2. Objetivos específicos

5.2.1. Identificar factores asociados a la presencia de remisión.

5.2.1.1. Relacionados con la enfermedad

5.2.1.2. Relacionados con el tratamiento.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio de cohorte de tipo retrospectivo que incluye la revisión de expedientes.

6.2. Población

Pacientes con el diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática (dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión), de la clínica de miopatías inflamatorias del servicio de reumatología del Hospital General de México.

Tamaño de la muestra

Realizamos cálculos de tamaño de muestra para un análisis de sobrevivencia por la prueba de Mantel-Cox (STATA SE 11.0)

Parámetros introducidos:

Alpha = 0.05 (a una cola)

h1 = 0.50

h2 = 0.35

h2-h1 = -0.15

power = 0.90

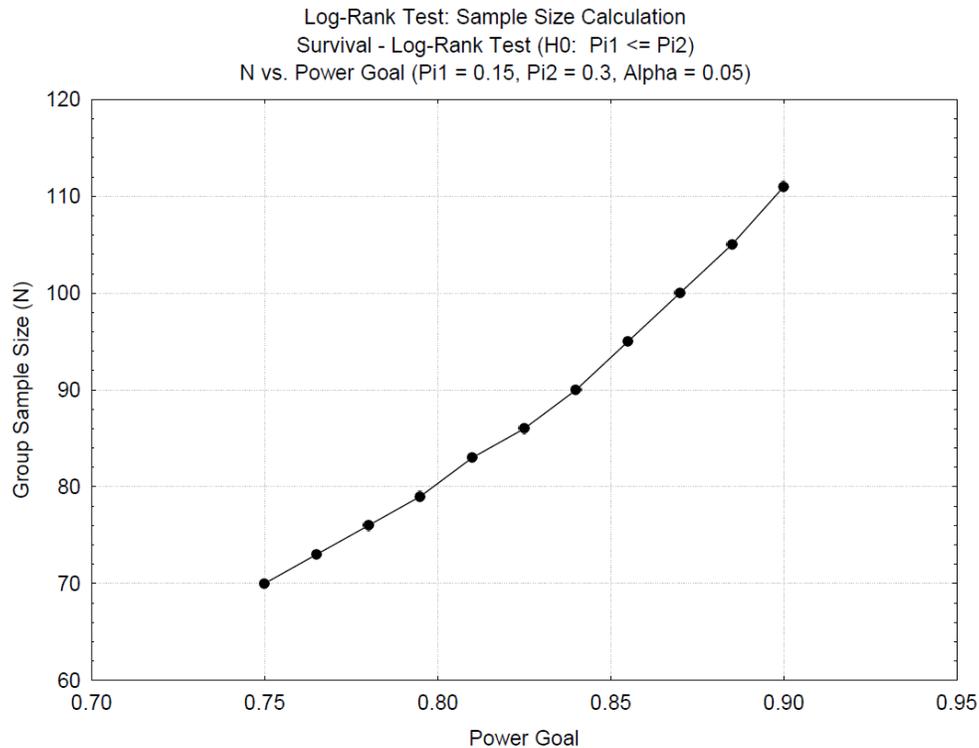
p1 = 0.50

Tamaños de muestra estimados:

$n_1 = 41$

$n_2 = 41$

$N = 82$



Para una un poder de 90, se requieren al menos $N = 82$ con una $p = 0.05$ a una cola.

6.3. Criterios de inclusión

6.3.1. Expedientes en donde el paciente tenga al menos un año de seguimiento

6.4. Criterios de exclusión

6.4.1. Expedientes que solo tengan una visita

6.4.2. Expedientes en donde no se especifique el tratamiento

6.5. Definición de las variables

Independientes: Variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio evaluadas durante la primera visita que serán evaluadas para estimar su capacidad para predecir los desenlaces.

Dependientes: desenlaces primarios y compuestos (cualquiera de los siguientes) de mejoría de niveles de enzimas musculares, escalas de fuerza y cambios en el tratamiento. Las variables desenlace son de tipo dicotómico nominal con posibles valores: Si (1) No (0)

6.6. Métodos

Se revisaron los expedientes de la clínica de miopatías inflamatorias del Hospital General de México, se capturaron los datos en una hoja prediseñada para este proyecto, se incluyeron variables demográficas (como edad, sexo, lugar de nacimiento y lugar de residencia, toxicomanías, comorbilidades, aspectos específicos del diagnóstico de estudio como tipo de miopatía inflamatoria, tiempo de inició, caracterización de esta en base a manifestaciones clínicas, evaluación de la fuerza muscular en base a la MRC (Medical Research Council), escalas de Likert, y evaluación de los exámenes de laboratorio generales y en específico enzimas musculares así como perfil de autoanticuerpos de miositis, se obtuvieron datos clínicos para evaluar mejoría, en base a manifestaciones clínicas, evaluación de la fuerza muscular y enzimas musculares. Se registrará tratamiento empleado y su ajuste en el tiempo. Evaluaremos remisión completa y remisión parcial. Así como los datos de la última visita.

6.7. Análisis estadístico

Se realizará un análisis descriptivo con medidas de tendencia central, Chi 2 o prueba exacta de Fisher para proporciones. Numéricas con t de Student, o U de Mann Whitney. Modelo de regresión de Cox para el análisis de sobrevivencia. La incidencia será calculada mediante el cociente entre el número de pacientes con el evento desenlace entre el número de pacientes sin el evento desenlace multiplicado por 100, expresado como una tasa de incidencia acumulada por pacientes-mes para la presencia de remisión y recaídas.

La tasa de incidencia se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Incidencia Rate} = \frac{\text{Total number of new cases of a specific disease during a given time period}}{\text{Total population at risk during the same time period}} \times 100^n$$

Consideramos significancia estadística con una $p < 0.05$. La paquetería estadística STATA SE 11.0.

7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

La participación en este estudio implica revisión de expedientes, los pacientes no serán evaluados clínicamente. No existe un beneficio clínico directo en los pacientes al analizar el comportamiento de la enfermedad, sin embargo, resultados positivos implicarán adoptar formas terapéuticas que repercutan favorablemente en el desenlace clínico de los pacientes con esta enfermedad.

8. RESULTADOS

Se incluyeron datos de 84 pacientes, 79.7% mujeres, edad de 41 \pm 13.17 años.

El 77.4% tenían DM, 17.9% PM, 3.6% CADM y 1.2% MCI; El intervalo entre el inicio de los síntomas y la primera evaluación tuvo una mediana de 58.6 (RIQ 32 – 137) días. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar y de forma adicional, Rituximab en el 7.1%.

Procedencia	n	%
Ciudad de México	32	38.1
Estado de México	29	34.5
Oaxaca	5	6.0
Michoacán	4	4.8
Veracruz	4	4.8
Hidalgo	3	3.6
Chiapas	1	1.2
Guanajuato	1	1.2
Guerrero	1	1.2
Puebla	1	1.2
Querétaro	1	1.2
San Luis Potosí	1	1.2
Tlaxcala	1	1.2

Síntomas	n	%
Debilidad muscular	80	95.0
Disfagia	37	44.0
Lesiones cutáneas	30	35.7
Mialgias	28	33.3
Artralgias/artritis	23	27.4
Disnea	15	17.9
Raynaud	10	11.9
Pérdida de peso	9	10.7
Otros	6	7.2

Exploración física	n	%
Debilidad proximal	80	95.0
Debilidad Simétrica	79	94.0
Signo de Gowers	2	2.4
Eritema heliotropo	48	57.1
Signo/pápulas de Gottron	44	52.4
Signo de Gottron	8	9.5
V del Escote	42	50.0
Holster	12	14.3

Signo del Chal	34	40.5
Artritis	16	19.0
Raynaud	8	9.5
Calcinosis	3	3.6
Manos de mecánico	3	3.6
Úlceras cutáneas	2	2.4
Eritrodermia	2	2.4

Anticuerpos específicos de miopatías	n	%
Anti Mi-2 beta	12	27
Anti sintetasa	8	18.16
Anti Jo-1	5	11.36
Anti PL-7	1	2.27
Anti PL-12	1	2.27
Anti OJ	1	2.27
Anti SRP	4	9.09
Anti MDA5	4	9.09
Anti SAE	1	2.27
Anti TIF 1γ	2	4.55

Anticuerpos asociados a miopatías	n	%
Anticuerpos antinucleares (IFI)	24	51.06
Anti Ro/Ro52	4	9.09
Anti RNP	1	2.27
Anti-PM/Scl-100	1	2.27
Anti Scl70	1	2.27
Anti SU	1	2.27

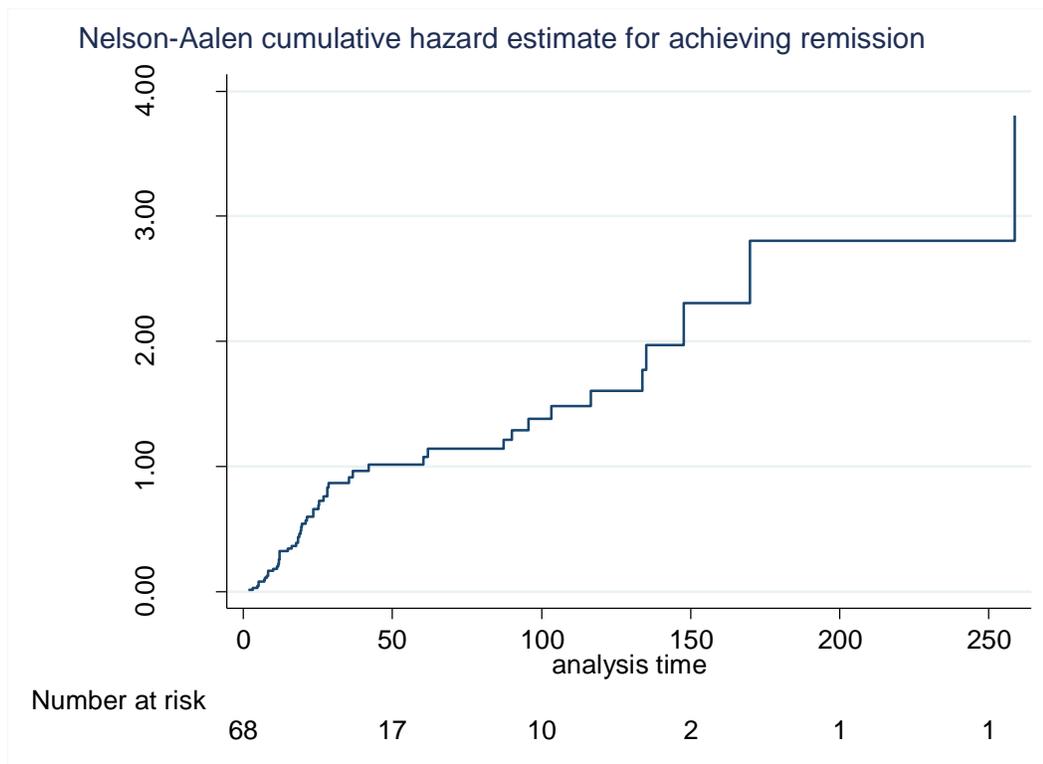
Para el análisis de remisión se excluyeron los pacientes con CADM. El 71.43% de los pacientes alcanzó remisión con una mediana de tiempo de 19.4 (RIQ 11 – 38) meses. De los pacientes que alcanzaron remisión, se alcanzó remisión sostenida con el tratamiento inicial en el 78.3%. El tratamiento utilizado para alcanzar remisión incluyó el uso de metotrexate en 72.7%, azatioprina en 48%, Ciclosporina A en el 3%, y tratamiento combinado en el 51.1 o monoterapia en el 48.5%

Variable*	No remisión (n=25)		Remisión (n=59)		p
Tabaquismo, n (%)	3	(16.7)	5	(11.4)	0.57
Escolaridad, mediana (RIQ)	9	(6 -12)	9	(6 – 10)	0.14
Edad al diagnóstico, años	39.00	(13.40)	39.54	(13.19)	0.86
Intervalo días – diagnóstico	349	(443)	820	(1577)	0.14

Leucocitos, cel. /mm ³	7.78	(2.85)	7.61	(3.23)	0.83
Neutrófilos, cel./mm ³	5.48	(2.47)	5.49	(2.92)	0.98
Linfocitos, cel./mm ³	1.47	(.65)	1.75	(1.22)	0.31
Plaquetas, cel./mm ³	267	(124)	281	(91)	0.59
Hemoglobina, g/dL	14.41	(1.57)	13.57	(1.55)	0.03
VSG mm/hr	26.28	(15.49)	27.44	(18.23)	0.81
AST, UI/dL	187.15	(233.21)	264.81	(319.82)	0.30
ALT, UI/dL	166.75	(198.67)	204.05	(251.39)	0.53
DHL, UI/dL	759	(573)	944	(895)	0.38
Creatinina fosfoquinasa total, UI/dL	4616	(6777)	4753	(6410)	0.93
CPK MB, UI/dL	558.43	(531.11)	294.92	(462.07)	0.34
Mioglobina, UI/dL	1015.33	(1451.58)	1034.89	(1593.38)	0.98
Proteína C reactiva, mg/dL	7.86	(11.49)	19.90	(26.16)	0.18
MSA (+), n (%)	6	(50.0)	21	(65.6)	0.34
MAA (+), n (%)	2	(16.7)	4	(12.5)	0.72
Cualquier AA (+), n (%)	7	(58.3)	23	(71.9)	0.39

***Se presentan datos como media (DE) a menos que se especifique lo contrario**

Abreviaturas: MSA: Anticuerpos específicos para miopatías, MAA: anticuerpos asociados a miopatías, AA: autoanticuerpos



9. DISCUSIÓN

Presentamos un estudio observacional de respuesta al tratamiento en miopatías inflamatorias idiopáticas que analiza de forma longitudinal la remisión clínica y la tasa de recaídas en una cohorte de casos incidentes de MII en un centro de referencia en México. Las características demográficas y clínicas observadas son concordantes con las manifestaciones descritas en mestizos, con predominio de dermatomiositis sobre otras formas de MII, adicionalmente, la serología tiene un predominio importante en la positividad de anti Mi-2, dichas características han sido descritas previamente. (3)

Con respecto a la respuesta al tratamiento, observamos una alta tasa de remisión parcial y remisión sostenida en pacientes con MII. Es el primer estudio realizado con este enfoque en México. El tratamiento agresivo fue capaz de inducir remisión en la mayoría de los pacientes. Un estudio similar realizado en pacientes pediátricos demostró que la terapia agresiva fue uno de los factores relacionados con la mejor tasa de respuesta, posiblemente con mayor relevancia que las características clínicas al ingreso de los pacientes, en este estudio los pacientes con DM juvenil recibieron un tratamiento inicial con dosis altas de glucocorticoides y metotrexate. Si los pacientes no alcanzaban mejoría de la fuerza muscular o en niveles de enzimas musculares se agregaban inmunosupresores adicionales al tratamiento. El desenlace primario fue el tiempo para alcanzar remisión y los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento agresivo podría ser clave para alcanzar remisión sostenida con mínimas secuelas y pocos efectos adversos relacionados con los inmunosupresores. (12)

Con respecto a las características clínicas con capacidad predictiva para remisión, en nuestro estudio no encontramos características relacionadas con variables demográficas, clínicas o de laboratorio, posiblemente se explique por el sesgo en la selección de los pacientes, variables confusoras no analizadas, como la falta de apego, características clínicas no identificadas o datos incompletos. Aunque no existen estudios que hayan identificado una características o grupos de estas que tengan capacidad predictiva para remisión clínica, algunos estudios han sugerido que en algunas poblaciones como es el caso de los pacientes pediátricos, el sexo femenino, ausencia de signo de Gowers y la fotosensibilidad, sin embargo, el análisis multivariado no encontró Hazard Ratio significativos. Por otro lado, tampoco los niveles de enzimas musculares ni otras manifestaciones clínicas fueron predictivas para los desenlaces. (13) Otro estudio realizado en pacientes tratados con Rituximab sugiere que a pesar de que la presencia de autoanticuerpos no se asoció a una mejor tasa de respuesta, si hubo efectos favorables como menor dosis de glucocorticoides durante el seguimiento (14) por otro lado otro trabajo que investigó predictores de remisión en MII refractarias que recibieron tratamiento con Rituximab reveló que la tasa de respuesta con este tipo de terapia biológica fue menor en pacientes más jóvenes y pacientes con disfagia como presentación inicial y no hubo asociación con la positividad de autoanticuerpos. (15) Finalmente un estudio reciente realizado en

pacientes con dermatomiositis que evaluó actividad cutánea encontró que únicamente 38% de los pacientes alcanzó remisión de las manifestaciones cutáneas, encontrando que la DM asociada a malignidad (OR, 14.46; 95% CI, 2.18-96.07; P = .01), el tratamiento con mofetil micofenolato (OR, 6.00; 95% CI, 1.66-21.78; P = .01) se asoció a mayor probabilidad de remisión, por otro lado, los pacientes con positividad para anticuerpos anti MDA5, tuvieron menor tasa de respuesta. (16). Dado lo anterior, se evidencia que las MII al ser enfermedades heterogéneas con características clínicas diversas de acuerdo a las poblaciones analizadas, muy pocas manifestaciones clínicas al ingreso son predictivas para la tasa de respuesta al tratamiento y la remisión, aunque algunas características clínicas, demográficas y los autoanticuerpos podrían ser capaces de identificar diferencias en el curso clínico de la enfermedad.

Las limitaciones de nuestro estudio están relacionadas con la naturaleza retrospectiva del mismo, dado que es un estudio observacional, los pacientes son responsables de costear los estudios diagnósticos y el tratamiento, por lo que los datos perdidos podrían estar asociados a las limitaciones del grupo socioeconómico del cual provienen. Finalmente, estudios posteriores podrían mejorar la clasificación de características clínicas predictivas para remisión y recaídas, algunas técnicas promisorias para dicho propósito podrían ser los puntajes obtenidos por los nuevos criterios de clasificación como puntaje pronóstico, o el análisis por agrupaciones o “clusters” que ha permitido identificar grupos fenotípicos con manifestaciones clínicas y serología homogénea en pacientes con MII y otras enfermedades reumáticas.

10. CONCLUSIONES

El tratamiento inicial escalonado con glucocorticoides en dosis altas e inmunosupresores en dosis medias a altas de forma escalonada resulta en una alta proporción de sujetos que alcanzan remisión, sin embargo, muchos sujetos requieren tiempos prolongados de tratamiento con inmunosupresores para alcanzar dicho grado de respuesta. No se identificaron características predictivas para la frecuencia de remisión.

11. REFERENCIAS

1. Clarke AE, Bloch DA, Medsger TA, Oddis C V, Uni-versity S. POLYMYOSITIS/DERMATOMYOSITIS. ARTHRITIS Rheum. 1995 [cited 2018 Mar 25];38(9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.1780380907>
2. Dobloug GC, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:40–7.
3. Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, O'Hanlon TP, Jara LJ, Samayoa EA, et al. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: Ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1885–93.
4. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Pyndt Diederichsen L, Schmidt J, et al. Clinical and epidemiological research The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis* 2018;77:30–9.
5. Moghadam-Kia S, Oddis C V., Aggarwal R. Modern Therapies for Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIMs): Role of Biologics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:81–7.
6. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Adult Dermatomyositis and Polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheu. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:898–910.
7. Oddis C V., Rider LG, Reed AM, Ruperto N, Brunner HI, Koneru B, et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2607–15
8. Campanilho-Marques R, Almeida B, Deakin C, Arnold K, Gallot N, de Iorio M, et al. Comparison of the Utility and Validity of Three Scoring Tools to Measure Skin Involvement in Patients With Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Care Res* 2016;68:1514–21.
9. Varnier GC, Rosina S, Ferrari C, Pistorio A, Consolaro A, Bovis F, et al. Development and testing of a hybrid measure of muscle strength in juvenile dermatomyositis for use in routine care. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;70:1312-1319.
10. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR, Hanna MG, Lundberg IE, et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology*.2004;43:49–54
11. Reed AM, Crowson CS, Hein M, de Padilla CL, Olazagasti JM, Aggarwal R, et al. Biologic predictors of

clinical improvement in rituximab-treated refractory myositis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:257.

12. 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; 60:1825–30
13. Sun C, Lee J-H, Yang Y-H, Yu H-H, Wang L-C, Lin Y-T, et al. Juvenile dermatomyositis: a 20-year retrospective analysis of treatment and clinical outcomes. *Pediatr Neonatol*. 2015;56:31–9.
14. Leclair V, Galindo-Feria AS, Dastmalchi M, Holmqvist M, Lundberg IE. Efficacy and safety of rituximab in anti-synthetase antibody positive and negative subjects with idiopathic inflammatory myopathy: a registry-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1214–20.
15. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, et al. Predictors of Clinical Improvement in Rituximab-Treated Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:740–9.
16. Wolstencroft PW, Chung L, Li S, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. Factors Associated With Clinical Remission of Skin Disease in Dermatomyositis. *JAMA dermatology* 2018;154:44–51.

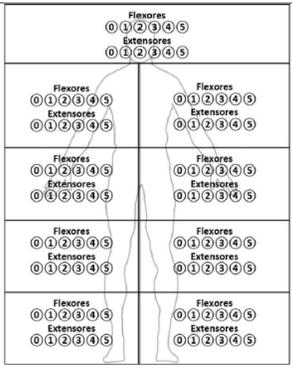
12. ANEXOS

1. Hoja de recolección de datos

Folio: _____ Remisión y tasa de respuesta al tratamiento en miopatías inflamatorias idiopáticas _____

Nombre: _____ ECU: _____ Teléfono: _____
 Fecha de nacimiento ____/____/____ Ocupación: Empleado [] hogar [] otro: _____
 Años/nivel de escolaridad: _____ Procedencia CDMX [] Otro: _____
 Diagnóstico de ingreso: Polimiositis [] Dermatomiositis [] [Cuerpos de inclusión [] Otros: _____
 Tabaquismo no [] previo [] actual [] suspendido hace ____ años con consumo de ____ cigarrillos/día por ____ años
 Alcoholismo [Si] [No] [Previo]: Heredofamiliares: Miopatía[No][Si] Autoinmunes[No][Si] Otros: _____
 TA: ____/____ mmHg FC ____ Talla: ____ m Peso: ____ kg

Fecha de inicio de síntomas	dd/mm/yyyy	Primera hospitalización	dd/mm/yyyy	Causa:
Fecha de visita filtro	dd/mm/yyyy	Otras hospitalizaciones, fecha y causa.		
Fecha remisión	dd/mm/yyyy			
Fecha recaída 1	dd/mm/yyyy			
Fecha última visita	dd/mm/yyyy			

Síntomas	Inicial	En el seguimiento	Tratamiento inicial Filtro/V1		Fuerza muscular inicial			
Debilidad proximal	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Metotrexate	[No] [Si] _____ mg/sem				
Gowers	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Antimaláricos	[No] [Si] _____ mg/día				
Fotosensibilidad	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Azatioprina	[No] [Si] _____ mg/día				
Mialgias	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Prednisona	[No] [Si] _____ mg/día				
Artritis	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Término dd/mm/yyyy					
Raynaud	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Notas(toxicidades)					
Disfagia	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Otros					
Disnea	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Otros gastrointestinales (especificar):	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Medicamentos	Fechas				
Pérdida de peso ____ Kg en ____ años	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Sangrado de tubo digestivo	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Calcinosis	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Otros síntomas relevantes	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Hallazgos exploración			Comorbilidades					
V del escote	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Neuropatía	[no] [si] dd/mm/yyyy				
Signo de chal	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Diabetes	[no] [si] dd/mm/yyyy				
Gottron	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Hipertensión	[no] [si] dd/mm/yyyy				
Sorbell	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Cushing	[no] [si] dd/mm/yyyy				
Holster	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Poiquilodermia	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Ulceras cutáneas	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Cardiopatía	[no] [si] dd/mm/yyyy				
Entrodermia	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Falla renal	[no] [si] dd/mm/yyyy				
Calcinosis	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Cáncer	[no] [si] dd/mm/yyyy				
Artritis	[Si] [no]	dd/mm/yyyy	Otros	[no] [si] dd/mm/yyyy				
Raynaud	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Manos de mecánico	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Paniculitis	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Eritema heliotropo	[Si] [no]	dd/mm/yyyy						
Otros:	dd/mm/yyyy		Notas					
	dd/mm/yyyy							

Anticuerpos				Estudios complementarios		Estudios en sangre iniciales (o primeros tomados)			
Anti MI 2	[] [+]	U1snRNP	[] [+]	[]	EMG	Leucos	Album	Anemia	dd/mm/yyyy
PMScl100	[] [+]	Anti Ro	[] [+]	[]	[] Biopsia	Neutros#	CPK	Linfopenia	dd/mm/yyyy
PMScl75	[] [+]	Anti La	[] [+]	[]		Linfos#	CPKMB	Otros resultados	
Anti SRP	[] [+]	Anti Jo1	[] [+]	[]		Plaqu	Myog		
Anti PL7	[] [+]	Anti KS	[] [+]	[]		Hb	Aldolasa		
Anti PL12	[] [+]	Anti Ku	[] [+]	[]		VSG	Troponina		
Anti EJ	[] [+]	Anti Zo	[] [+]	[]		Glucosa	PCR		
Anti OJ	[] [+]	Anti Ha	[] [+]	[]		Urea	HDL		
Anti Ro52	[] [+]	A-HMGCR	[] [+]	[]		Creatinina	LDL		
TIF1 gamma	[] [+]	Anti 5NT1A	[] [+]	[]		Ácido úrico	Colesterol		
Anti Th/To	[] [+]	Anti MDA5	[] [+]	[]		ALT (TGO)	Triglicéridos		
Anti NXP2	[] [+]	Anti SAE	[] [+]	[]	AST (TGP)				
DNA Dc		FR			DHL				
Anti Sm		C3			FA				
Anti Scl70		C4							
ANA	titulos	Patrón							

ANEXOS: CARTAS DE COMITÉ DE BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN



SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LKÉAGA

Of. No. CR/2018/241

Ciudad de México a 10 de septiembre de 2018

DR. GABRIEL MEDRANO RAMÍREZ
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
P r e s e n t e .

Hacemos de su conocimiento que el Comité de Investigación de Protocolos Retrospectivos, **aprobó** la última versión de su protocolo Titulado **REMISIÓN Y TASA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LAS MIOPATIAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS: COHORTE RETROSPECTIVA**, en la sesión que se llevó a cabo el día 6 de septiembre de 2018 del presente año.

Sin más por el momento, le envió un cordial saludo.

"A la Vanguardia al Cuidado de la Vida"

A T E N T A M E N T E



DRA. MARÍA DEL CARMEN CEDILLO PÉREZ
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
DE PROTOCOLOS RETROSPECTIVOS

MCCP/GMM*ngg

Alcose

SALUD
SERVICIOS

Of. No. DI/424/2018

Ciudad de México a 13 de septiembre de 2018

DR. GABRIEL MEDRANO RAMIREZ
SERVICIO DE REUMATOLOGIA
P r e s e n t e .

Con el presente hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: **REMISIÓN Y TASA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LAS MIOPATIAS INFLAMATORIAS IDIOPATICAS: COHORTE RETROSPECTIVA**, con clave de registro **DIR/18/404-A/3/078**, fue presentado al COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DE PROTOCOLOS RETROSPECTIVOS, quien dictamino la **APROBACIÓN**. Por lo tanto puede dar inicio a su investigación.

Sin más por el momento, le envió un cordial saludo.

"A la Vanguardia al Cuidado de la Vida"

A T E N T A M E N T E



DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN

SAIA/GMM*ngg