



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**MIOPATÍAS INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS: CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, PARACLÍNICAS Y PRONÓSTICO FUNCIONAL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
NEUROLOGÍA

PRESENTA:
DRA. SARA EDITH MIRELES HERNÁNDEZ

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES)

**DR. JUAN CARLOS LÓPEZ HERNÁNDEZ
DR. EDWIN STEVEN VARGAS CAÑAS**



Ciudad Universitaria, CD.MX., Junio 2023



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.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. JUAN CARLOS LÓPEZ HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS O TRABAJO

DR. JOSE FERNANDO ZERMEÑO POHLS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

El presente documento está dedicado a mis padres Irene Hernández Valenzuela y Jesús Mireles Méndez y mis hermanos Clara, Hilda, Néstor y Karina, que han sido el apoyo más importante en mi desarrollo como médico y persona, un ejemplo de vida, dedicación, esfuerzo y perseverancia, por estar a mi lado, a distancia en las buenas y en las malas.

A Fernando García Hernández, por su paciencia, amor incondicional y acompañamiento en este arduo camino de la medicina.

A mis profesores, desde los grados escolares básicos hasta el posgrado, que inculcando disciplina y gusto por la enseñanza fueron un ejemplo a seguir, especialmente al Dr. Ángel Ruano Calderón que influyó en mi gusto por la Neurología.

RESUMEN

Objetivos: Describir las características clínicas, paraclínicas y pronóstico funcional de pacientes con miopatía inflamatoria inmunomediada, así como identificación de principales anticuerpos séricos relacionados.

Métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo y analítico, de pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria inmunomediada a través de los criterios de *European League Against Rheumatism/American Collage of Rheumatology (2017)*, de la clínica de Enfermedades Neuromusculares, en el periodo de tiempo 01 de enero 2019 a 31 de diciembre del 2022, recabando del expediente clínico, variables clínicas y paraclínicas que permitan determinar el pronóstico funcional con marcha independiente a los 6 meses de seguimiento.

Resultados: 21 pacientes fueron incluidos, 14 hombres y 7 mujeres, con edad promedio 49.5 ± 18.5 (min-max 19-81) años; con promedio de inicio de síntomas al diagnóstico 150 (RIQ 66-730) días, escala MRC score 37 ± 10.5 y 14 (66.7%) sin marcha independiente al momento del diagnóstico. Clínicamente se manifestó por lesiones dérmicas 7 (33.3%), pérdida del sostén cefálico 5 (23.8%), disfagia 14 (66.7%), requerimiento de colocación de sonda nasogástrica 7(33.3%), requerimiento de VMI 1(4.8%). En exámenes de laboratorio, los niveles de CPK séricos fueron en promedio 3440 (RIQ 718-7272) (min-max 129-33504) UL/dL, se realizó biopsia muscular a 13, el 100% presentaban focos inflamatorios perifibrilares, atrofia perifacicular y cambios miopáticos, 2 biopsias presentaban necrosis, 1 biopsia infiltrado perivascular y 5 biopsias presentaban cuerpos de inclusión. Con estos resultados los pacientes fueron clasificados en los siguientes diagnósticos: dermatomiositis 7(33.3%), miositis por cuerpos de inclusión 5 (23.8%), polimiositis 3 (14.2%), miopatía overlap con enfermedad autoinmune sistémica 4 (19%) y miopatía paraneoplásica 1 (4.8%). A los seis meses de seguimiento, la escala de MRC score fue de 42.6 ± 10.8 puntos, pacientes con marcha independiente 10 (47.6%).

Conclusiones: En este estudio se concluyó que en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, la miopatía más frecuente es la dermatomiositis, determinado por presencia de anticuerpos anti Mi-2. El retraso en el diagnóstico es el factor más importante que determina pobre respuesta a tratamiento y finalmente mal desenlace en 6 meses por dependencia para la marcha, secundario al daño grave a fibras musculares de modo permanente.

Palabras clave: Miopatía inflamatoria, dermatomiositis, anti Mi-2, marcha independiente.

ABSTRACT

Objectives: To describe the clinical, paraclinical and functional prognosis of patients with immune-mediated inflammatory myopathy, as well as identification of the main related serum antibodies.

Methods: A descriptive and analytical cross-sectional study of patients diagnosed with immune-mediated inflammatory myopathy was conducted through the criteria of the *European League Against Rheumatism/American Collage of Rheumatology (2017)*, Neuromuscular Diseases clinic, in the period January 1, 2019 to December 31, 2022, collecting from the clinical record, clinical and paraclinical variables that allow determining the functional prognosis with independent march at 6 months of follow-up.

Results: 21 patients were included, 14 men and 7 women, with a mean age of 49.5 ± 18.5 (min-max 19-81) years; with a mean onset of symptoms at diagnosis of 150 (IQR 66-730) days, MRC score 37 ± 10.5 and 14 (66.7%) without independent walking at the time of diagnosis. Clinically it was manifested by skin lesions 7 (33.3%), loss of head support 5 (23.8%), dysphagia 14 (66.7%), requirement for placement of a nasogastric tube 7 (33.3%), requirement for IMV 1 (4.8%). In laboratory tests, serum CPK levels were on average 3440 (IQR 718-7272) (min-max 129-33504) UL/dL, muscle biopsy was performed at 13, 100% presented perifibrillar inflammatory foci, perifascicular atrophy and myopathic changes, 2 biopsies presented necrosis, 1 biopsy perivascular infiltrate and 5 biopsies presented inclusion bodies. With these results, the patients were classified into the following diagnoses: dermatomyositis 7 (33.3%), inclusion body myositis 5 (23.8%), polymyositis 3 (14.2%), overlap myopathy with systemic autoimmune disease 4 (19%), and myopathy paraneoplastic 1 (4.8%). At six months of follow-up, the MRC score was 42.6 ± 10.8 points, 10 patients with independent walking (47.6%).

Conclusions: In this study it was concluded that in the National Institute of Neurology and Neurosurgery, the most frequent myopathy is dermatomyositis, determined by the presence of anti Mi-2 antibodies. The delay in diagnosis is the most important factor that determines a poor response to treatment and finally a bad outcome in 6 months due to dependence on gait, secondary to permanent severe damage to muscle fibers.

Key words: Inflammatory myopathy, dermatomyositis, anti Mi-2, independent gait.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	6
ANTECEDENTES.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
HIPÓTESIS.....	13
OBJETIVOS.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
METODOLOGÍA.....	18
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	25
RECOMENDACIONES	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	29

ANTECEDENTES

Las miopatías inflamatorias inmunomediadas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas de músculo esquelético que tienen en común el inicio subagudo de debilidad de predominio proximal, elevación de enzimas musculares y biopsia muscular con infiltrado inflamatorio. Si bien clínicamente se caracterizan en la gran mayoría por debilidad proximal y simétrica y respeto de músculos oculares, cuentan con características que las hacen particulares además la presencia de ciertos anticuerpos específicos que cobran relevancia pues algunos se asocian a cáncer, principalmente ovario, pulmón, mama, gastrointestinal y linfoma no Hodgkin además de predecir respuesta a tratamiento. Actualmente los criterios diagnósticos más utilizados para el diagnóstico de miopatía inflamatoria inmunomediada, debido a su gran rendimiento en la certeza diagnóstica, son los criterios de *European League Against Rheumatism/American Collage of Rheumatology (2017)*. Estos criterios ofrecen que el diagnóstico de miopatía inflamatoria inmunomediada se puede realizar tanto con biopsia muscular o sin biopsia. ^{1,2} El diagnóstico de las MII es clínico, confirmado por estudios de laboratorio como elevación de enzimas musculares, presencia de anticuerpos, electromiografía y biopsia muscular. ^{2,3}

De acuerdo con características clínicas las miopatías inflamatorias inmunomediadas se clasifican: dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, miopatía necrotizante.

Estos a su vez pueden subclasificarse de acuerdo con la presencia de anticuerpos.

Patogénesis

Si bien la respuesta inmune innata y adquirida se ven involucradas en la

fisiopatología de la miositis, se han encontrado diferencias entre los diferentes subtipos. El principal implicado dentro de la respuesta inmune corresponde a complejo mayor de histocompatibilidad clase I que a su vez ejerce efecto de tal manera que aumenta niveles de INF y presencia de linfocitos T CD8+ citotóxicos de ahí que no es raro encontrar en biopsia muscular necrosis y regeneración muscular. Es el caso de polimiositis donde el principal infiltrado inflamatorio corresponde a linfocitos T CD8+ y macrófagos, sin cambios en microvasculatura y células B extremadamente raras. Sin embargo, en dermatomiositis se demuestra característicamente amplia participación del complemento y complejo de ataque a la membrana perivascular, así como infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos T CD4+ y células B perivascular y perifascicular que causan microangiopatía isquémica y en consecuencia atrofia perifascicular ⁴

Cuadro clínico

El cuadro clínico característico se presenta con debilidad bilateral y simétrica asociada a mialgias de predominio en musculatura proximal en un inicio que se evidencia por incapacidad para levantarse de una silla, subir escaleras, elevar los brazos por encima de la cabeza y afección distal tardía ⁵. Miositis por cuerpos de inclusión es una excepción a la regla pues la debilidad es de predominio distal y músculos flexores al inicio, es decir la queja principal es incapacidad para tomar objetos o realizar tareas específicas con oponente del pulgar con una típica “mano en tenaza”. Los músculos flexores del cuello son más afectados que los extensores pero cuando estos últimos se afectan, es característico que se presente dropped head. Los músculos faríngeos son afectados en etapas avanzadas de la enfermedad y ello es indicación para manejo inmediato intrahospitalario ya que además de las

alteraciones en el habla por disartria flácida, se asocia a disfagia, regurgitación nasal y neumonía por broncoaspiración. Típicamente se respetan músculos extraoculares y la debilidad facial es mínima en relación a resto del cuerpo. ⁶

Si bien estas características clínicas se presentan en todos los cuadros, hay particularidades en cada uno de ellos que se mencionan a continuación (**tabla 1**):

- **Dermatomiositis**

Tabla 1. Características principales de miopatías					
Miopatía	Manifestaciones cutáneas	Neuropatía	Elevación de CPK	Asociación a cáncer	Biopsia
Dermatomiositis	+	Anti MDA5	+	TIF1>NXP2>SAE	-Atrofia perifascicular -infiltrado inflamatorio en perimysio de TCD4+
Polimiositis	-		+		
Miositis por cuerpos de inclusión	-	-	+	No	-Infiltrado inflamatorio en endomysio -Vacuolas subsarcolémicas -Rojo congo demuestra inclusiones subsarcolémicas
Miopatía necrotizante	-	-	++++	Si, seronegativa	Infiltrado inflamatorio de macrófagos y TCD8+, CD3+ y y macrófagos en que rodean fibras necróticas

Esta miopatía es la más estudiada, se diferencia clínicamente de otras por la presencia de manifestaciones cutáneas: **eritema heliotropo** (patognomónico), pápulas de gottron (lesiones eritematosas y úlceras en superficie extensora de articulaciones de las manos), manos de mecánico, telangiectasias en manos, rash violáceo en articulaciones extensoras, tórax superior, frente, cuero cabelludo, poiquiloderma en cara superficies de articulaciones extensoras, eritema periorbitario

con o sin edema que por lo general se presenta previo a miopatía semanas o meses.

7.

Muestra asociación a enfermedad pulmonar intersticial, artritis y miocarditis que puede no tener correlato clínico y determinarse únicamente mediante estudios complementarios. Afecta principalmente a mujeres entre 40 y 50 años. ²

Se asocia a varios anticuerpos que determinan presentación clínica y pronóstico de la enfermedad, anti- Mi2 es la forma más frecuente y que muestra un cuadro clínico como el antes descrito, con buena respuesta a esteroides y por tanto buen pronóstico además de bajo riesgo de cáncer. Por otro lado, TIF1, NXP2 y SAE presentes hasta en el 30% de los casos, tienen presentación clínica atípica y se asocian a cáncer hasta en el 20-30% de los casos y anti-MDA-5 se presenta en una variedad amiopática con gran afección pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial) responsable de muerte hasta en el 50% de los casos ^{8,9}

Hasta 30% de las dermatomiositis son seronegativas.

El seguimiento de estos pacientes debe extenderse de 3-5 años posterior a diagnóstico de miopatía, sobre todo en aquellos con anticuerpos que confieren un mayor riesgo de neoplasia. ⁶

Tabla 2. Dermatomiositis			
Anticuerpo	Antígeno	Características clínicas	Riesgo de Neoplasia
Anti- Mi2	Enzima remodeladora de cromatina	Debilidad de cinturas, manifestaciones cutáneas (eritema heliotropo, pápulas de Gottron, manos de mecánico, signo del chal)	No
MDA-5	Gen 5 asociado a diferenciación de melanoma	Presentación amiopática, único asociado a enfermedad pulmonar intersticial	No

TIF1 y	Factor intermediario de transcripción	Más manifestaciones cutáneas que miopáticas. Debilidad de cinturas con telangiectasias que formas parches“rojo en blanco”.	Es el de mayor riesgo de cáncer
NXP2 o MJ	Proteína de matriz nuclear	Calcinosis, contracturas articulares y manifestaciones cutáneas severas	Si
SAE	Enzima activadora de pequeño modificador similar a ubiquitina	Presentación amiopática con rash severo y alta incidencia de disfagia	Si

- **Miositis por cuerpos de inclusión**

Esta miopatía afecta a adultos mayores de 40 años, con progresión lenta, hasta un año de evolución, la debilidad es asimétrica, de predominio distal (en flexos de los dedos y cuádriceps femoral) por lo que la queja principal es la incapacidad para la prensión palmar y extensión de extremidades inferiores (bajar escaleras), a pesar de ello, no es rara la presencia de disfagia que se encuentra hasta en el 30% de los casos y se asocia a relajación de esfínter esofágico superior, por lo que a diferencia de disfagia por otras enfermedades, responde mal a tratamiento con dilatación^{6,9}

Los únicos anticuerpos asociados a esta patología son anti NT5C1A (5´nucleotidasa citosólica 1A), presentes en el 40-60% de los casos y que confieren peor pronóstico por mayor incidencia de síntomas bulbares y alta mortalidad. ¹⁰

Tiene la particular característica de biopsia muscular con vacuolas subsarcolémicas “rimmed”, que pueden estar ausentes al inicio de la enfermedad, por lo que no es raro diagnóstico a partir de una segunda biopsia tomada por ausencia de mejoría con el tratamiento. ¹¹

La respuesta a inmunosupresores e inmunomoduladores es mala, por lo que no existe un tratamiento específico, sin embargo la progresión es lenta y la evolución de la enfermedad es de 10 a 20 años. ¹²

- **Miopatía necrotizante**

Es la miopatía más agresiva, se caracteriza por evolución rápida de la enfermedad, con gran destrucción de fibras musculares y por lo tanto elevación de CPK miles de veces sobre el nivel superior normal en etapas tempranas de la enfermedad e incluso debut con rabdomiólisis. ¹³

Se asocia a dos anticuerpos principales: anti SRP (partícula de reconocimiento de señal) en el 5% de los casos de miositis y 60% de miositis necrotizante (que sugiere asociación con proceso infeccioso viral previo) y a anti- HMGCR presente en aquellos casos con uso de estatinas especialmente aquellos portadores de HLA-DR11 (aunque hasta el 30% de los casos no tiene este antecedente). Los casos seronegativos tienen mayor riesgo de cáncer. ^{4, 6, 14}

La asociación con anti SRP corresponde a una miositis rápidamente progresiva, con notable disfagia, pobre respuesta a fármacos inmunosupresores, incluso a dosis elevadas de esteroide y con ello mal pronóstico ^{8,15}

- **Polimiositis**

Actualmente se pone en duda la existencia de esta como una entidad aparte; su diagnóstico es de exclusión ante la presencia de miopatía sin características clínicas de las previamente mencionadas, no hay anticuerpos específicos de esta patología, incluso se ha considerado como etapas tempranas de otros

No existen anticuerpos específicos de la PM. ^{6,16,17}

El tratamiento de esta patología consiste en esteroides y ahorrador de esteroide en la mayoría de los casos, sin embargo, existen algunos casos refractarios a tratamiento en los que se requiere tratamiento con modificadores de la enfermedad como rituximab o ciclofosfamida. El tratamiento se inicia con terapia doble: esteroide a 1 mg/kg de peso asociado a fármaco ahorrador de esteroide (metotrexato, azatioprina, micofenolato) que se mantiene por al menos 3 meses para lograr estabilizar la enfermedad, posterior a ello se intenta retiro de esteroide gradualmente, si se presenta recaída de la enfermedad deberá considerarse inicio de modificador de la enfermedad ¹⁸⁻²⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las miopatías inflamatorias inmunomediadas (MII) son poco frecuentes y se presentan a cualquier edad. Las MII en general presentan buen pronóstico funcional cuando son detectadas de manera temprana para inicio de tratamiento inmunosupresor (prednisona, metotrexate, azatioprina, etc). Las principales características clínicas reportadas son debilidad muscular proximal de pocos días de evolución, niveles de CPK elevados y buena respuesta a uso de esteroides, sin embargo, pueden acompañarse de otros signo o síntomas sistémicos. En nuestra población no se conoce cuales son las principales características clínicas y paraclínicas, así como los principales anticuerpos séricos relacionados, principales enfermedades sistémicas relacionadas (enfermedad autoinmune sistémica o neoplasia), y pronóstico funcional de las miopatías inflamatorias inmunomediadas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los predictores de buen pronóstico para marcha independiente a 6 meses en pacientes con miopatía inmunomediada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

HIPÓTESIS

Existen características clínicas y paraclínicas asociadas a pobre pronóstico funcional (marcha no independiente) en pacientes con miopatía inmunomediada.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir las características clínicas, paraclínicas y pronóstico funcional de pacientes con miopatía inflamatoria inmunomediada

Objetivo secundario

Describir los principales anticuerpos séricos relacionadas a miopatías inflamatorias inmunomediadas.

JUSTIFICACIÓN

Las miopatías inflamatorias inmunomediadas, son grupo de enfermedades autoinmunes poco frecuentes, su reconocimiento temprano e inicio de tratamiento inmunosupresor ayudan al rápido control de la enfermedad y pronta recuperación. Aunque su descripción clínica y paraclínica esta ampliamente descrita en literatura, poca información existe en nuestra población. Conocer la principales características clínicas, paraclínicas, estado serológico y pronóstico funcional, de los pacientes atendidos en nuestra Institución con diagnóstico de miopatía inflamatoria inmunomediada ayudara al pronto reconocimiento de estos pacientes, así como optimizar tratamiento médico e inicio de rehabilitación para la pronta recuperación de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio transversal descriptivo y analítico, de pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria inmunomediada a través de los criterios de *European League Against Rheumatism/American Collage of Rheumatology (2017)*, de la clínica de Enfermedades Neuromusculares, en el periodo de tiempo 01 de enero 2019 a 31 de diciembre del 2022. A través del expediente clínico se recabará información de variables clínicas y paraclínicas. Definiremos buen pronóstico funcional a la recuperación de la marcha independiente a los 6 meses de seguimiento.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE				
VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL	Indicadores.
Buen pronóstico funcional.	Dependiente Nominal	Paciente con preservación o recuperación de la marcha independiente (caminar sin apoyo por mas de 10metros) a 6 meses de seguimiento	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada
VARIABLES INDEPENDIENTES				
VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL	Indicadores.
Sexo	Independiente Nominal	Conjunto de características biológicas que definen el aspecto de humanos como mujer u hombre.	Hombre o mujer.	Chi cuadrada
Edad	Independiente, continua	Edad cronológica del paciente del momento de presentación de signos y síntomas al momento de SGB	Años	Prueba de T de Student.
Tiempo del inicio de los síntomas al diagnostico	Independiente, continua	Periodo de tiempo transcurrido del inicio de signos y síntomas al diagnóstico de miopatía inflamatoria	Días	U Mann-Whitney
Antecedente de consumo de estatinas	Independiente Nominal	Antecedente de consumo de estatinas (pravastatina, atorvastatina, etc) en los últimos 4 meses previos al inicio de sintomatología	Dicotómica (presente o ausentes)	Prueba Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher.
Debilidad de	Independiente,	Presencia de debilidad en músculos	Dicotómica	Chi cuadrada o

músculos extensores del cuello	Nominal.	extensores del cuello (en cualquier grado a través de la escala de Daniels)	(presente o ausentes)	Prueba exacta de Fisher
Alteraciones dérmicas	Nominal	Presencia de alteraciones dérmicas (pápulas de Gottron, rash malar, signo de shall, eritema en eliotropo)	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher
Perdida de la marcha independiente.	Nominal	Paciente que No deambula más de 10 metros sin apoyo.	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher.
Puntuación en MRC score al ingreso	Continua	Puntuación 0 al 5 de fuerza muscular en cada musculo bilateral (deltoides, bíceps, extensor de la mano, ileopsoas, cuádriceps y tibia). Intervalo de 0 a 60 puntos	0 a 60 puntos.	Prueba T de Student.
Niveles de CPK al diagnostico	Continua	Nivel de CPK al momento del diagnostico	Unidades internacionales	U Mann-Whitney
Recuento leucocitario	Continua	Luecocitos reportados en biometría hemático al momento del diagnostico		U Mann-Whitney
Niveles de glucosa sérica	Continua	Niveles de glucosa sérica reportada en química sanguínea al momento del diagnostico	mgs/dl	U Mann-Whitney
Tratamiento con inmunoglobulina	Nominal	Paciente que recibió tratamiento con Inmunoglobulina a 2mgs/kg en cinco días	Dicotómico (presente o ausente)	Prueba de Chi cuadrada,
Tratamiento con bolos de metilprednisolona	Nominal	Paciente que recibió tratamiento con bolos de metilprednisolona (1 gramo cada 24 hrs por 5 días, intravenoso)	Dicotómico (presente o ausente)	Prueba de Chi cuadrada,
Dosis de prednisona	Continua	Dosis de prednisona al inicio del tratamiento	miligramos	U Mann-Whitney

TIPO DE MUESTREO

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de miopatía inflamatoria inmunomediada al ingreso, evaluados por la clínica de enfermedades neuromusculares

Se aplicó un método no probabilístico por conveniencia.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión:

- Ambos géneros
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria inmunomediada.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de cinturas
- Pacientes con diagnóstico de miopatía relacionada a VIH.
- Pacientes con parálisis periódica hipocalcemia

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con información completa.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

a. Descriptivo:

Para el análisis descriptivo se determinará la distribución de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, las variables se describirán en medias, desviación estándar (DE) o medianas y rango intercuartílico según su distribución.

b. Analítico (indiferencial):

Las variables categóricas se describirán en frecuencias y porcentajes. Para buscar diferencias entre grupos se utilizará: prueba χ^2 y exacta de Fisher para variables categóricas, prueba T de Student para comparar medias, y para comparar medianas prueba U Mann-Whitney. Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

Todos los análisis estadísticos serán realizados a través del programa estadístico SPSS versión 22.

METODOLOGÍA

Estudio transversal descriptivo y analítico, de pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria inmunomediada a través de los criterios de *European League Against Rheumatism/American Collage of Rheumatology (2017)*, de la clínica de Enfermedades Neuromusculares. Incluiremos a todos los pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria inmunomediada en el periodo de tiempo 01 de enero 2019 a 31 de diciembre del 2022. La información se recabará de manera retrospectiva a través del expediente clínico, recabaremos información de variables clínicas y

paraclínicas: edad, genero, tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico, antecedente de consumo de estatinas, primer síntoma de inicio, debilidad de músculos de sostén del cuello, puntuación en la escala MRC score al diagnóstico, alteraciones dérmicas (rash malar, pápulas de Gottron, etc). Recabaremos información de estudios de laboratorio y paraclínicos: niveles de CPK, biometría hemática y glucosa sérica al diagnóstico, resultado de perfil de anticuerpos séricos de enfermedades autoinmunes sistémicas (ANAS por IFI, anti-DNA doble cadena, anti-Smith, Factor reumatoide, anti-SSA, anti-SSB), resultado de perfil de anticuerpos primarios de miopatía inflamatoria inmunomediada y reportes de estudios tomográficos de tórax o abdomen. Recabaremos información de tratamiento de inicio empleado: bolos de metilprednisolona, dosis de inicio de prednisona, requerimiento de inmunoglobulina humana, dosis de inicio de metotrexate. Los pacientes que cuenten con reporte de biopsia muscular de microscopia óptica realizada en la institución, se recabará la siguiente información: aumento de tejido conectivo interfascicular (leve, moderado o severo), presencia de necrosis, presencia de focos de inflamación perifascicular, presencia de inflamación perivascular. De acuerdo con características clínicas, hallazgos en biopsia muscular y resultados de anticuerpos séricos, los pacientes serán clasificados en: dermatomiositis, polimiositis, miopatía inflamatoria necrotizante, miopatía relacionada a enfermedad autoinmune sistémica. Para valorar el pronóstico a 6 meses funcional recabaremos la siguiente información: marcha independiente, dosis de prednisona, dosis metotrexate, y escala de MRC score. Definimos como buen pronóstico funcional: la presencia de marcha independiente a 6 meses de seguimiento

RESULTADOS

Mediante el análisis de los datos se obtuvieron los siguientes resultados:

Respecto a las características generales de pacientes: Se evaluó un total de 21 pacientes, con una media de edad de 49.5 ± 18.5 (min-max 19-81) años, 14 de ellos (66.7%) de género femenino y 7 (33.3%), del género masculino.

El tiempo promedio de inicio de síntomas hasta valoración médica, fue de 150 (RIQ 66-730) días, cuyas manifestaciones de la enfermedad más frecuentes fueron: lesiones dérmicas 7 (33.3%), pérdida del sostén cefálico 5 (23.8%), disfagia 14 (66.7%), requerimiento de colocación de sonda nasogástrica 7(33.3%), requerimiento de VMI 1(4.8%).

La medición de debilidad a su ingreso, realizada por MRC score fue de 37 ± 10.5 y 14 pacientes (66.7%) sin marcha independiente al momento del diagnóstico.

En cuanto a resultados de laboratorio, se determinaron niveles de CPK séricos en promedio 3440 (RIQ 718-7272) (min-max 129-33504) UL/dL en todos los pacientes. Se solicitó medición de anticuerpos mediante panel de detección de anticuerpos para miopatías determinado por inmunoensayo lineal tras separación por electroforesis en 13 pacientes y se determinó que anti Mi-2 β fue el más frecuente detectándose en 9 pacientes (69%), seguido de anti-Mi2 α en 8 pacientes (61.5%), 2 pacientes (15%) estuvieron ausentes y que de los 3 pacientes con diagnóstico clínico de miositis por cuerpos de inclusión, 2 (66.6%) tuvieron anti- SRP positivo a títulos bajos relacionado con miopatía necrotizante y en ambos se encontraron anticuerpos que se han relacionado a neoplasia SAE1 en el 100% y NXP2 en el 50%. Cabe

mencionar que la duda diagnóstica fue más frecuente en hombres a pesar de ser el menor porcentaje de la población estudiada.

Mientras que solo se realizó biopsia muscular a 13 pacientes (61.9%) cuyo diagnóstico por anticuerpos no se pudo determinar, todas ellas (100%), presentaban focos inflamatorios perifibrilares, atrofia perifascicular y cambios miopáticos, 2 biopsias (15.3%) presentaban necrosis, 1 biopsia (7.6%) infiltrado perivascular y 5 biopsias (38.4%) presentaban cuerpos de inclusión (**figura 1, figura 2, figura 3**).

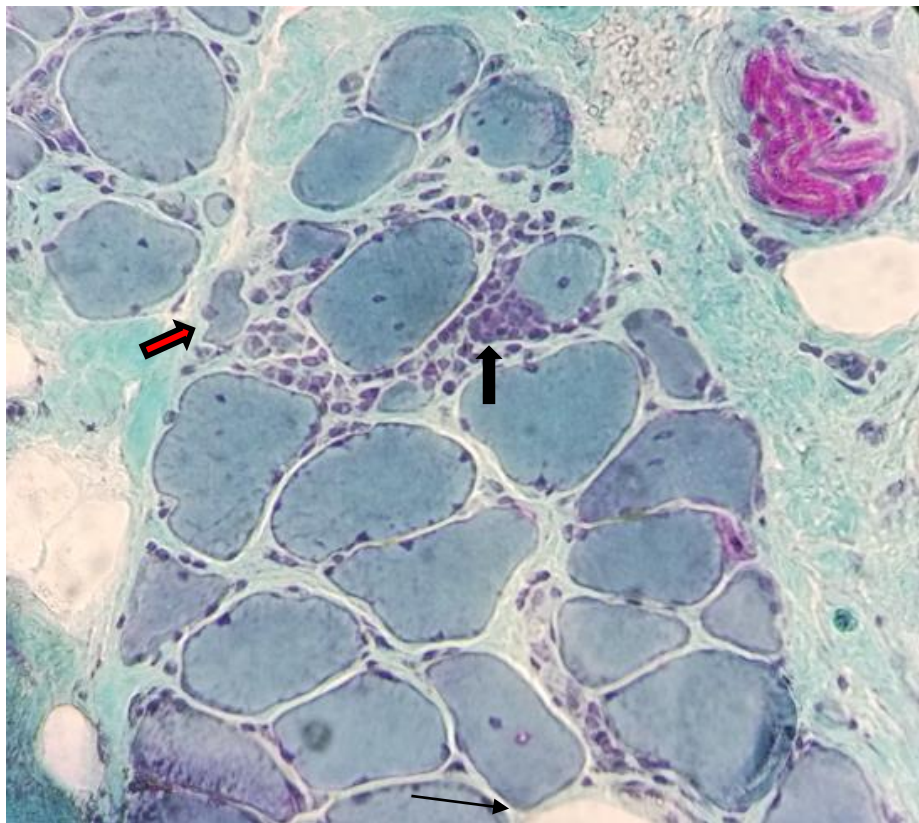


Figura 1: Tinción de Tricomico de Gomori modificada. Paciente con diagnóstico de Miositis por cuerpos de inclusión. Flecha negra gruesa señala reacción inflamatoria; flecha negra delgada señala cuerpo de inclusión; flecha roja señala atrofia perifascicular.

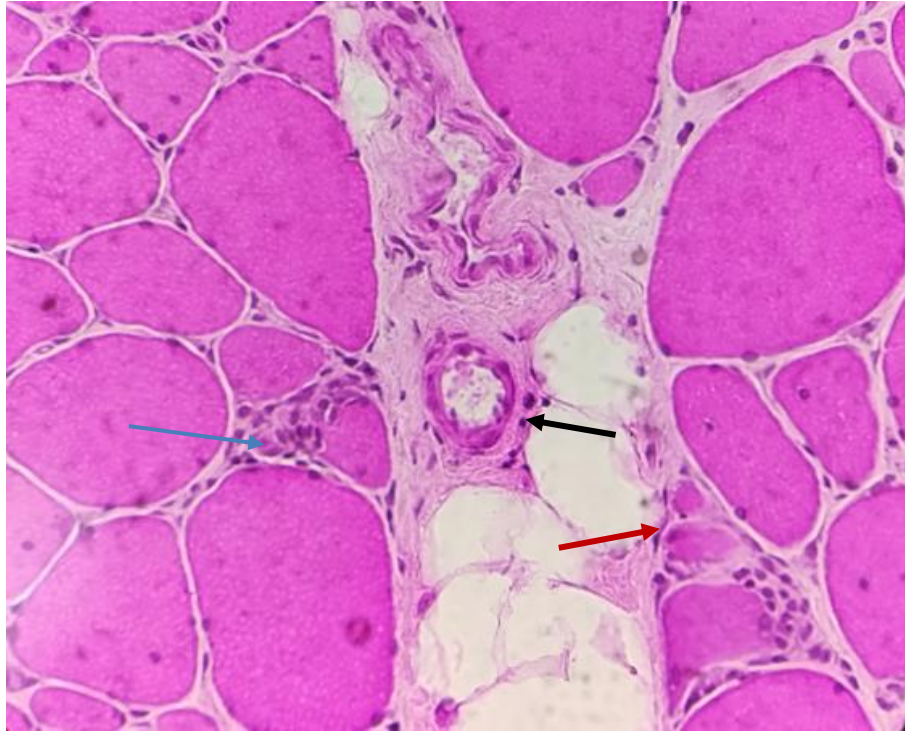


Figura 2: Tinción Hematoxilina y Eosina. Paciente con diagnóstico de Dermatomiositis. Flecha negra señala reacción inflamatoria arterial. Flecha azul señala reacción inflamatoria perifibrilar. Flecha roja seña atrofia de fibras perifasiculares.

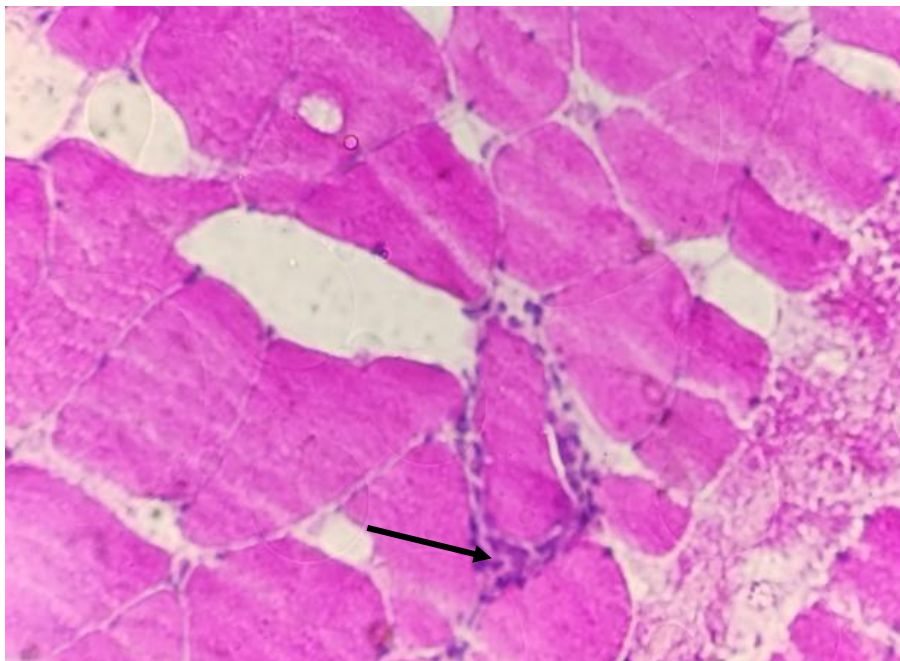


Figura 3: Tinción de Hematoxilina y Eosina. Paciente con diagnóstico de Miositis Overlap con enfermedad autoinmune sistémica. Flecha señala infiltrado inflamatorio perifibrilar.

Con estos hallazgos clínicos y paraclínicos, se establecieron los siguientes diagnósticos: dermatomiositis 7(33.3%), miositis por cuerpos de inclusión 5 (23.8%), polimiositis 3 (14.2%), miopatía overlap con enfermedad autoinmune sistémica 4 (19%) y miopatía paraneoplasica 1 (4.8%). (**Figura 4 y tabla 3**).

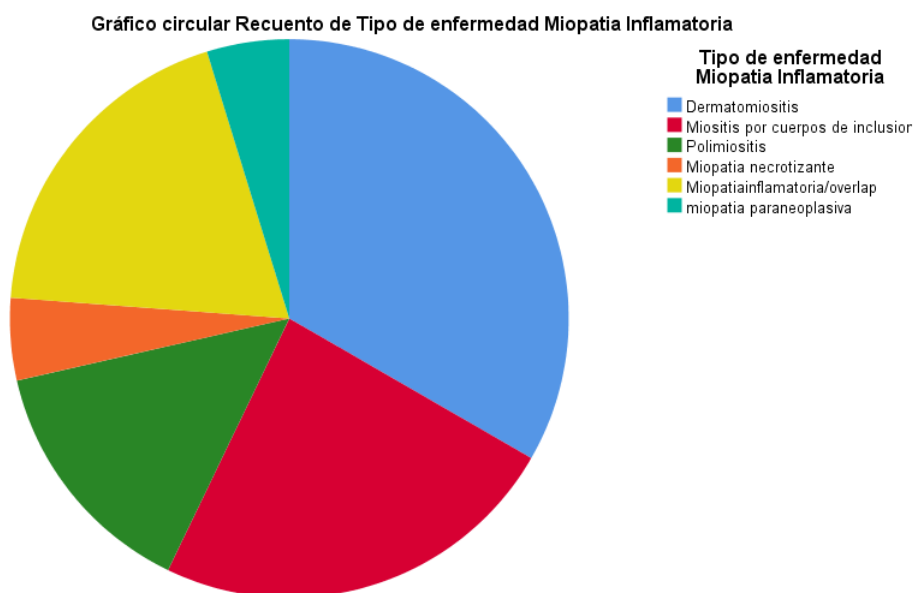


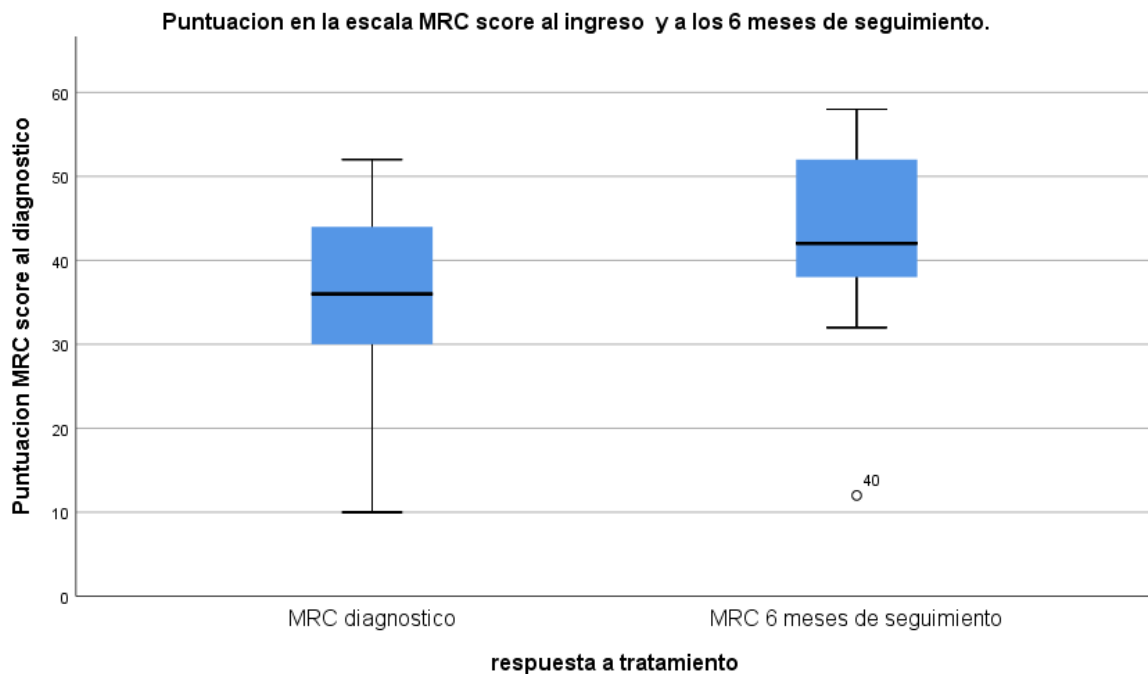
Figura 4. Tipo de miopatía inflamatoria.

Tabla 3. Anticuerpos y diagnóstico clínico de miopatía inflamatoria.

Género	Diagnóstico	Anticuerpos
M	Overlap anti-SRP	Mi-2b +, SRP++
M	Miositis por cuerpos de inclusión	Mi-2a +, Mi-2b+, MDA5+, SAE1+, KU+, PM-SCL 75+, SRP +, RO52 +++
M	Dermatomiositis	Mi-2A +, Mi-2B+
M	Dermatomiositis	Mi-2a++, Mi-2b++
F	Miositis inespecífica	Ausentes
M	Dermatomiositis overlap	Mi-2a+, Mi2b+,Ku+
F	Miositis por cuerpos de inclusión	Ausentes
F	Polimiositis	Mi-2a +, SRP +++, RO52+++
M	Dermatomiositis	Mi-2a+, Mi-2b ++
M	Dermatomiositis	Mi-2a++, Mi-2b +++, EJ+
M	Miositis por cuerpos de inclusión	Mi-2a +, Mi-2b+, MDA5+, SAE1+, NXP2+, JO-1 +, SRP +, PL-12 +
M	Dermatomiositis	Mi-2b+

Al momento de diagnóstico se inició tratamiento en la totalidad de los pacientes, de

los cuales 9 (42.8%) recibieron bolos de metilprednisolona, a 18 (85.7%) se inició prednisona (50mgs en promedio). Además del esteroide se agregó a la terapia de mantenimiento, metotrexato en 8 pacientes (42.8%) a dosis de 20 mg semanales en promedio y a 4 pacientes (19%) se inició azatioprina, 100mgs en promedio. El desenlace a los seis meses de seguimiento fue la mejoría en escala de MRC score de 42.6 ± 10.5 puntos vs 37 ± 10.5 al ingreso con $p=0.08$ y marcha independiente en 10 pacientes (47.6%) vs 7 (33.3%) inicial con $p= 0.53$ (**Figura 5**).



(Figura 5). Respuesta a tratamiento (análisis comparativo). Puntuación MRC score al diagnostico vs 6 meses de seguimiento (37 ± 10.5 vs 42.6 ± 10.8), $p=0.08$.

DISCUSIÓN

Las miopatías inflamatorias inmunomediadas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares cuyo diagnóstico es clínico, con presentación común de debilidad de predominio proximal, elevación de enzimas musculares, mialgias e inicio subagudo, por lo que puede confirmarse con estudios de laboratorio como elevación de enzimas musculares y electromiografía; si bien existen algunas particularidades entre las mismas que pueden ayudar a diferenciarlas clínicamente, hay casos en que hacer esta distinción es difícil y se debe sustentar diagnóstico con apoyo de estudios paraclínicos como determinación de anticuerpos por inmunoensayo y/o biopsia muscular; esta última suele indicarse únicamente ante la duda diagnóstica posterior a determinación de anticuerpos y no se recomienda como estudio de primera elección al ser un estudio invasivo y doloroso, no exento de complicaciones. Por lo tanto, un estudio de biopsia no es necesario para el diagnóstico de miopatía inflamatoria.

Con los datos obtenidos de pacientes estudiados en el INNN (n=21), se concluyó que la variante más frecuente en nuestra población corresponde a dermatomiositis (33%) determinada tanto por anticuerpo musculares $Mi2\alpha$ (61.5%) y $Mi-2\beta$ (69%) y por biopsia muscular, aunque solo 33% de los pacientes tuvieron manifestaciones cutáneas características, seguido de miositis por cuerpos de inclusión (23.8%), de los cuales 2 pacientes (66%) tuvieron los anticuerpos anti SRP relacionados con miopatía necrotizante, y en ambos se encontraron anticuerpos que se han relacionado a neoplasia SAE1 en el 100% y NXP2 en el 50%, aunque solo un caso (4.8%) se determinó como miopatía paraneoplásica. Cabe mencionar que la

principal determinación de anticuerpos y biopsias musculares, fueron realizadas en pacientes varones, en quienes fue mayor la duda diagnóstica.

Quizá el marcador más sensible al momento del diagnóstico, sean los niveles de CPK, pues generalmente se elevan por arriba de 1000 UI, por lo que con cuadro clínico sugestivo y estos valores de la enzima, debería considerarse inicio rápido de tratamiento inmunomodulador a fin de limitar daño ya que el pronóstico a seis meses de seguimiento, depende no únicamente de la variante de miopatía determinada, sino del retraso en el diagnóstico e inicio de tratamiento, ya que indirectamente implica mayor destrucción de fibras musculares y menor puntaje MRC score, es decir, mayor debilidad.

Si bien, se trata de una enfermedad subaguda, la llegada de los pacientes hasta la valoración por primera vez en nuestro centro, fue de 150 días con MRC promedio de 37 ± 10.5 puntos, lo que evidentemente implica un retraso en inicio de tratamiento, a pesar de ello en el seguimiento a seis meses, hubo mejoría hasta 42.6 ± 10.5 puntos en el MRC y capacidad de marcha independiente en casi la mitad de los pacientes (47.6%), sin diferencia entre aquellos que iniciaron inmunoglobulina o metilprednisolona.

CONCLUSIONES

En este estudio se determinó que al igual que a nivel mundial, la variante de miopatía más frecuente es la dermatomiositis y que en la mayor parte de los casos no fue necesaria toma de biopsia muscular para llegar a diagnóstico.

Si bien el diagnóstico es clínico, se puede apoyar de paraclínicos de forma temprana y los niveles de CPK son un excelente marcador de la enfermedad, casi todos nuestros pacientes tuvieron niveles por arriba de 1000 UI al momento del diagnóstico, ello contribuye a inicio temprano de tratamiento, que si tiene repercusión en el desenlace de los pacientes a seis meses de seguimiento, un tratamiento más temprano mejora la fuerza calculada por MRC score y el porcentaje de pacientes con deambulación independiente.

RECOMENDACIONES

Deberá considerarse el seguimiento con estos mismos parámetros y riesgo de recaídas en pacientes con miopatías inflamatorias a dos años, a fin de determinar el desenlace de acuerdo a terapias empleadas y rehabilitación física de forma crónica.

El presente estudio puede sentar las bases para futuros trabajos, en los que se considere terapia a largo plazo de estos pacientes de acuerdo a características clínicas y paraclínicas al ingreso a la unidad y para otros centros como sensibilización al diagnóstico e inicio de tratamientos tempranos a fin de mejorar independencia funcional a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Dankó K, Dimachkie MM, Feldman BM, Garcia-De La Torre I, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euromyositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Dec;69(12):2271-2282. doi: 10.1002/art.40320. Epub 2017 Oct 27. Erratum in: *Arthritis Rheumatol.* 2018 Sep;70(9):1532.
2. Ashton C, Paramalingam S, Stevenson B, Bruschi A, Needham M. Idiopathic inflammatory myopathies: a review. *Intern Med J.* 2021 Jun;51(6):845-852. doi: 10.1111/imj.15358.
3. Chinoy H, Lilleker JB. Pitfalls in the diagnosis of myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020 Feb;34(1):101486. doi: 10.1016/j.berh.2020.101486. Epub 2020 Feb 13.
4. Clark KEN, Isenberg DA. A review of inflammatory idiopathic myopathy focusing on polymyositis. *Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):13-23. doi: 10.1111/ene.13357. Epub 2017 Aug 17.

5. Allenbach Y, Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W. Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017 Feb;43(1):62-81. doi: 10.1111/nan.12380..
6. 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*. 2018 Sep;17(9):816-828. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30254-0.
7. Tanboon J, Nishino I. Classification of idiopathic inflammatory myopathies: pathology perspectives. *Curr Opin Neurol*. 2019 Oct;32(5):704-714. doi: 10.1097/WCO.0000000000000740.
8. Baig S, Paik JJ. Inflammatory muscle disease - An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Feb;34(1):101484. doi: 10.1016/j.berh.2019.101484. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32046904.
9. Lloyd TE, Christopher-Stine L, Pinal-Fernandez I, Tiniakou E, Petri M, Baer A, Danoff SK, Pak K, Casciola-Rosen LA, Mammen AL. Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A As a Target of Circulating Autoantibodies in Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):66-71. doi: 10.1002/acr.22600..
10. Alfano LN, Yin H, Dvorchik I, Maus EG, Flanigan KM, Mendell JR, Lowes LP. Modeling functional decline over time in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2017 Apr;55(4):526-531. doi: 10.1002/mus.25373. Epub 2016 Dec 28.
11. Güttsches AK, Brady S, Krause K, Maerkens A, Uszkoreit J, Eisenacher M, Schreiner A, Galozzi S, Mertens-Rill J, Tegenthoff M, Holton JL, Harms MB, Lloyd TE, Vorgerd M, Wehl CC, Marcus K, Kley RA. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk

- allele in inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2017 Feb;81(2):227-239. doi: 10.1002/ana.24847. Epub 2017 Jan 27.
12. Pasnoor M, Dimachkie MM. Approach to Muscle and Neuromuscular Junction Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019 Dec;25(6):1536-1563. doi: 10.1212/CON.0000000000000799.
13. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Mar 26;20(4):21. doi: 10.1007/s11926-018-0732-6.
14. Wehl CC. Sporadic Inclusion Body Myositis and Other Rimmed Vacuolar Myopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019 Dec;25(6):1586-1598. doi: 10.1212/CON.0000000000000790.
15. Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, Parks C, Paik J, Casciola-Rosen L, Danoff SK, Johnson C, Christopher-Stine L, Mammen AL. Antinuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies and Edema, Muscle Disease, and Malignancy Risk in Dermatomyositis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1771-1776. doi: 10.1002/acr.23188.
16. Sasaki H, Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):913-921. doi: 10.1080/14397595.2018.1467257. Epub 2018 May 9.
17. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Nov;28(6):636-44. doi: 10.1097/BOR.0000000000000329. PMID: 27533321.
18. Nawata T, Kubo M, Nomura T, Oishi K, Shiragami K, Ikegami T, Okada M, Kobayashi S, Yano M. Change in muscle volume after steroid therapy in patients with myositis

assessed using cross-sectional computed tomography. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Mar 27;19(1):93. doi: 10.1186/s12891-018-2008-8.

19. Lundberg IE. Expert Perspective: Management of Refractory Inflammatory Myopathy. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1394-1407. doi: 10.1002/art.41762. Epub 2021 Jun 29.

20. Kang EH, Lee SJ, Ascherman DP, Lee YJ, Lee EY, Lee EB, Song YW. Temporal relationship between cancer and myositis identifies two distinctive subgroups of cancers: impact on cancer risk and survival in patients with myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1631-41. doi: 10.1093/rheumatology/kew215. Epub 2016 May 31.