



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIOPATÍA  
INFLAMATORIA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

**PRESENTA:**

JOSÉ LUIS AMAYA ESTRADA

**ASESOR DE TESIS:**

DRA LILIA ANDRADE ORTEGA

NÚMERO DE REGISTRO

258.2020



CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE DEL 2020



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.

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIOPATÍA  
INFLAMATORIA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”**

NÚMERO DE REGISTRO: 258.2020

---

**DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ**

SUBDIRECTOR ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 NOVIEMBRE” ISSSTE

---

**DR. PAUL MONDRAGON CONTRERAS**

JEFE DE INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 NOVIEMBRE” ISSSTE

---

**DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA  
CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ISSSTE

---

**DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA**

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA  
ASESOR DE TESIS  
CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ISSSTE

---

**DR. JOSÉ LUIS AMAYA ESTRADA**

MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA  
AUTOR DE TESIS



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIOPATÍA  
INFLAMATORIA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.**

**NÚMERO DE REGISTRO: 258.2020**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**JOSÉ LUIS AMAYA ESTRADA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA LILIA ANDRADE ORTEGA**

**CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DEL 2020**

## ÍNDICE

Resumen	2
Abreviaturas	3
Introducción	4
Antecedentes	5
Planteamiento del problema	8
Justificación	9
Hipótesis	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Metodología	11
Técnicas y procedimientos a emplear	15
Procesamiento y análisis estadístico	17
Aspectos éticos	17
Consideraciones de bioseguridad	17
Recursos	18
Resultados	19
Discusión	31
Conclusión	34
Bibliografía	35

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las miopatías inflamatorias son un grupo de enfermedades crónicas caracterizadas por inflamación muscular, debilidades y algunas de ellas con diversas manifestaciones extramusculares. El grado de afección clínica es variable entre los distintos subtipos de enfermedades, sin embargo, el tratamiento para ellas se basa en distintas líneas de tratamiento, siendo el primero de ellos el uso de esteroide, el segundo el uso de inmunosupresores (metotrexato y azatioprina) y el tercero la combinación de inmunosupresores que no sean metotrexato y azatioprina, y en algunos casos el uso de biológicos. La respuesta a tratamiento, no se había definido objetivamente, hasta hace algunos años, por lo que, el grupo IMACS ha propuesto criterios de remisión de enfermedad; usando criterios clínicos y de laboratorio. Sin embargo, con esta definición de remisión de enfermedad, se evaluará la respuesta a las distintas líneas de tratamiento en estas enfermedades.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, de una cohorte de pacientes con miopatía inflamatoria evaluando la respuesta clínica a tratamiento en las distintas líneas de tratamiento en el Centro Médico Nacional "20 de noviembre" ISSSTE.

**Resultados:** La respuesta clínica general de los pacientes a 24 meses de seguimiento fue del 63.73 %, siendo del 56 % en el grupo de esteroides, del 65.17 % en el grupo de inmunosupresores y esteroides, así como del 71.25 % en el grupo de tratamiento biológico. El 50.85 % se mantiene bajo el mismo tratamiento durante los 24 meses de seguimiento, mientras que 18.64 % se logró disminuir la intensidad de tratamiento, en 11.86 % la suspensión del tratamiento; y en el 22.03 % se requirió aumentar la intensidad de tratamiento.

**Conclusiones:** El porcentaje de respuesta clínica observada en nuestros pacientes logra una respuesta clínica mayor definida por el grupo IMACS, en el 63.73%, siendo mayor con el uso de tratamiento biológico en 71.25 %, seguido del 65.17 % en el grupo de inmunosupresores y esteroides; obteniendo una respuesta moderada en el grupo de esteroides.

## **ABREVIATURAS**

ACR: Colegio Americano de Reumatología

EULAR: Liga Europea contra el reumatismo

IMACS: Grupo de estudio internacional de miositis clínico y de asesoría MMT8: Manual de procedimiento de evaluación muscular

MDAAT: Herramienta de evaluación de actividad de la miositis

PM: Polimiositis

DM: Dermatomiositis

DMJ: Dermatomiositis juvenil

MCI: Miopatía por cuerpos de inclusión

MNIM: Miopatía necrozante inmunomediada

ALT: alanin aminotransferasa

AST: aspartato aminotransferasa

RMI: resonancia magnética

PRINTO: Organización de protocolos internacional de Reumatología Pediátrica

## I. INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias pertenecen a un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas, caracterizadas por la inflamación y debilidad muscular, principalmente de los músculos proximales. Son enfermedades raras, la incidencia anual reportada entre los años 1947 a 1990 era cerca de 0.4 a 1.0 por cada 100,000 casos usando los criterios de Bohan y Peter. Recientemente en Estados Unidos se ha reportado una incidencia y una prevalencia en dermatomiositis de 1.4 y 5.8 casos por 100,000 respectivamente; con una afección predominante por el sexo femenino; siendo la única con 2 picos de incidencia, antes de la segunda década y en la quinta década de la vida. Por otra parte, la polimiositis presenta una incidencia y prevalencia de 3.8 y 9.7 por 100,000 habitantes, respectivamente.(1)

Dentro del grupo de las miopatías inflamatorias se incluyen la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM), la miopatía por cuerpos de inclusión (MCI), la miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), dermatomiositis juvenil (DMJ) y los síndromes de sobreposición. Cada una de estas entidades se presentan con distintas características clínicas, que como su nombre lo indica, la afección muscular es la principal manifestación, sin embargo, también llegan a presentar manifestaciones pulmonares, cutáneas, articulares, gastrointestinales y cardíacas. Siendo estas manifestaciones extramusculares las que han tomado gran importancia en los últimos años, ya que confieren un pronóstico distinto a estos pacientes, siendo necesaria su reclasificación, no solo para identificar y distinguir pacientes con miopatía, sino que, para identificar el espectro clínico de nuestros pacientes, como es el caso del síndrome antisintetasa o la miopatía amiopática.

El tratamiento de estas enfermedades busca mejorar la fuerza muscular, así como estabilizar la enfermedad. Muchos tratamientos han mostrado ser de utilidad para su manejo, sobre todo en polimiositis y dermatomiositis. Pero hay que resaltar varios puntos importantes que norman la intensidad del tratamiento inicial; puesto que son las complicaciones extramusculares las que ponen en riesgo la vida de los pacientes, como puede ser debilidad severa (cuadruplejía), enfermedad pulmonar intersticial, miocarditis, falla respiratoria, disfagia severa; siendo importante en este caso el uso urgente de bolos de esteroide por un período de 3 días consecutivos, buscando el control rápido de la enfermedad, posteriormente su descenso paulatino con el paso de los meses. Hay algunas corrientes de médicos que incluso llegan a usar la inmunoglobulina humana de manera temprana con el uso combinado de esteroides.(2)



## II. ANTECEDENTES

Anteriormente en 1975 los doctores Anthony Bohan y James B. Peter, fueron los pioneros en realizar los criterios de clasificación de las miopatías inflamatorias; dividiéndolas en 5 grupos: polimiositis idiopática, dermatomiositis idiopática, DM/PM asociada a neoplasia, DM juvenil, PM asociada a vasculitis y PM/DM asociada a enfermedad de la colágena o vascular. Con el paso de los años, el esclarecimiento parcial de la etiopatogenia, el descubrimiento de nuevos anticuerpos asociados y específicos de las miopatías, la descripción de subtipos clínicos ha provocado que la comunidad científica se replanté y modifique estos criterios. En la búsqueda de un mejor entendimiento molecular, así como una búsqueda de un mejor manejo y sobre todo la obtención de mejores resultados clínicos.(3)

La identificación de anticuerpos específicos de miositis en el año de 1991 hizo que el Dr. Love propusiera una nueva clasificación con sus manifestaciones clínicas particulares entre cada uno de estos anticuerpos; otorgando una asociación y pronóstico a cada uno de ellos. El Dr. Targoff y su equipo, en su intento por mejorar la especificidad de los criterios, adicionó el uso de método de imagen, la resonancia magnética.

Los criterios de clasificación actuales, desarrollados en el año 2017, toman en cuenta la presencia o no de biopsia muscular, la edad del paciente, el inicio de los síntomas del paciente, la debilidad muscular objetiva, así como la localización y afección muscular predominante, manifestaciones cutáneas, dismotilidad esofágica o presencia de disfagia, presencia de anticuerpos Jo1 y la elevación de otras enzimas musculares [creatinincinasa, deshidrogenasa láctica, alanin aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)]. (4). Estos nuevos criterios confieren una sensibilidad de 87% y especificidad de 82% si se utiliza sin biopsia; y una sensibilidad de 93% y especificidad de 88% con el uso de biopsia.(3)

Aunque cabe destacar que, en estos criterios a pesar del conocimiento de distintos tipos de anticuerpos específicos, únicamente se considera el anticuerpo anti Jo1 dentro de los criterios, así como, excluir el uso de la resonancia magnética (RMI) para su análisis por la baja realización y el acceso a la realización del estudio en la población estudiada. En nuevos estudios se ha demostrado que el uso de la RMI permite la evaluación de inflamación muscular en términos de extensión y localización, evaluación de la atrofia muscular, reemplazo graso como un reflejo de daño de la enfermedad, sin dejar de lado, que estos hallazgos no son específicos de la miopatía inflamatoria idiopática, pues pueden encontrarse en traumatismos, mionecrosis, infecciones, rabdomiólisis y miopatías no inflamatorias. Además, la accesibilidad a este tipo de estudio se encuentra limitada en las distintas instituciones de salud.(5)

De igual forma, la utilización de kits de anticuerpos no se encuentra disponible en todas las regiones geográficas; cuentan con una baja sensibilidad para miopatía inflamatoria, alcanzado como máximo un 60 a 70%; por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico.(6)

El seguimiento clínico de estas enfermedades se ha tratado de estandarizar con un conjunto básico de mediciones propuesto por el grupo internacional de estudio clínico y asesoramiento internacional de miositis (IMACS por sus siglas en ingles); dentro de las cuales se incluyen la evaluación manual de la fuerza muscular (MMT8), la medición de enzimas musculares (creatinfosfoquinasa, transaminasas ALT y AST, deshidrogenasa

láctica y aldolasa), la evaluación extramuscular mediante la herramienta de evaluación de la actividad de la miositis (MDAAT, por sus siglas en inglés).(7)

El tratamiento inicial de estos pacientes, suele ser el uso de esteroides, así como el uso de inmunosupresores, principalmente metotrexato o azatioprina; sin embargo, en distintos reportes hasta el 40%, fallan al tratamiento. A partir del año 2016, los criterios de respuesta a tratamiento desarrollados inicialmente por el grupo IMACS y PRINTO, fueron aceptados por el ACR/EULAR, proponiendo una herramienta que permite clasificar la respuesta clínica en mínima, moderada y mayor, dependiendo del porcentaje de mejoría.(8)

En los criterios de ACR/EULAR 2016 de respuesta clínica, se utiliza un conjunto de mediciones las cuales incluyen la actividad global del paciente, la actividad global del médico, fuerza muscular (MMT8), función física (HAQ o CHAQ), enzimas musculares y la evaluación extramuscular (MDAAT). Donde se calcula el cambio en el porcentaje de mejoría de estas mediciones; dando un total de 100 por ciento. Se considera mejoría mínima al cambio entre 20 y 39 %, moderada al cambio entre 40 y 59 %, y mayor al cambio mayor al 60 %.

También se ha encontrado que el uso de biomarcadores, como son la medición de autoanticuerpos, y algunas citocinas ayudan a guiar la respuesta de tratamiento en la depleción de células B, sobre todo en pacientes con miositis refractaria.

El tratamiento de estas enfermedades busca mejorar la fuerza muscular o en su defecto evitar la progresión de pérdida de fuerza muscular, así como estabilizar la enfermedad. Es importante tomar en cuenta la presencia de manifestaciones extramusculares, que confieren un mayor riesgo, así como ponen en riesgo la vida de los pacientes; siendo estos pacientes los que requieren un tratamiento más agresivo; como puede ser debilidad severa (cuadruplejía), enfermedad pulmonar intersticial, miocarditis, falla respiratoria, disfagia severa; siendo en este caso importante el uso urgente de bolos de esteroide por un período de 3 días consecutivos, buscando el control rápido de la enfermedad, posteriormente su descenso paulatino con el paso de los meses. Hay algunas corrientes de médicos que incluso llegan a usar la inmunoglobulina humana de manera temprana con el uso combinado de esteroides.(2)

Actualmente, se considera que el tratamiento inicial son los esteroides, ya que reducen la movilidad y mejoran fuerza y funcionalidad en un período de alrededor de 3 a 6 meses de uso.(9) Recuperando la fuerza muscular o estabilizándose en 4 a 6 meses, con un mínimo de dosis de esteroide oral, necesario para mantener en una respuesta adecuada a la enfermedad.

El tratamiento adicional con inmunosupresores ya sea metotrexato o azatioprina, se recomienda cuando no hay mejoría tras 4 a 6 meses de dosis altas de esteroide, así como cuando hayan sido descartadas otras enfermedades diferenciales. (10)

Dentro de estas opciones, el metotrexato ha mostrado ser el de mayor eficacia, siendo del 88% en pacientes con dermatomiositis y polimiositis, incluyendo aquellos refractarios al uso de esteroides. La azatioprina también ha mostrado buenos resultados y mejor tolerancia en comparación con el metotrexato, pero su efecto tardío influye en dejarla como segunda opción. El uso de inmunosupresores puede usarse como monoterapia, o con el uso combinado con esteroides. (11)(12)

El tratamiento combinado de inmunosupresores o incluso tratamiento biológico, está indicado en pacientes con falla a tratamiento; la revisión de la eficacia de su uso es limitada, pues la realización de ensayos clínicos es escasa y su uso se basa en consensos pequeños, así como experiencias individuales de los médicos. Usualmente, su uso se basa exclusivamente en afecciones que ponen en riesgo la vida del paciente. Siendo la ciclofosfamida de los medicamentos más usados en este apartado, así como clorambucilo, ciclosporina, tacrolimus y mofetil micofenolato. La ciclofosfamida ha sido de los más estudiados, siendo indicada en pacientes con vasculitis, neumonitis intersticial e involucro de la musculatura respiratoria.(13)(14)

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los distintos tratamientos para las miopatías inflamatorias se han ido describiendo con el paso de los años, con la experiencia de los distintos grupos de estudio, tanto ACR como EULAR; sin embargo, la eficacia de estos tratamientos no ha sido evaluada comparativamente cara a cara, y los pocos estudios existentes no cuentan con un orden metodológico estricto.

Existe evidencia de la mejoría clínica de estos pacientes con el uso de estas terapias, de manera subjetiva, pero las definiciones objetivas descritas recientemente por el grupo IMACS, no se han usado en todos los estudios en donde se evaluaron estos tratamientos. El presente trabajo busca describir la respuesta a las distintas opciones de tratamiento, con las definiciones del grupo IMACS, para poder comparar cada una de ellas, y conocer si alguna de ellas ofrece una mayor mejoría para este tipo de enfermedades.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre al ser un centro de referencia, acude un buen número de pacientes con estas enfermedades, teniendo una cohorte de pacientes de los distintos grupos de miopatías desde hace más de 15 años. En la experiencia diaria de la consulta, podemos observar que muchos de los pacientes se encuentran estables y con buena evolución clínica de su enfermedad.

La reciente descripción, así como la estandarización en la clinimetría y las definiciones de remisión de la enfermedad, permiten evaluar de forma objetiva la enfermedad y con ello la calidad de atención a los pacientes con estas enfermedades. El uso de estas herramientas permite establecer las respuestas a los tratamientos.

La viabilidad de este estudio fue factible, al no requerir mayor realización de estudios, incluso permitiendo la evaluación del paciente en el historial médico que se cuenta con cada una de las consultas.

Además de determinar si alguna opción terapéutica ofrece una mayor eficacia en la remisión de la enfermedad, y poder detectar si las distintas modalidades de tratamiento tienen la misma eficacia en los distintos grupos de la enfermedad.

Así como estandarizar la evaluación de estos pacientes, con el fin de poder evaluar de forma objetiva la respuesta terapéutica y con ello la calidad del servicio médico ofrecido a nuestros pacientes.

## **V. HIPÓTESIS**

Existe diferencia en la eficacia de remisión de la enfermedad dependiendo de la línea de tratamiento en los pacientes con miopatía inflamatoria.

## **VI. OBJETIVO GENERAL**

Describir la respuesta a tratamiento en la cohorte de pacientes con miopatía inflamatoria del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con las distintas opciones terapéuticas.

## **VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir respuesta en manifestaciones musculares y extramusculares en los pacientes con miopatía inflamatoria a los 6, 12, 18 y 24 meses.
- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes que requirieron los distintos tipos de tratamiento
- Describir si el uso de terapia biológica permite la reducción del tratamiento concomitante de la enfermedad (esteroide, inmunosupresores).
- Describir la presencia de eventos adversos e infecciones con el uso concomitante de inmunosupresores y esteroides

## VIII. METODOLOGÍA

Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con miopatía inflamatoria del Centro Médico 20 de Noviembre, ISSSTE. Siendo la población de estudio los pacientes de la consulta externa de reumatología con diagnóstico de miopatía inflamatoria, quienes fueron evaluados en un período de seguimiento de 24 meses. Se seleccionaron todos aquellos pacientes con diagnóstico de dermatomiositis, polimiositis, dermatomiositis juvenil, miopatía necrozante, síndrome antisintetasa, síndrome de sobreposición, miopatía asociada a cáncer; con base en los criterios definidos por Bohan y Peter y los criterios de ACR/EULAR 2017. Se excluyeron aquellos pacientes que contaban con diagnóstico de miositis asociadas a medicamentos o tóxicas; y se eliminaron aquellos pacientes que no contaban con los datos completos en el expediente electrónico.

### Descripción operacional de las variables

Variable	Tipo	Definición	Valores o escala de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Años
Género	Cualitativa, nominal, dicotómica	Género al que pertenece el sujeto	0: mujer 1: hombre
Edad de diagnóstico	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Años
Diagnóstico	Cualitativa nominal politémica	Polimiositis, dermatomiositis, síndrome antisintetasa, dermatomiositis juvenil, miopatía necrozante.	0: Dermatomiositis 1: Polimiositis 2: Dermatomiositis juvenil 3: Miopatía necrotizante 4: Miopatía asociada a cáncer 5: Miopatía por cuerpos de inclusión 6: Sx. Antisintetasa 7: Dermatomiositis amiopática
Anticuerpos	Cualitativa, nominal politémica	Presencia de anticuerpos específicos y no específicos de miositis	0: ninguno 1: Anti Jo-1 2: Anti Mi-2

			3: Anti SRP 4: Anti Ku 5: Anti TIF-g 6: Anti PL-7 7: Anti PmScl 8: Anti Ro
Biopsia muscular	Cualitativa, ordinal	Hallazgos histopatológicos: infiltrado linfocitario, endomisial y perimisial.	0: No disponible 1: Dermatomiositis 2: Polimiositis 3: Miopatía necrotizante
Electromiografía	Cualitativa, nominal politómica	Presencia de alteraciones electromiográficas compatibles con miopatía inflamatoria	0: No disponible 1: Presente 2: Ausente
Resonancia magnética	Cualitativa, nominal politómica	Presencia de alteraciones por imagen compatibles con miopatía inflamatoria	0: No disponible 1: Presente 2: Ausente
Inmunosupresor	Cualitativa, nominal, politómica	Sustancia química que produce inmunosupresión del sistema inmunitario	0: ninguno 1: Metotrexato 2: Azatioprina 3: Ácido micofenólico 4: Ciclosporina 5: Ciclofosfamida 6: Inmunoglobulina 7: Rituximab
Esteroides	Cuantitativa continua	Consumo de esteroide en mg al día equivalente a prednisona	Mg/día
MMT-8	Cualitativa ordinal	Valorada con la escala MMT-8	Puntuación de 0-40
Alanin aminotransferasa	Cuantitativa continua	Niveles de alanin aminotransferasa séricos	Mg/dL



Aspartato aminotransferasa	Cuantitativa continua	Niveles de aspartato aminotransferasa séricos	Mg/dL
Aldolasa	Cuantitativa continua	Niveles de aldolasa séricos	Mg/dL
Creatinfosfocinasa	Cuantitativa continua	Niveles de creatinfosfocinasa séricos	Mg/dL
Deshidrogenasa láctica	Cuantitativa continua	Niveles de deshidrogenasa láctica séricos	Mg/dL
Manifestaciones extramusculares	Cualitativa, nominal, politómica	Exhibición de síntomas no asociados a debilidad muscular	0: Ninguno 1: Signo de Gottron 2: Eritema malar 3: Poiquiodermia 4: Heliotropo 5: Hiperqueratosis 6: Artritis 7: Fiebre 8: Disfagia 9: Disfonía 10: Úlcera cutáneas 11: Fenómeno de Raynaud 12: Lipodistrofía 13: Calcinosis 14: Alteraciones en capilaroscopia 15: Enfermedad pulmonar intersticial
Manifestación constitucional	Cualitativa, nominal, politómica		0: Ausente 1: Pirexia 2: Pérdida de peso 3: Fatiga, letargia o malestar general
Manifestación cutánea	Cualitativa, nominal, politómica		0: Ausente

			<p>1: Ulceración cutáneas</p> <p>2: Eritroderma</p> <p>3: Paniculitis</p> <p>4: Rash eritematoso</p> <p>5: Rash Heliotropo</p> <p>6: Pápulas o signo Gottron</p> <p>7: Cambios capilares periungueales</p> <p>8: Alopecia</p> <p>9: Manos de mecánico</p>
Manifestación esquelética	Cualitativa, nominal, politómica		<p>0: Ausentes</p> <p>1: Artritis</p> <p>2: Artralgia</p>
Manifestación gastrointestinal	Cualitativa, nominal, politómica		<p>0: Ausente</p> <p>1: Disfagia</p> <p>2: Dolor abdominal asociado con actividad de miositis</p>
Manifestación pulmonar	Cualitativa, nominal, politómica		<p>0: Ausente</p> <p>1: Debilidad músculos respiratorios sin enfermedad intersticial</p> <p>2: Fibrosis pulmonar reversible</p> <p>3: Disfonía</p>
Manifestación cardíaca	Cualitativa, nominal, politómica		<p>0: Ausente</p> <p>1: Pericarditis</p> <p>2: Miocarditis</p> <p>3: Arritmia</p>

			4: Taquicardia sinusal
--	--	--	---------------------------

## IX. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR

El estudio se realizó en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con pacientes de la consulta externa de reumatología. Se seleccionaron a todos aquellos pacientes con diagnóstico de dermatomiositis, polimiositis, dermatomiositis juvenil, miopatía necrotizante, síndrome antisintetasa, miopatía necrotizante, síndrome de sobreposición y miopatía asociada a cáncer, respecto a los criterios definidos por Bohan y Peter y ACR/EULAR 2017, valorados en la consulta de reumatología.

Se obtuvo la información directamente del expediente. Se excluyeron aquellos pacientes que contaban con el diagnóstico de miositis asociadas a medicamentos. Se recolectaron los siguientes datos del expediente:

### *Medición de la Fuerza*

La evaluación de la fuerza se realizó mediante la realización de la prueba de fuerza muscular (MMT-8; por sus siglas en inglés Manual Muscle Testing 8), la cual fue evaluada durante las consultas por parte de médico reumatólogo; teniendo un puntaje máximo de 40 puntos.

### *HAQ-DI*

La evaluación de la capacidad funcional del paciente se evaluó con la herramienta HAQ-DI, evaluándose tanto inicialmente como de forma subsecuente en cada una de las evaluaciones subsecuentes, teniendo una calificación en escala ordinal con valores de 0 a 3.

### *Actividad global de médico y de paciente*

Se obtuvo de los registros en el expediente electrónico, donde se obtiene un valor de 0 a 10 en escala de Likert, para obtener la percepción global de la actividad de la enfermedad tanto del paciente como del médico, siendo 0 “no actividad en absoluto” y el 10 “enfermedad extremadamente activa”.

### *Enzimas musculares*

Además, se tomó en cuenta la elevación de por lo menos 1 enzima muscular (alanin aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, aldolasa, creatinfosfocinasa, lactato deshidrogenasa) por encima de 1.3 veces su valor normal; así como, se tomó el valor más alto de esta como la enzima basal y de seguimiento.

### *Evaluación de manifestaciones extramusculares*

Para la evaluación de las manifestaciones extramusculares, se usó el score de actividad de enfermedad extramuscular, que evalúa los siguientes sistemas de afección: constitucional,

cutánea, esquelética, gastrointestinal, pulmonar y cardíaca, basándonos en la herramienta MDAAT; calificándose de acuerdo con una escala de Likert de 0-4, en sus 26 ítems.

Se determinaron las características basales del paciente en la fecha de diagnóstico, así como la línea de tratamiento, y la razón de su administración. Posteriormente se llevó el registro de los parámetros a analizar (fuerza, HAQ-DI, actividad global del médico, actividad global del paciente, enzimas musculares y manifestaciones extramusculares) en los meses de evaluación subsecuente 6, 12, 18 y 24 meses. Y se introdujeron estos datos en la calculadora web de criterios de respuesta clínica ACR/EULAR 2016 ([https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/response\\_criteria/adult.html](https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/response_criteria/adult.html)), para obtener el puntaje de mejoría.

## **X. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos fueron obtenidos directamente de los expedientes electrónicos e ingresados en una base de datos en programa Excel de Microsoft versión 16.34 para MAC. Para la estadística descriptiva de las variables numéricas, se utilizó el cálculo de mediana, media y desviaciones estándar. Para las variables categóricas se calcularon frecuencias y porcentajes; siendo analizados con el programa estadístico software de analítica predictiva IBM-SPSS versión 23 para MAC y el software PRISM-8 versión para MAC para la realización de gráficas.

## **XI. ASPECTOS ÉTICOS**

En este proyecto no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los individuos que participaron en el estudio; los cuales solo se emplearon con seguridad de que no se identificara el sujeto y se mantuvo la confidencialidad de la información.

Enmarcado con la previa autorización y aceptación de las autoridades del protocolo de investigación y registrado en la Universidad Nacional Autónoma de México. Se solicitó la respectiva autorización al departamento de investigación para obtener un número de registro y posteriormente con los directivos del hospital, así como al personal de archivo clínico para tener acceso a la información de los pacientes.

Durante el desarrollo de la investigación se actuó en base a los principios que manda la bioética; la información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente fue mantenida en estricta confidencialidad por el grupo de investigadores, adicionalmente la ficha de recolección de datos no incluye el nombre de los pacientes. Los participantes en el estudio no fueron sometidos a ningún riesgo conocido debido a la naturaleza del presente estudio. Los resultados, conclusiones y recomendaciones fueron socializados a las partes interesadas.

## **XII. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

No se manipularon residuos biológicos, la información se obtuvo de la revisión de expedientes clínicos.

### **XIII. RECURSOS**

Los recursos humanos con los que se cuentan son el investigador principal en la recolección de la información. El investigador principal y los investigadores asociados en el análisis y procesamiento de la información.

Dra. Lilia Andrade Ortega: Asesora de tesis

Dr. José Luis Amaya Estrada: Recolección de datos, análisis de datos y escritura del proyecto.

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos: Autorización de tesis

Los recursos materiales únicamente son: 1 computadora, 1 memoria USB, escritorio, consultorio médico y expedientes clínicos de los pacientes.

#### **XIV. RESULTADOS**

A la consulta de reumatología acude un total de 62 pacientes con el diagnóstico de miopatía inflamatoria, de los cuales se realizó el seguimiento de 59 de ellos, ya que los 3 restantes no contaban con la información en el expediente electrónico, ni impreso y ya no acuden a la consulta. De la misma forma, 3 de ellos no contaban con un seguimiento de 24 meses, por lo que no se tomaron en cuenta para el análisis del objetivo primario, pero si se tomaron en cuenta hasta el mes de seguimiento con el que contaban.

##### *Características demográficas*

La media de edad fue de 52 años, siendo cerca del 73% de los pacientes del género femenino, el nivel educativo predominante fue nivel licenciatura en un 35.6%, y preparatoria en 30.5 %. El estado civil que predominó en los pacientes fue casado en un 66.1%.

##### *Características clínicas*

El índice de masa corporal de nuestros pacientes fue de 24.16 kg/m<sup>2</sup>, que traduce peso normal, siendo los 64 kg la media de peso y 1.56 m la media de altura. Del total de pacientes el 16.9 % presentan antecedente de tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica presentándose en un 20.3 % y 23.7 % respectivamente. La distribución de los subtipos de miopatías inflamatorias fueron las siguientes: dermatomiositis 37.3 %, polimiositis 27.1 %, dermatomiositis juvenil 15.3 %, miopatía asociada a cáncer 8.5%, síndrome antisintetasa en un 5.1 %, miopatía necrotizante 3.4 % y tanto miopatías por cuerpos de inclusión, como dermatomiositis amiofibrilar en un 1.7 %. La edad de diagnóstico promedio fue a los 41.07 años, con una evolución media de 136.47 meses.

De estos pacientes 62.7% contaban con estudio electromiográfico con alteración miofibrilar, así como 11 de ellos con biopsia de piel compatible con datos de dermatomiositis, resonancia magnética con cambios sugestivos de la enfermedad en 18.6 %.

La fuerza muscular evaluada por MMT8 inicial fue de 31.47, con un predominio en la afección de extremidades inferiores en 71.2 % y superiores en 67.8 %. El HAQ inicial fue de 1.35. Y dentro de los parámetros de laboratorio los niveles de enzimas musculares fueron las siguientes: CK de 3188.61 mg/dL, ALT 127.72 mg/dL, AST de 129.98 mg/dL, DHL 552.08 mg/dL.

##### *Características del tratamiento*

La distribución en las distintas modalidades de tratamiento fue de la siguiente manera, con esteroides únicamente el 16.94 %, el uso de inmunosupresor (Metotrexato o Azatioprina) y esteroides en 77.96 % y el uso de tratamiento biológico, inmunoglobulina o combinación de inmunosupresores en 5.08 %. Del total de pacientes, 7 pacientes recibieron pulsos de esteroide y aquellos que iniciaron manejo con esteroide vía oral la dosis media usada fue de 29.76 mg/día. Dentro del grupo de miopatías asociadas a cáncer, 3 pacientes contaban con diagnóstico de cáncer de mama y 2 con cáncer gastrointestinal. También se

encontró la presencia de comorbilidades como fue hipotiroidismo en 5 pacientes, depresión en 1 paciente y tuberculosis meníngea en 1 paciente.



<b>Tabla 1. Características demográficas (n= 59)</b>		
Variable	Media	Desv. Estándar/Porcentaje
Edad (años)	52.44	± 18.25
Femenino (n, %)	43	72.9 %
Educación (n, %)		
Primaria	4	6.8 %
Secundaria	11	18.6 %
Preparatoria	18	30.5 %
Licenciatura	21	35.6 %
Posgrado	5	8.5 %
Estado Civil (n, %)		
Soltero	15	25.4 %
Casado	39	66.1 %
Divorciado	1	1.7 %
Viudo	4	6.8 %
Peso (kg)	64.10	± 13.81
Talla (m)	1.56	± 0.09
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.16	± 4.92
Tabaquismo (%)	10	16.9 %
Diabetes Mellitus (n, %)	12	20.3 %
Hipertensión arterial (n, %)	14	23.7 %
Diagnóstico (n, %)		
Dermatomiositis	22	37.3 %
Polimiositis	16	27.1 %
Dermatomiositis juvenil	9	15.3 %
Miopatía necrotizante	2	3.4 %
Miopatía asociada a cáncer	5	8.5 %
Cuerpos de inclusión	1	1.7 %
Síndrome antisintetasa	3	5.1 %
Dermatomiositis amiopática	1	1.7 %
Biopsia de piel (n, %)	11	18.6 %
Resonancia magnética (n, %)	11	18.6 %
Electromiografía (n, %)	37	62.7 %
Ecocardiograma (n, %)	2	3.4 %
Edad de diagnóstico (años)	41.07	± 16.88
Tiempo de evolución (meses)	136.47	± 90.45
Dosis esteroide (mg/ día)	29.76	± 21.96
MMT8 inicial	31.47	± 7.43
Afección superior inicial	40	67.8 %
Afección inferior inicial	42	71.2 %
HAQ inicial	1.35	± 1.02
CK inicial (mg/dL)	3188.61	± 5105.30
ALT inicial (mg/dL)	127.72	± 131.57
AST inicial (mg/dL)	129.98	± 147.40
DHL inicial (mg/dL)	552.08	± 390.89
Tratamiento inicial (n, %)		
Primera línea	10	16.94%
Segunda línea	46	77.96%
Tercera línea	3	5.08%
Tratamiento final (24 meses)		
Primera línea	5	8.47 %
Segunda línea	33	55.93 %
Tercera línea	10	16.94 %
Ningún tratamiento	7	11.86 %
Perdió seguimiento	4	6.77 %

A nuestros 53 pacientes los dividimos según el tipo de tratamiento con el que iniciaron, distribuyéndose de la siguiente manera: 10 pacientes que iniciaron tratamiento con esteroide, 46 pacientes en tratamiento con 1 inmunosupresor y esteroide; y 3 pacientes con uso de combinación de inmunosupresores y/o biológico, así como uso de gammaglobulina.

<b>Tabla 2. Características por grupos de tratamiento basales</b>			
	Esteroides n=10	Inmunosupresores n= 46	Inm. + Biológicos n=3
Edad (años)	58.90 ±14.03	50.91 ±19.06	54.33 ±18.58
Femenino (n, %)	9 (90 %)	32 (69.57 %)	2 (66.66 %)
Peso (kg)	64.82 ±10.10	63.43 ± 14.52	72.17 ±14.97
Talla (m)	1.56 ±0.07	1.56 ±0.10	1.61 ±0.13
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.57 ±3.28	25.96 ±5.34	27.52 ±3.13
Tabaquismo	0	9 (19.57 %)	1 (33.33 %)
Diabetes Mellitus (n, %)	2 (20 %)	10 (21.74 %)	0
Hipertensión arterial (n, %)	2 (20 %)	12 (26.09 %)	0
Diagnóstico (n, %)			
Dermatomiositis	5 (50 %)	16 (34.78 %)	1 (33.33 %)
Polimiositis	2 (20 %)	14 (30.43 %)	0
Dermatomiositis juvenil	0	9 (19.56 %)	1 (33.33 %)
Miopatía necrotizante	1 (10 %)	0	0
Miopatía asociada a cáncer	2 (20 %)	3 (6.52 %)	0
Cuerpos de inclusión	0	1 (2.17 %)	0
Síndrome antisintetasa	0	2 (4.35 %)	1 (33.33 %)
Dermatomiositis amiopática	0	1 (2.17 %)	0
Edad de diagnóstico (años)	47.8 ±14.02	39.35 ±17.65	45.00 ±7.55
Tiempo de evolución (meses)	133.2 ±91.12	138.78 ±89.11	112.00 ±142.15
Dosis esteroide (mg/ día)	28.25 ±22.55	29.32 ±19.91	41.67 ±50.58
MMT8 inicial	33.1 ±6.87	30.76 ±7.58	37 ± 5.20
Act. Global física médico	4.5 ±2.27	4.80 ±2.44	5.33 ±2.08
Act. Global física paciente	4.3 ±2.31	5.04 ±2.63	5.33 ±2.08
HAQ	1.22 ±1.15	1.41 ±0.98	0.83 ±1.44
CK (mg/dL)	3097.89 ±6681.84	3402.49 ±4941.43	252.67 ±147.33
ALT (mg/dL)	132.30 ±90.20	133.00 ±141.84	33.33 ±10.79
AST (mg/dL)	133.2 ±154.81	136.07 ±149.98	28.00 ±7.00
DHL(mg/dL)	571.5 ±385.84	566.04 ±407.16	305.50 ±106.77

A lo largo del seguimiento el cambio entre los distintos tipos de tratamiento ocurrió de la siguiente manera: el 50.85 % permaneció en mismo tratamiento a lo largo de los 24 meses de tratamiento, 22.03% aumentaron la intensidad de tratamiento, 11.86 % disminuyeron la intensidad de tratamiento, 6.78 % aumentaron para luego disminuir la intensidad de tratamiento, 1.69 % disminuyeron para luego aumentar la intensidad de tratamiento y 6.78 % no contaron con los 24 meses de seguimiento.

<b>Tabla 3. Permanencia en tratamientos</b>		
Permanecieron en mismo tratamiento	30	(50.85 %)
Aumentaron intensidad de tratamiento	13	(22.03 %)
Disminuyeron intensidad de tratamiento	7	(11.86 %)
Aumentaron y luego disminuyeron	4	(6.78 %)
Disminuyeron y luego aumentaron	1	(1.69 %)
Perdieron seguimiento	4	(6.78 %)

En la tabla 4 se puede observar como cambiaron los tratamientos a lo largo de los meses de seguimiento.

<b>Tabla 4. Permanencia en grupos de tratamiento en el tiempo</b>					
	Inicial	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Esteroides	10	8	5	8	5
Inmunosupresor	46	43	40	32	33
Combinación tratamiento	3	7	11	10	10
Sin tratamiento	0	1	3	6	7
Perdió seguimiento	0	0	0	3	4

Y en la tabla 5, se pueden observar la distribución de los medicamentos durante el seguimiento, siendo predominante el uso de Metotrexato, seguido por azatioprina.

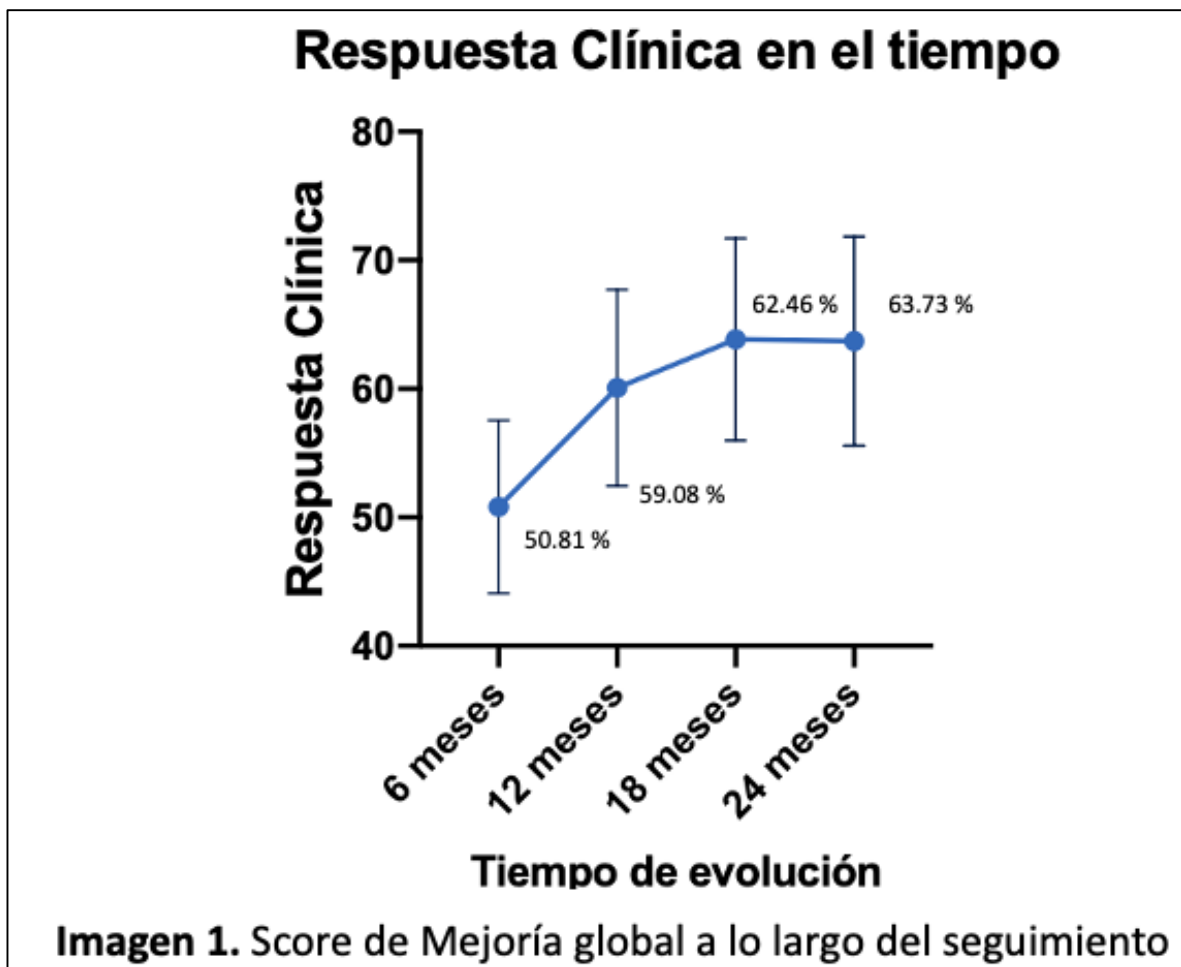
<b>Tabla 5. Distribución de Medicamentos</b>				
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
<b>1 Inmunosupresor</b>				
Metotrexato	22	20	23	20
Azatioprina	15	16	16	14
Micofenolato	1	0	1	0
Ciclofosfamida	1	1	0	0
<b>Combinación de 2 inmunosupresores</b>				
Metotrexato + Micofenolato	2	2	0	0
Metotrexato + Hidroxicloroquina	1	0	0	0
Metotrexato + tacrolimus	0	2	0	0
Metotrexato + ciclosporina	0	0	2	3
<b>Biológico + inmunosupresor</b>				
Anti-CD 20+ Metotrexato	2	0	2	2
Anti CD20 + Leflunomida	1	1	1	1
Anti CD20 + Azatioprina	0	1	1	1
Anti CD20 + Micofenolato	0	0	1	1
Anti CD20 + Metotrexato + ciclosporina	0	0	0	1
Anti CD20 + Metotrexato + Micofenolato	0	1	0	0
<b>Inmunoglobulina</b>				
IVIG	0	1	0	0
IVIG + MTX	2	2	3	1
IVIG + Azatioprina	0	1	0	0

Las causas extramusculares de aumento en la intensidad en el tratamiento fueron 30.77 % disfagia, 23.07 % enfermedad pulmonar intersticial, 23.07 % poliartritis, 7.69 % disfonía y 7.69 % dolor abdominal. Mientras que 11 pacientes presentaron aumento de la actividad muscular a lo largo del seguimiento, siendo en 5 pacientes la única manifestación por la que se incrementó la intensidad de tratamiento.

### Respuesta clínica a tratamiento

Se utilizó la herramienta provista por el grupo IMACS en la página de internet ([https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/response\\_criteria/adult.html](https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/response_criteria/adult.html)), donde se ingresan los datos de cada paciente, obteniendo el resultado de respuesta clínica por medio de esta calculadora.

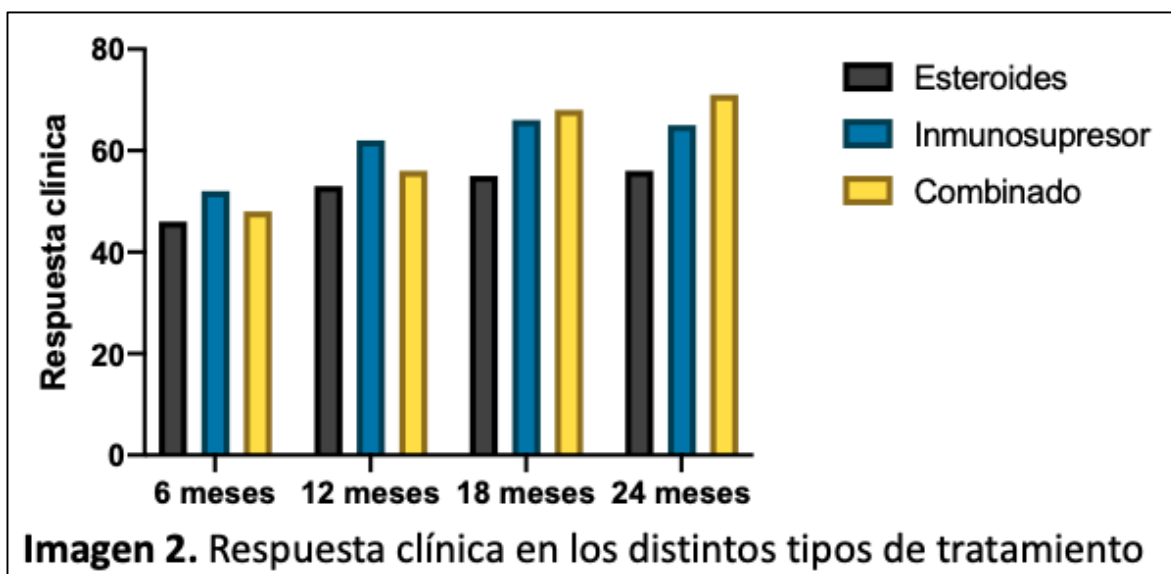
La respuesta clínica en conjunto de los pacientes a los 24 meses fue de 63.73 %, y como podemos observar en la imagen 1, el porcentaje de respuesta fue en ascenso a lo largo del seguimiento, siendo del 50.81 % a los 6 meses, de 59.08 % a los 12 meses y del 62.46 % a los 18 meses.



La respuesta clínica en los distintos grupos de tratamiento fue de la siguiente manera, 56 % en pacientes con uso de esteroides, 65.17 % en pacientes que se encuentran en

tratamiento con inmunosupresor y del 71.25% en pacientes con combinación de tratamiento a los 24 meses.

Utilizando los criterios de estratificación de la respuesta clínica obtenemos que los pacientes que alcanzaron la respuesta mínima fueron 11 pacientes, respuesta moderada en 15 pacientes y respuesta mayor en 30 pacientes a los 24 meses de tratamiento. (Ver Imagen 2, Tabla 6 y 7)

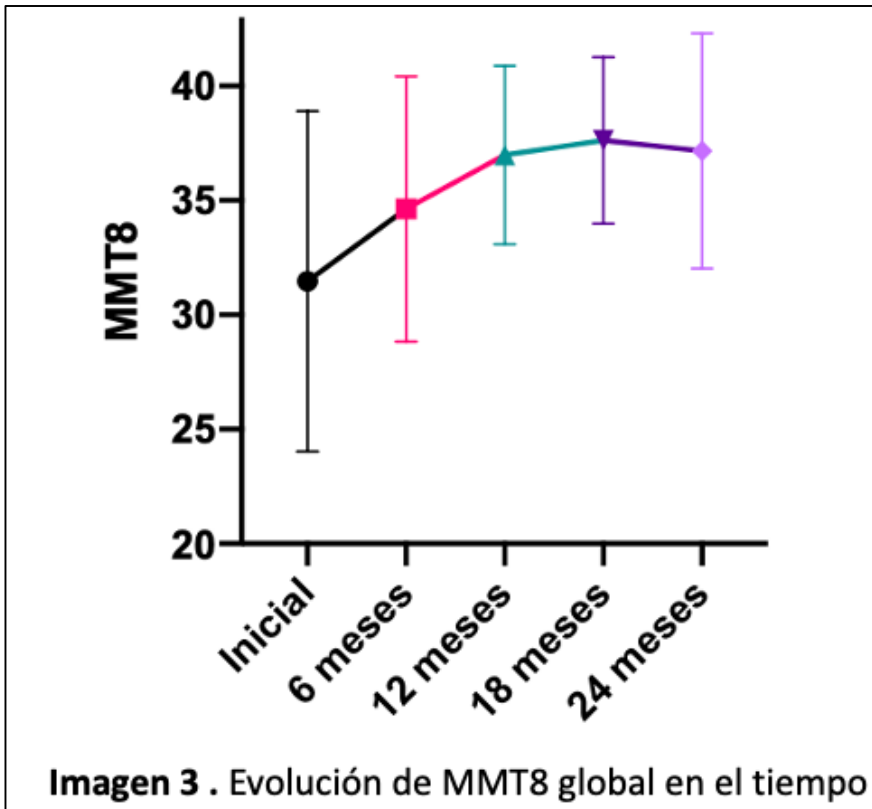


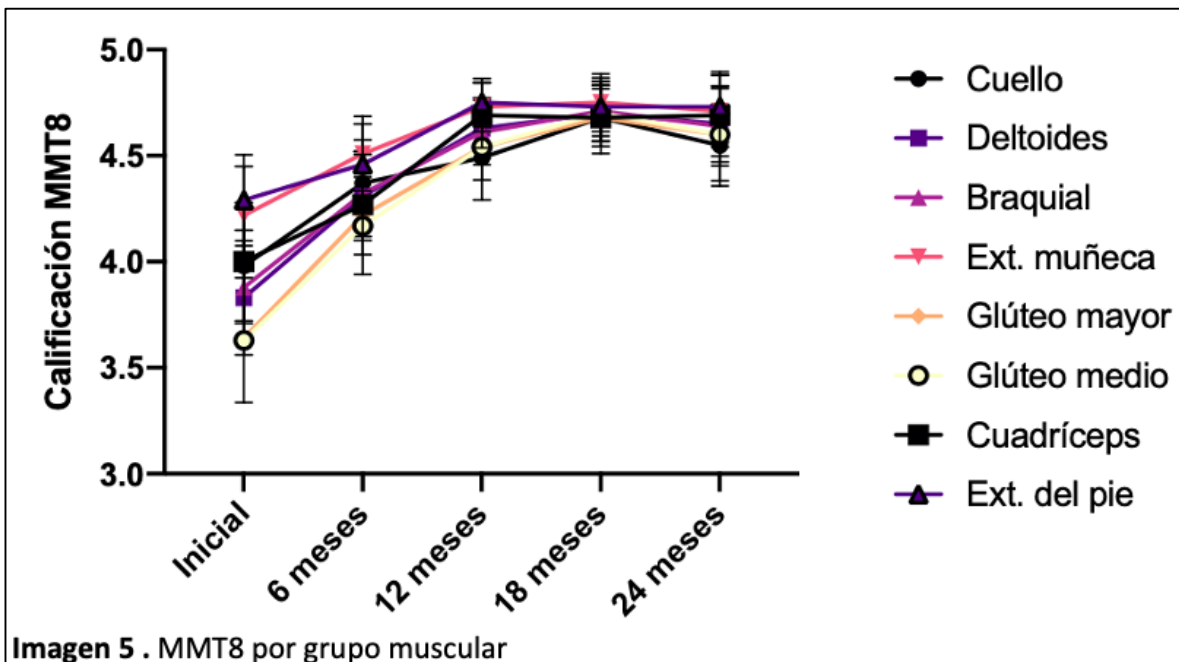
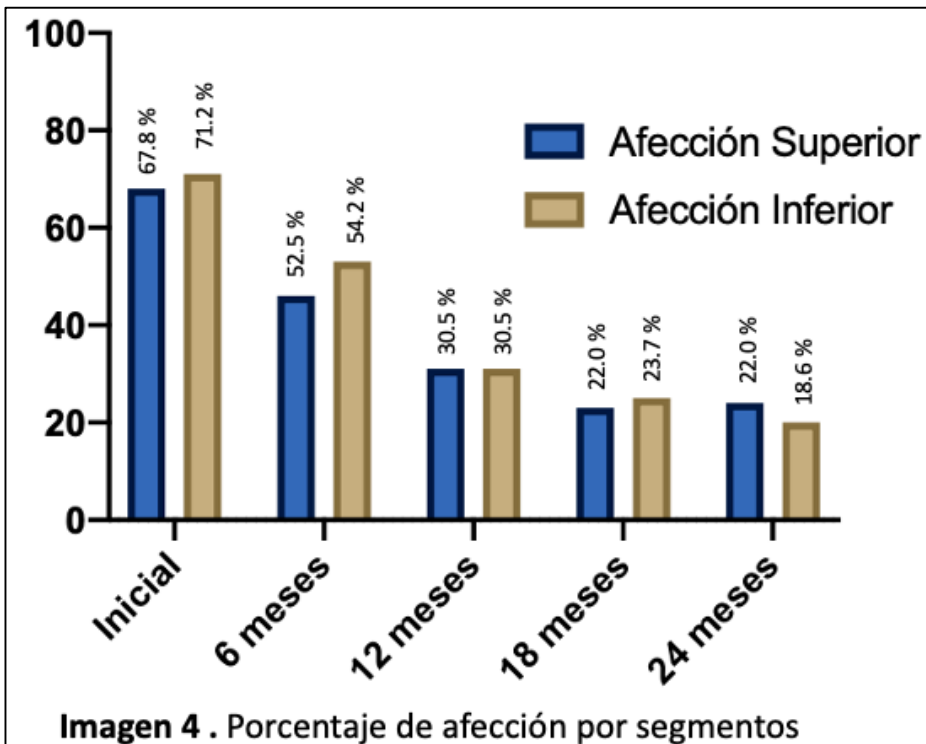
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Primera línea	46.25 ±26.49	52.50 ±33.95	55.25 ±31.15	56.00 ±34.26
Segunda línea	51.96 ±26.93	62.01 ±29.50	65.70 ±30.10	65.17 ±30.30
Tercera línea	48.33 ±16.27	55.83 ±25.17	67.50 ±21.21	71.25 ±26.52

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Primera línea n= 10				
Mínima	3 (30 %)	3 (30 %)	3 (30 %)	3 (30 %)
Moderada	3 (30 %)	2 (20 %)	3 (30 %)	3 (30 %)
Mayor	4 (40 %)	5 (50 %)	4 (40 %)	4 (40 %)
Segunda línea n=46				
Mínima	15 (32.60 %)	9 (19.56 %)	9 (19.56 %)	8 (17.39 %)
Moderada	14 (30.43 %)	12 (26.08 %)	6 (13.04 %)	11 (23.91 %)
Mayor	17 (36.95 %)	25 (54.34 %)	28 (60.87 %)	25 (54.34 %)
Tercera línea n=3				
Mínima	1 (33.33 %)	1 (33.33 %)	-	-
Moderada	1 (33.33 %)	1 (33.33 %)	1 (50 %)	1 (50 %)
Mayor	1 (33.33 %)	1 (33.33 %)	1 (50 %)	1 (50 %)

### Fuerza muscular

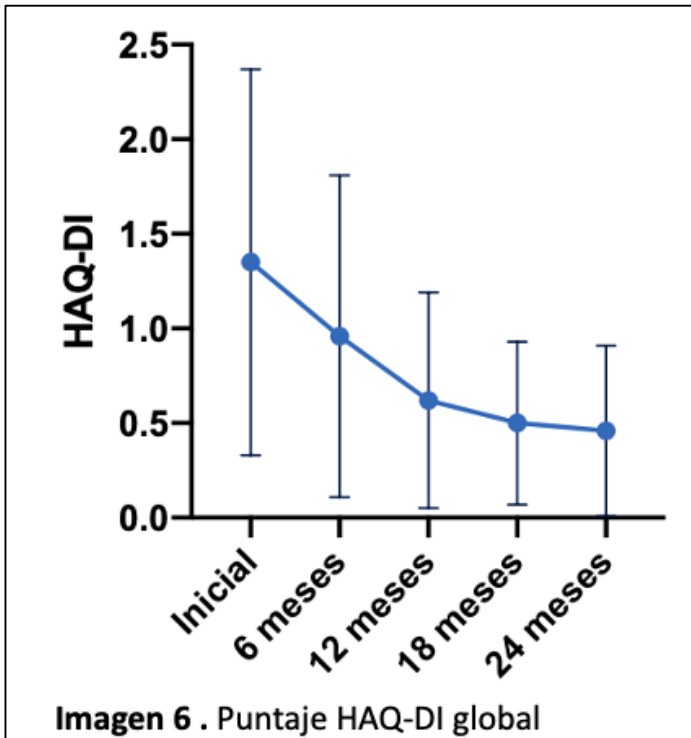
La fuerza muscular evaluada por MMT8 tuvo un incremento, siendo el basal de 31.47 y una media en la medición de 37.16 a los 24 meses, siendo mayor la afección del segmento inferior en la medición basal, siendo el glúteo medio y mayor el músculo con mayor afección. Y a 24 meses el segmento más afectado fue el superior, presentándose en 22%, correspondiendo a los extensores del cuello los más afectados con un puntaje de 4.55 a los 24 meses. (Ver Imagen 3, 4 y Tabla 8)





#### HAQ-DI

En cuanto la funcionalidad física podemos observar como el puntaje inicial fue de 1.35 globalmente y a los 24 meses fue de 0.46. Inicialmente siendo menor en el grupo de tratamiento combinado 0.83 y mayor en el grupo con inmunosupresor con 1.41. Sin embargo, a los 24 meses de seguimiento el HAQ-DI de los pacientes en tratamiento con esteroides fue de 0.49 ( $\pm 0.46$ ), en el grupo de inmunosupresor 0.48 ( $\pm 0.45$ ) y en los pacientes con tratamiento combinado de 0. (Ver Imagen 6 y Tabla 8)



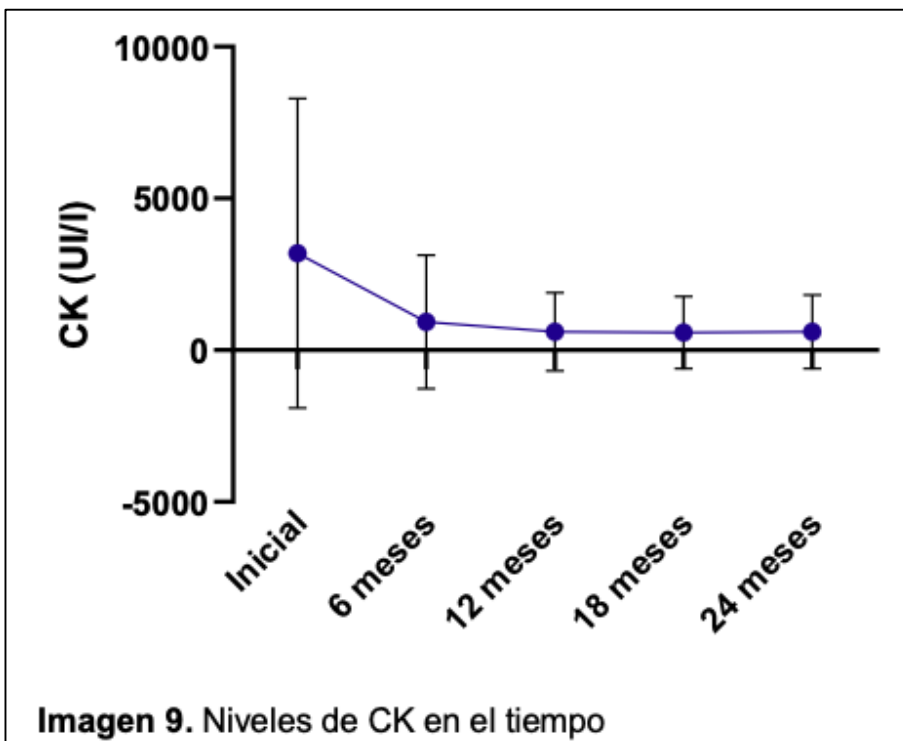
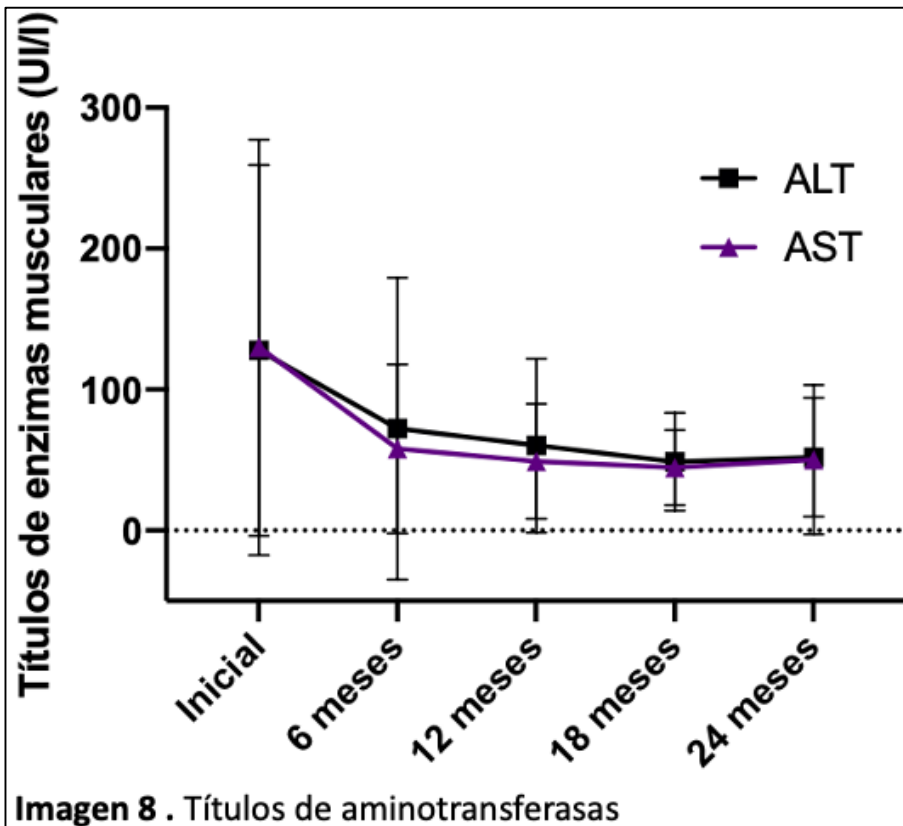
#### *Actividad global del médico y paciente*

Los resultados obtenidos en la evaluación de la enfermedad por parte del médico, se encontró una media de  $4.78 (\pm 2.36)$  en la medición inicial, y a los 24 meses de  $0.80 (\pm 1.44)$ ; mientras que en la evaluación por parte del paciente la media inicial fue de  $4.93 (\pm 2.53)$  y a los 24 meses de  $0.85 (\pm 1.67)$  de forma global. El resultado en cuanto al tratamiento recibido fue el siguiente, el grupo de esteroides obtuvo una puntuación de  $1.30 (\pm 2.00)$  del médico y de  $1.50 (\pm 2.32)$  del paciente; en el grupo de inmunosupresor fue de  $0.72 (\pm 1.32)$  y de  $0.74 (\pm 1.51)$  respectivamente; mientras que en el grupo de tratamiento combinado fue de 0 en ambas calificaciones respectivamente, a los 24 meses. (Ver Imagen 7 y Tabla 8)

#### *Enzimas musculares*

Las enzimas musculares evaluadas fueron la creatinincinasa (CK), alanin aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y deshidrogenasa láctica (DHL). Los valores iniciales fueron los siguientes CK de  $3188.61 \text{ mg/dL } (\pm 5105.30)$  y a los 24 meses de  $603.36 \text{ mg/dL } (\pm 1209.61)$ ; la ALT inicial fue de  $127.71 \text{ mg/dL } (\pm 131.57)$  y a los 24 meses de  $52.05 \text{ mg/dL } (\pm 42.18)$ ; la AST inicial fue de  $129.98 \text{ mg/dL } (\pm 140.40)$  y a los 24 meses de  $50.32 \text{ mg/dL } (\pm 52.81)$ ; en cuanto a la DHL inicial fue de  $552.08 \text{ mg/dL } (\pm 390)$  y a los 24 meses de  $254.50 \text{ mg/dL } (\pm 129.09)$ . (Ver Imagen 8, 9 y Tabla 8)





### Manifestaciones Extramusculares

El resultado de las manifestaciones que presentaron nuestros pacientes de forma extramuscular fueron las siguientes: 4 pacientes presentaron disfagia (30.77 %), 3 enfermedad pulmonar intersticial (23.07 %), 3 pacientes con poliartritis (23.07 %), 1 paciente con disfonía (7.69 %) y 1 con dolor abdominal (7.69 %).

	Inicial	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
MTT 8	31.47 ±7.43	34.62 ± 5.80	36.98 ±3.89	37.63 ±3.63	37.16 ±5.13
Cuello	3.98 ±1.05	4.37 ±0.78	4.49 ±0.77	4.68 ±0.50	4.55 ±0.71
Deltoides	3.83 ±1.03	4.30 ± 0.81	4.63 ±0.55	4.70 ±0.50	4.65 ±0.67
Braquial	3.88 ±1.03	4.32 ±0.77	4.61 ±0.58	4.71 ±0.53	4.64 ±0.70
Muñeca	4.22 ±0.82	4.50 ±0.67	4.73 ± 0.44	4.75 ±0.51	4.71 ±0.62
Glúteo mayor	3.64 ±1.15	4.22 ±0.89	4.54 ±0.59	4.68 ±0.63	4.60 ±0.78
Glúteo medio	3.63 ±1.14	4.16 ±0.89	4.54 ±0.59	4.70 ±0.50	4.60 ±0.80
Cuádriceps	4.0 ± 1.08	4.27 ±0.90	4.69 ±0.59	4.68 ±0.63	4.69 ±0.71
Extensor de pie	4.29 ± 0.83	4.45 ± 0.72	4.75 ±0.43	4.73 ±0.52	4.73 ±0.62
Act. G. física médico	4.78 ± 2.36	2.30 ±2.06	1.33 ±1.58	0.82 ±1.23	0.80 ±1.44
Act. G. física paciente	4.93 ± 2.53	2.34 ±1.96	1.27 ±1.57	0.89 ±1.56	0.85 ±1.67
HAQ	1.35 ± 1.02	0.95 ± 0.85	0.62 ±0.56	0.50 ±0.42	0.46 ±0.45
CK	3188.61 ± 5105.30	933.69 ±2198.00	604.18 ±1290.22	582.44 ±1183.56	603.36 ±1209.61
ALT	127.72 ± 131.57	72.21 ±107.20	60.24 ±61.58	48.69 ±34.70	52.05 ±42.18
AST	129.98 ± 147.40	57.91 ± 60.01	48.98 ±40.84	44.74 ±26.51	50.32 ±52.81
DHL	552.08 ± 390.89	283.18 ±137.54	255.89 ±96.86	278.06 ±171.45	254.50 ±129.09
Afección superior	40 (67.8 %)	27 (54.2 %)	18 (30.5 %)	13 (22 %)	13 (22 %)
Afección inferior	42 (71.2 %)	31 (52.5 %)	18 (30.5 %)	14 (23.7 %)	11 (18.6 %)

## XV. DISCUSIÓN

Las miopatías inflamatorias corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades, en las cuales no existe un tratamiento uniforme, en general se recomienda el uso de esteroides, así como el uso de inmunosupresores como el metotrexato y azatioprina, ya que estos han sido los tratamientos más frecuentemente usados y con los que más experiencia se cuenta. Inclusive se recomienda el uso de esteroide para el tratamiento de todo tipo de miopatía inflamatoria, para cualquier manifestación clínica y severidad de la enfermedad; como también el uso de metotrexato se recomienda cuando las manifestaciones predominantes son artritis o enfermedad pulmonar intersticial, dejando el uso de la azatioprina para la afección muscular principalmente.(15) En los pacientes con falta de respuesta a los tratamiento antes mencionados, también se han usado ciclosporina, tacrolimus, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, así como agentes biológicos, como son el rituximab, Abatacept y Tocilizumab en casos de enfermedad refractaria.

Sin embargo, la baja prevalencia, la amplia heterogeneidad fenotípica y el curso variable de la enfermedad, dificulta la evaluación del seguimiento de los tratamientos, lo que explica la falta de guías de tratamientos estandarizados. Algunas manifestaciones clínicas requieren diferentes manejos terapéuticos, sobre todo cuando la debilidad es severa, se presenta disfagia o enfermedad pulmonar intersticial.

Las características generales de nuestra muestra son similares a las descritas en la población mundial y como se describe en la literatura, las miopatías inflamatorias son enfermedades raras, con una incidencia de 5-15 por cada 100,000 habitantes, según las series y diagnósticos revisados. Un estudio descriptivo del PANLAR, donde se incluye población mexicana, describen un total de 210 pacientes, de los cuales 112 son de México, dentro de los cuales el 81.3 % son mujeres, con una edad promedio de 40.7 años; siendo la dermatomiositis el subtipo más frecuente en 66.1 % y polimiositis el segundo subtipo 23.2 %. (16) Sin embargo, en este estudio no se toman en cuenta otros subtipos de miopatías. Es importante resaltar que, en la cohorte de pacientes de este centro médico, encontramos los diferentes subtipos de miopatías y se logró clasificar a los pacientes por tipos de tratamiento.

El tratamiento ofrecido a nuestros pacientes, reflejan las líneas generales y reconocidas a nivel mundial, que, aunque no cuentan con estudios específicos para evaluar su eficacia entre ellos, son los que más experiencia tienen. Como observamos en nuestra población, cerca del 78 % recibe tratamiento combinado con inmunosupresores y esteroides; siendo el metotrexato el más utilizado, seguido de la azatioprina. El uso de esteroides como monoterapia para estas enfermedades se encontró en el 16.9 % de los pacientes y el uso de terapias más agresivas, como el uso de biológico o inmunoglobulina fue del 5.08 %; siendo la indicación de este último en pacientes con alguna manifestación extramuscular que ponía en riesgo la vida del paciente. En el estudio del doctor Landon-Cardinal, evalúan una cohorte de miopatías de 55 pacientes, con diagnósticos de dermatomiositis, miopatía necrotizante inmunomediada y síndromes de sobreposición; en el cual los 3 grupos reciben esteroides en más del 70 %, el uso de metotrexato hasta en un 41 % y azatioprina hasta en un 16 %. Así como el uso de rituximab en un 19 % de la población. (17) E

La respuesta al tratamiento de forma general, en cualquiera de las 3 modalidades revisadas de tratamiento, mostró una mejoría del 63.73%, lo que traduce una mejoría mayor de acuerdo con la definición de respuesta clínica por el grupo IMACS. La respuesta clínica por modalidad de

tratamiento a los 24 meses fue de 56.0 %, 65.17 % y 71.25 % respectivamente; siendo el grupo con esteroides el único grupo con respuesta moderada, mientras que el grupo de inmunosupresor, así como el de terapia biológica fueron los que alcanzaron una respuesta clínica mayor. En el estudio del Dr. Landon-Cardinal, también evaluaron la respuesta clínica de sus grupos, sus resultados fueron los siguientes, 2.2 % presentaron empeoramiento moderado, 2.2 % empeoramiento mínimo, 47.7 % permanecieron sin cambios, 14.4 % mejoría mínima, 22.2 % mejoría moderada y 11.1 % mejoría mayor.(17) Sin embargo, no se evaluó la respuesta por tipo de tratamiento.

Los cambios en la respuesta clínica fueron lineales en los 3 grupos de tratamiento, con un ascenso en todas las evaluaciones a excepción del tratamiento con inmunosupresores que, en la última medición, disminuyó ligeramente. Siendo el tratamiento con biológicos, la modalidad de tratamiento que mayor cambio durante los meses de seguimiento obtuvo, incrementando desde el 48.33 % hasta el 71.25 %, siendo un cambio del 22.92 %. Del 9.75 % en el grupo de esteroides y 13.21 % en el grupo de inmunosupresores. Aunque desde el punto de vista cuantitativo, la mejoría es mayor en el grupo de biológicos; el resultado cualitativo de estos resultados es que el tratamiento más frecuentemente usado, logra la respuesta clínica mayor al igual que los biológicos.

Sin embargo, también logramos evaluar la migración en intensidad de tratamientos durante el seguimiento, se logró mantener el tratamiento en la mitad de los pacientes (50.85 %), disminución de la intensidad en 18.64 % e incluso la suspensión del tratamiento en 11.86 %; reflejando el 81.35 % con buena respuesta ante el tratamiento establecido. Y solamente en 22.03 % fue necesario el incremento de la intensidad, principalmente se debieron a la aparición de manifestaciones extramusculares (disfagia, enfermedad pulmonar intersticial, poliartritis, disfonía y dolor abdominal) y solamente en 5 pacientes por progresión de la afección muscular. Siendo importante resaltar que la evolución de estas enfermedades es variable, así como el tratamiento. Y a pesar de observar manifestaciones extramusculares o empeoramiento, ningún paciente presentó recaída de la enfermedad durante el seguimiento; que puede no verse reflejado por el corto tiempo de evaluación.

Así como se demostró el cambio en la respuesta clínica, también encontramos mejoría en distintos parámetros clínicos y analíticos; como fue la fuerza muscular MMT8, HAQ, enzimas musculares de forma general.

Sin embargo, una de las limitaciones de este estudio radica en el número de pacientes, que únicamente permite la descripción general de nuestra población y que la comparación de estos grupos no sería correcta. Pero, a pesar de la limitante poblacional, podemos detectar como el tratamiento continuo, permite disminuir la intensidad de tratamientos (11.86 %) e inclusive suspender los mismos (11.86 %), manteniendo al paciente en control de la enfermedad. Así como el 50.85 % permaneció durante todo el seguimiento bajo el mismo tratamiento.

La herramienta para evaluar la respuesta clínica, fue desarrollada principalmente para la evaluación de polimiositis, dermatomiositis y dermatomiositis juvenil; nosotros exploramos la utilidad en todos los subtipos de miopatías; ya que nos permite la evaluación de todos estos espectros de enfermedad, al ser la afección muscular la mayormente afectada, pero que también confiere cierto peso a las manifestaciones extramusculares; encontrando como limitantes aquellas enfermedades sin afección muscular, como fueron algunos de los síndromes antisintetasa, dermatomiositis amiopática; donde la respuesta clínica fue estable a lo largo del seguimiento. Así como aquellos

pacientes con puntajes altos de respuesta clínica basal y que, al mejorar todos sus aspectos o la mayoría de ellos, el porcentaje de variación entre mediciones no permite un cambio amplio en la respuesta, limitando estos resultados a un porcentaje de menor margen.

## **XVI. CONCLUSIONES**

La cohorte de pacientes en nuestro servicio recibió tratamiento inicial que puede clasificarse en 3 líneas: 16.94 % uso único de esteroides, 77.96% tratamiento combinado con esteroides e inmunosupresores y 5.08 % restante tratamiento con terapia biológica.

El porcentaje de respuesta clínica observado en nuestros pacientes a 24 meses fue del 63.73 %, lo que traduce una respuesta clínica mayor. Al subdividirse por línea de tratamiento, se observó que los esteroides alcanzaron un 56 % de respuesta, la combinación de esteroides con inmunosupresores un 65.17 % y el uso de terapia biológica el 71.25 %.

Se observó que el 50.85 % de los pacientes permaneció bajo el mismo tratamiento durante los 24 meses de seguimiento, así como 18.64 % logró disminuir la intensidad de tratamiento e inclusive el 11.86 % logró suspender el tratamiento; lo que traduce que el 81.35 % consigue una estabilidad o mejoría de la enfermedad con el tratamiento inicial.

Únicamente el 22.03 % de los pacientes requirieron el aumento en la intensidad del tratamiento, siendo las causas de este aumento la presencia de manifestaciones extramusculares, como disfagia, enfermedad pulmonar intersticial, poliartritis, disfonía y dolor abdominal; y 5 pacientes presentaron manifestaciones musculares como causa de incremento en la intensidad de tratamiento. Aunque durante los 24 meses de seguimiento ningún paciente presentó recaída de la enfermedad.

Es necesaria la realización de más estudios, así como aumentar el número de pacientes y el tiempo de seguimiento, para poder realizar definir las opciones terapéuticas óptimas en los pacientes con miopatías inflamatorias.

## XVII. BIBLIOGRAFÍA

1. Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Clinical Approach and Management. *Front Neurol* [Internet]. 20 de mayo de 2016 [citado 3 de abril de 2020]; 7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fneur.2016.00064/abstract>
2. Greenberg SA, Amato AA. Inflammatory myopathy associated with mixed connective tissue disease and scleroderma renal crisis. *Muscle Nerve*. Noviembre de 2001; 24(11):1562-6.
3. Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria—What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep*. Abril de 2018; 20(4):18.
4. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol*. Mayo de 2018; 14(5):269-78.
5. Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendijk JE, De Visser M, Van Schaik IN. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy: Combining MRI and Muscle Biopsy in IIM. *Muscle Nerve*. Febrero de 2015; 51(2):253-8.
6. Cavazzana I, Fredi M, Ceribelli A, Mordenti C, Ferrari F, Carabellese N, et al. Testing for myositis specific autoantibodies: Comparison between line blot and immunoprecipitation assays in 57 myositis sera. *J Immunol Methods*. Junio de 2016; 433:1-5.
7. 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 Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. Mayo de 2017; 69(5):898-910.
8. Oddis CV, 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*. Septiembre de 2005; 52(9):2607-15.
9. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. Abril de 1993; 94(4):379-87.
10. Wiendl H. Idiopathic inflammatory myopathies: Current and future therapeutic options. *Neurotherapeutics*. Octubre de 2008; 5(4):548-57.
11. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr Opin Neurol*. Octubre de 2011; 24(5):457-62.
12. Al-Mayouf S, Al-Mazyed A A, Bahabri S. Efficacy of Early Treatment of Severe Juvenile Dermatomyositis with Intravenous Methylprednisolone and Methotrexate. *Clin Rheumatol*. 1 de febrero de 2000; 19(2):138-41.
13. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol*. Marzo de 2010; 6(3):129-37.
14. Ytterberg SR. Treatment of refractory polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. Junio de 2006; 8(3):167-73.

15. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. Septiembre de 2018; 17(9):816-28.
16. González-Bello Y, Garcia-Valladares I, Reyes-Pérez IV, García-Cerda D, Medrano-Ramírez G, Navarro-Zarza JE, et al. Myositis-Specific Antibodies and Myositis-Associated Antibodies in Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies From the PANLAR Myositis Study Group. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. 20 de febrero de 2020 [citado 16 de noviembre de 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001350>
17. Landon-Cardinal O, Bachasson D, Guillaume-Jugnot P, Vautier M, Champtiaux N, Hervier B, et al. Relationship between change in physical activity and in clinical status in patients with idiopathic inflammatory myopathy: A prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. Octubre de 2020; 50(5):1140-9.