

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**

**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS MIOPATÍAS  
INFLAMATORIAS BASADO EN UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA  
ACTUAL”**

Trabajo de Graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas, para optar al grado y título de Especialista en Reumatología

**CANDIDATA:**

**ALEJANDRA GALLEGOS MESÉN**

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

## **DEDICATORIA**

A las personas que me aceptaron tal y cual soy.

## AGRADECIMIENTOS


A todos aquellos que con mucho cariño dieron su tiempo profesional para construir mi aprendizaje en la Reumatología y que además me transmitieron su sistema de valores. A todos ellos les digo **SON GRANDES**.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Reumatología.”



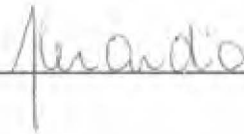
Dr. Adolfo Pacheco Salazar

**Director de Tesis**



Dr. Alexis Méndez Rodríguez

**Comisión de Tesis**



Dra. Marianela Guardia Rímolo

**Comisión de Tesis**



Dr. Javier Badilla Moya

**Director**

**Programa de Posgrado en Reumatología**



Dra. Alejandra Gallegos Mesén - Candidata

## TABLA DE CONTENIDOS

|   |      |
|---|------|
| DEDICATORIA.....                          | I    |
| AGRADECIMIENTOS .....                     | II   |
| TABLA DE CONTENIDOS .....                 | IV   |
| RESUMEN.....                              | VII  |
| ÍNDICE DE TABLAS .....                    | VIII |
| ÍNDICE DE FIGURAS .....                   | IX   |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....                | X    |
| PREGUNTA DE ESTUDIO.....                  | 1    |
| Hipótesis General .....                   | 1    |
| Hipótesis Específicas.....                | 1    |
| Justificación .....                       | 2    |
| OBJETIVOS .....                           | 3    |
| Objetivo General .....                    | 3    |
| Objetivos Específicos .....               | 3    |
| MARCO TEÓRICO.....                        | 4    |
| Antecedentes Históricos .....             | 4    |
| Epidemiología .....                       | 5    |
| Factores Genéticos.....                   | 10   |
| Factores Ambientales .....                | 10   |
| Asociación con otras enfermedades.....    | 12   |
| Manifestaciones Clínicas Generales .....  | 12   |
| Manifestaciones Clínicas Específicas..... | 13   |
| Dermatomiositis.....                      | 13   |
| Polimiositis .....                        | 16   |

|  |    |
|--|----|
| Miositis Necrotizante Autoinmune .....                     | 16 |
| Miositis por Cuerpos de Inclusión .....                    | 17 |
| Manifestaciones Clínicas Extra Musculares .....            | 19 |
| Calcinosis .....   | 19 |
| Articulaciones .....                                       | 20 |
| Pulmón .....   | 20 |
| Corazón.....   | 21 |
| Tracto Gastrointestinal .....                              | 21 |
| Evaluación Diagnóstica .....                               | 23 |
| Historia Clínica y Examen Físico .....                     | 23 |
| Enzimas Séricas .....                                      | 24 |
| Anticuerpos. ....  | 25 |
| Anticuerpos antisintetasa .....                            | 26 |
| Anticuerpos en Dermatomiositis .....                       | 27 |
| Anticuerpos en miositis necrotizante autoinmune .....      | 29 |
| Anticuerpos en miopatía por cuerpos de inclusión .....     | 29 |
| Anticuerpos en Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo ..... | 30 |
| Resonancia Magnética Nuclear .....                         | 30 |
| Electromiografía .....                                     | 31 |
| Patofisiología e Inmunopatología .....                     | 32 |
| Diagnóstico Diferencial .....                              | 34 |
| METODOLOGÍA.....   | 36 |
| RESULTADOS .....   | 37 |
| Recomendaciones Generales .....                            | 37 |
| Recomendaciones Farmacológicas.....                        | 38 |

|                       |    |
|-----------------------|----|
| DISCUSIÓN.....        | 52 |
| CONCLUSIONES.....     | 55 |
| RECOMENDACIONES ..... | 56 |
| BIBLIOGRAFÍA .....    | 57 |

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las miopatías inflamatorias son enfermedades raras, con afectación sistémica y que pueden generar importante morbilidad residual y en algunos casos pueden ser fatales. En nuestro medio a la fecha no existe una revisión bibliográfica de las recomendaciones de manejo basadas en la evidencia para el tratamiento de estas patologías.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura en busca de la evidencia científica de las preguntas planteadas acerca del tratamiento farmacológico de las miopatías inflamatorias en la base de datos PubMed y se escogieron aquellos relacionados con estudios clínicos que brindaron información de relevancia para la práctica clínica.

**Resultados:** Se plantearon postulados de manejo los cuales dictaban individualización del tratamiento, empleo de la terapia física de forma temprana, uso de esteroides sistémicos como piedra angular del tratamiento inicial, coadyuvancia con el uso de fármacos inmunosupresores como metotrexate, azatioprina y micofenolato de mofetilo. El compromiso pulmonar asociado a IIM se puede tratar con CFM. En los casos graves o refractarios el clínico puede hacer empleo de IGIV o RTX.

**Conclusiones:** Debido a la baja incidencia y prevalencia de las IIM no existen en la actualidad estudios controlados de peso que definan el tratamiento adecuado de las mismas.



## ÍNDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 1:</b> Criterios de Bohan y Peter.....   | 6  |
| <b>Tabla 2:</b> Criterios de Clasificación EULAR/ ACR para miopatía inflamatoria idiopática del adulto y juvenil.....             | 7  |
| <b>Tabla 3:</b> Posibles factores envueltos en la patogénesis de los fenotipos de las miopatías. ....                             | 11 |
| <b>Tabla 4:</b> Manifestaciones cutáneas de la dematomiositis. ....   | 14 |
| <b>Tabla 5:</b> Criterios diagnósticos de Miopatía por Cuerpos de Inclusión del Centro Neuromuscular Europeo 2011. ....           | 18 |
| <b>Tabla 6:</b> Abordaje del compromiso cardiaco en miopatías inflamatorias. ....   | 21 |
| <b>Tabla 7:</b> Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de las miopatías inflamatorias basadas el área de compromiso ..... | 22 |
| <b>Tabla 8:</b> Anticuerpos de las miopatías inflamatorias. ....  | 27 |
| <b>Tabla 9:</b> Causas de miopatías con debilidad proximal. ....  | 35 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1:</b> Clasificación de subgrupos de miopatías inflamatorias. ....   | 9  |
| <b>Figura 2:</b> Manifestaciones cutáneas de DM. ....  | 15 |
| <b>Figura 3:</b> Calcinosis en JDM .....   | 19 |
| Figura 4: título de la figura 4.....   | 33 |
| <b>Figura 5:</b> Principales características inflamatorias de polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión y miositis necrotizante autoinmune. .... | 34 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

DM: Dermatomiositis

PM: Polimiositis

MCI: Miopatía por cuerpos de inclusión

MNA: Miopatía necrotizante autoinmune

CPK: Creatinfosfoquinasa

AST: Aspartato transferasa

ALT: Alanina transferasa

DHL: Deshidrogenasa láctica

EMG: Electromiografía

EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo

ACR: Colegio Americano de Reumatología

ADM: Dermatomiositis amiopática

JDM: Dermatomiositis juvenil

IIM: Miopatía inflamatoria idiopática

HMG-CoA reductasa: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa

EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa

GGT: Gamma glutamiltransferasa

AZA: Azatioprina

MTX: Metotrexate

MMF: Micofenolato de mofetilo

CsA: Ciclosporina A

CFM: Ciclofosfamida

IGIV: Inmunoglobulina intravenosa

## PREGUNTA DE ESTUDIO

Cuál debe ser el manejo óptimo del paciente con miopatías inflamatorias, según la evidencia científica actual y la realidad de las opciones terapéuticas disponibles?

### **Hipótesis General**

El manejo terapéutico que se brinda a las miopatías inflamatorias no es se encuentra estandarizado bajo recomendaciones basadas en evidencia.

### **Hipótesis Específicas**

1. El uso de las terapias con esteroides, metotrexate, azatioprina, micofenolato de mofetilo, anticalcineurínicos, gammaglobulina y rituximab es adecuado para el tratamiento de las miopatías inflamatorias y tiene evidencia científica de peso que lo respalda.
2. La afectación intersticial pulmonar en las miopatías inflamatorias se ve beneficiada del uso de ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y anticalcineurínicos.
3. Existen en la actualidad opciones terapéuticas efectivas para el manejo de las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis y la calcinosis.

## **Justificación**

En la práctica médica es de suma importancia que el tratamiento de las patologías se dé bajo la luz de la evidencia científica que justifique que el empleo de determinado fármaco sea beneficioso sobrepasando los potenciales efectos secundarios derivados de su uso. Cada día emerge una gran cantidad de publicaciones científicas y estudios individuales que puede dificultar al galeno decidir la conducta más adecuada. Las recomendaciones de manejo en general facilitan la elección de la conducta terapéutica a seguir. Las miopatías inflamatorias son enfermedades raras, con afectación sistémica y que pueden generar importante morbilidad residual y en algunos casos pueden ser fatales. En nuestro medio a la fecha no existe una revisión bibliográfica de las recomendaciones de manejo basadas en la evidencia para el tratamiento de esta patología. De esta manera este trabajo se plantea como un marco de referencia teórico para la eventual elaboración de recomendaciones terapéuticas de dicha patología.

## OBJETIVOS

### Objetivo General

Realizar una revisión de la literatura científica médica actual acerca del tratamiento farmacológico de las miopatías inflamatorias.

### Objetivos Específicos

1. Determinar la evidencia científica de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del proceso inflamatorio a nivel muscular en las miopatías inflamatorias: esteroides, metotrexate, azatioprina, micofenolato de mofetilo, gammaglobulina y rituximab.
2. Revisar la evidencia científica disponible para el manejo farmacológico de la neumopatía intersticial en las miopatías inflamatorias
3. Establecer según la evidencia científica si existen estrategias terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la calcinosis y de las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis.

## MARCO TEÓRICO

### Antecedentes Históricos

Las miopatías autoinmunes están compuestas por una familia heterogénea de desórdenes adquiridos del músculo y todas comparten como síntoma de presentación clínica la debilidad muscular.

En 1863, Wagner reportó el primer caso de miositis en un paciente con debilidad muscular y brote cutáneo.<sup>1</sup> Más de una década después, Unverricht en 1887 describió a un paciente similar que se presentó con debilidad muscular proximal y un brote violáceo sobre los párpados (eritema en heliotropo) y que sucumbió a arresto pulmonar. En la autopsia, se reveló un pronunciado infiltrado inflamatorio en las fibras musculares afectadas.<sup>2</sup> Unverricht acuñó el término “dermatomiositis” (DM) en la descripción del segundo caso clínico en 1891 para referirse a los pacientes con miopatía inflamatoria asociada con alguna manifestación dermatológica.<sup>2</sup>

El primer caso de polimiositis (PM) fue descrito justo unos años antes por Hepp en 1887, el cual describe a un paciente que desarrolla miopatía inflamatoria ausente de afectación cutánea.<sup>3</sup>

Por casi un siglo, después de las descripciones de casos de Hepp y Unverricht, la dermatomiositis y la polimiositis fueron consideradas las dos formas principales de miopatías inflamatorias. Sin embargo en 1967, un paciente con “polimiositis crónica” caracterizada por disfagia y prominente debilidad de los cuádriceps presenta agregados intracitoplasmáticos de estructuras filamentosas en el estudio histológico del músculo. Después, hallazgos similares en una biopsia de músculo fueron descritos en un segundo

paciente y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) fue apreciada como una forma de miopatía inflamatoria distinta. Reconociendo las manifestaciones clínicas y patológicas particulares de este paciente, Griggs y colaboradores desarrollaron criterios diagnósticos para distinguir la miositis por cuerpos de inclusión de la polimiositis y dermatomiositis, los cuales fueron publicados en 1995.<sup>5</sup>

En años recientes, se ha reconocido una forma distinta de miopatía autoinmune que presenta prominente necrosis de la miofibra y escaso infiltrado celular. Este tipo de miositis llamada miopatía necrotizante autoinmune (MNA) es ahora catalogada como una entidad diferente a las ya existentes.<sup>6</sup>

## **Epidemiología**

Las miopatías inflamatorias en su conjunto son enfermedades raras, y aunque con exactitud no se conoce su prevalencia, ya que la información se basa en criterios diagnósticos rebatidos, se sitúa entre un 0.6-1.0 por 100.000.<sup>7, 8</sup> Podemos concretar más en cuanto a la frecuencia de presentación de los diferentes tipos de miopatía inflamatoria según los grupos de edad. Así, la dermatomiositis es la más común, se presenta a cualquier edad, tanto en niños como en adultos, con dos picos, el primero entre los 5-15 años y el segundo entre 45-65 años, y es más frecuente en mujeres que en hombres.<sup>9</sup> La polimiositis suele verse después de la segunda década de la vida y es la menos común en cualquier grupo etario.<sup>9</sup> La miositis por cuerpos de inclusión es la más común por encima de los 50 años, siendo tres veces más frecuente en varones que en mujeres y en la raza blanca en comparación con la negra.



Ha existido en la literatura científica una intensa controversia en las últimas dos décadas sobre la posible ligereza en el diagnóstico de estas enfermedades, que daba lugar a un posible sobrediagnóstico.<sup>9</sup> La polémica deriva principalmente del uso de los criterios diagnósticos de Bohan y Peter de 1975,<sup>10,11</sup> en los que para establecer el diagnóstico de polimiositis y dermatomiositis (la miositis por cuerpos de inclusión no se había definido todavía como tal) en grado de probable no era necesaria la biopsia muscular, y para el grado definitivo la biopsia muscular debía presentar signos de necrosis e inflamación, datos que por sí solos, como se ha identificado posteriormente, pueden también estar presentes en otros tipos de miopatías, principalmente en algunas distrofias musculares (tabla 1).

|  |
|--|
| 1. Debilidad simétrica de cinturas y de flexores del cuello progresiva en semanas o meses con o sin disfagia o afectación de la musculatura respiratoria   |
| 2. Biopsia muscular: con evidencia de necrosis de ambos tipos de fibras tipo I y II, fagocitosis, regeneración con basofilia, núcleos vesiculares sarcolémicos y nucleolos prominentes, atrofia con distribución perifascicular, variación en el tamaño de las fibras y exudado inflamatorio frecuentemente perivascular   |
| 3. Elevación de enzimas musculares, particularmente CPK y a menudo también aldolasa, AST, ALT y DHL.   |
| 4. Tríada EMG con evidencia de potenciales de unidad motora polifásicas de amplitud y duración reducidas (miopáticas), fibrilaciones, ondas positivas, irritabilidad insercional y descargas repetitivas de alta frecuencia.   |
| 5. Signos dermatológicos: decoloración lila de los párpados (heliotropo) con edema periorbitario y dermatitis eritematosa con descamación preferentemente en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos (signo de Gottron) que también puede afectar a las rodillas, codos, maléolos mediales, cara, cuello y torso superior |
| PM definitiva: 4 de los primeros 4 criterios (3 de 4 con brote para DM definitiva)   |
| PM probable: 3 de los 4 primeros criterios (2 de 4 con brote para DM probable)   |
| PM posible: 2 de los 4 primeros criterios (1 de 4 con brote para DM posible)   |

**Tabla 1:** Criterios de Bohan y Peter.

En el 2017, EULAR (Liga Europea contra Reumatismo) y ACR (Colegio Americano de Reumatología) publicaron los nuevos criterios de clasificación de las miopatías

inflamatorias del adulto y juvenil. Estos nuevos criterios son prácticos, poseen una alta sensibilidad y especificidad (93% y 88% respectivamente) y han sido parcialmente validados en cohortes externas y son superiores a los criterios previos en capturar a los diferentes subgrupos de miopatías inflamatorias.<sup>12</sup> En el futuro se debería incluir dentro de los criterios de clasificación la realización de pruebas de anticuerpos específicos para miopatías inflamatorias y sus subtipos.

| Tabla 2. Criterios de Clasificación EULAR / ACR para miopatía inflamatoria idiopática del adulto y juvenil |             |             |   |
|--|-------------|-------------|---|
| Cuando no hay una explicación para los signos y síntomas, se utilizan estos criterios                      |             |             |   |
| Variable   | Puntaje     |             | Observaciones   |
|  | Sin biopsia | Con biopsia |   |
| <b>Edad de inicio</b>  |             |             |   |
| Edad de inicio de los primeros síntomas relacionados con la enfermedad $\geq 18$ y $< 40$ años             | 1.3         | 1.5         |   |
| Edad de inicio de los primeros síntomas relacionados con la enfermedad $\geq 40$ años                      | 2.1         | 2.2         |   |
| <b>Debilidad muscular</b>  |             |             |   |
| Debilidad simétrica objetiva progresiva de las extremidades superiores                                     | 0.7         | 0.7         |   |
| Debilidad simétrica objetiva progresiva de las extremidades inferiores                                     | 0.8         | 0.5         |   |
| Flexores del cuello relativamente más débiles que los extensores   | 1.9         | 1.6         |   |
| En las piernas, los músculos proximales son relativamente más débiles que los distales                     | 0.9         | 1.2         |   |
| <b>Manifestaciones cutáneas</b>  |             |             |   |
| Eritema en heliotropo  | 3.1         | 3.2         |   |
| Pápulas de Gottron   | 2.1         | 2.7         |   |
| Signo de Gottron   | 3.3         | 3.7         |   |
| <b>Otras manifestaciones clínicas</b>  |             |             |   |
| Disfagia o dismotilidad esofágica  | 0.7         | 0.6         |   |
| <b>Estudios de laboratorio</b>   |             |             |   |
| Anti Jo-1 positivo   | 3.9         | 3.8         | Prueba de anticuerpo sérico estandarizada y validada con resultado positivo |
| Elevación de los niveles séricos de CPK o DHL o AST o ALT  | 1.3         | 1.4         | Niveles por encima del límite superior normal                               |
| <b>Biopsia muscular</b>  |             |             |   |
| Infiltrado endomisial de células mononucleares pero no invasoras en la miofibra                            |             | 1.7         |   |
| Infiltrado mononuclear perimisial o perivascular   |             | 1.2         |   |
| Atrofia perifascicular   |             | 1.9         |   |
| Vacuolas ribeteadas  |             | 3.1         |   |

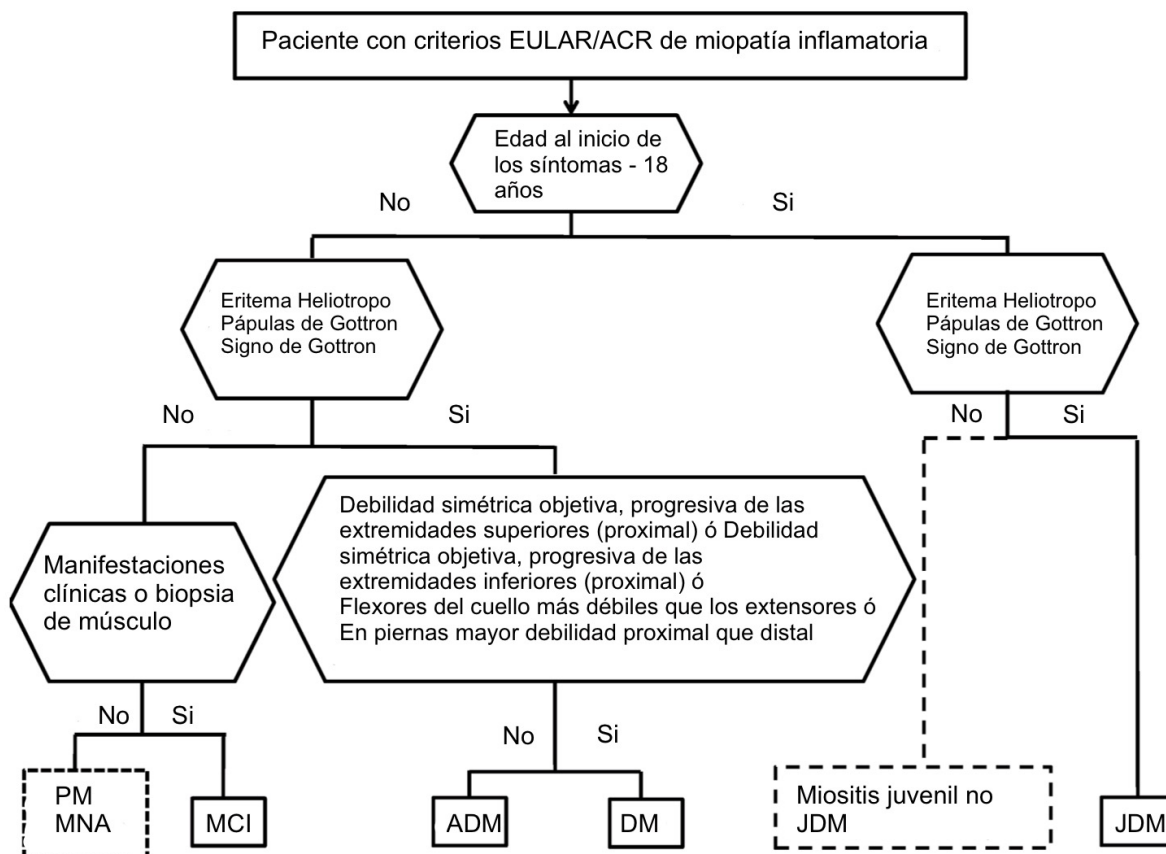
**Tabla 2:** Criterios de Clasificación EULAR/ ACR para miopatía inflamatoria idiopática del adulto y juvenil  
**Fuente:** Fuente: Modificado de Lundberg IE, Tjårlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League *Against* Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):1955–64.

En la tabla 2 aparecen los criterios de clasificación de las miopatías inflamatorias EULAR/ACR con sus respectivas variables y el puntaje asignado a cada una de ellas dándole mayor peso a las que tienen biopsia muscular compatible.

El mejor balance entre sensibilidad y especificidad fue encontrado para una probabilidad de 55-60% para los criterios que no incluían información de la biopsia de músculo y 55-75% cuando se incluía dicho estudio o un puntaje total agregado de  $\geq 5.5$  si no se incluye información de la biopsia muscular o  $\geq 6.7$  si la biopsia está incluida basada en una maximización de la ejecución estadística y mejor balance entre sensibilidad y especificidad.<sup>12</sup>

El nivel de probabilidad  $\geq 55\%$  y  $< 90\%$  fue definido como “probable miopatía inflamatoria” y un nivel de probabilidad  $\geq 90\%$  “definitiva miopatía inflamatoria”, correspondiente a tener un puntaje agregado de  $\geq 7.5$  sin biopsia de músculo y  $\geq 8.7$  con biopsia. Pacientes que caen en la probabilidad de rango  $\geq 50\%$  y  $< 55\%$  deben ser clasificados como “posible miopatía inflamatoria”. Para que un paciente sea clasificado como no portador de miopatía inflamatoria, la probabilidad debe ser  $< 50\%$  (puntaje de  $< 5.3$  sin biopsia y  $< 6.5$  con biopsia).<sup>12</sup>

Un paciente clasificado como portador de miopatía inflamatoria según los criterios EULAR/ACR puede ser luego subclasificado con el árbol de clasificación que se muestra en la figura 1.



**Figura 1:** Clasificación de subgrupos de miopatías inflamatorias.

**Fuente:** Árbol de clasificación para subgrupos de IIM. Un paciente debe cumplir primero los criterios de clasificación EULAR / ACR para IIM (probabilidad de IIM  $\geq 55\%$ ). El paciente puede subclasificarse utilizando el árbol de clasificación. El subgrupo de pacientes con PM incluye pacientes con IMNM. Para la clasificación de IBM, uno de los siguientes, \* debilidad del flexor de los dedos y respuesta al tratamiento: no mejorado, o \*\* biopsia muscular: vacuolas ribeteadas, se requiere para clasificación. \*\*\* La miositis juvenil que no sea JDM se desarrolló en base a la opinión de expertos. MNA y DM hipomiopática fueron muy pocos para permitirse subclasificación. Fuente: Modificado de Lundberg IE, Tjälmlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):1955–64.

## Factores Genéticos

Se han descrito ampliamente en la literatura la existencia de ciertos factores genéticos asociados a un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedad muscular autoinmune. Por ejemplo, la presencia del haplotipo ancestral 8.1<sup>13, 14</sup>, el Gm 3 23 5, polimorfismo de la cadena pesada de la inmunoglobulina 13<sup>15</sup>, polimorfismo del factor de necrosis tumoral 308<sup>17</sup>, están ligados a padecer dermatomiositis.

De forma semejante, ciertos alelos del complejo de histocompatibilidad clase II<sup>17</sup> y polimorfismos de un único nucleótido en el gen de interferón gamma<sup>18</sup> han sido asociados a un incremento de padecer polimiositis.

Según la revisión realizada por Gang y colaboradores, el riesgo de miositis por cuerpos de inclusión está aumentada en pacientes con dos polimorfismos diferentes del gen NOTCH4.<sup>19, 20</sup>

Los factores de riesgo inmunogenéticos también confieren susceptibilidad a desarrollar anticuerpos específicos que generan miositis.<sup>14, 21</sup> Por ejemplo, en los pacientes con miopatía necrotizante que poseen antígeno leucocitario humano clase II alelo DRB1\*11:01 tienen un riesgo aumentado de desarrollar anticuerpos que reconocen la HMG-CoA reductasa.<sup>21</sup>

## Factores Ambientales

La información recopilada en el estudio de Okada y colaboradores, indica que la exposición a radiación ultravioleta puede modular la expresión clínica e inmunológica de la enfermedad autoinmune muscular en diferentes poblaciones alrededor del mundo.<sup>22</sup>

En relación con lo anteriormente mencionado, se ha notado la expresión de anticuerpos Mi-2 en mujeres dependiendo de la intensidad de la radiación ultravioleta.<sup>23</sup>

Manlihot y su equipo constató en su estudio que un número sustancial de pacientes diagnosticados con dermatomiositis juvenil tenían una historia clínica consistente con infección previo a la instauración de los síntomas musculares.<sup>24</sup>

En otro estudio realizado en pacientes con dermatomiositis juvenil se presentó evidencia de que los síntomas cutáneos y musculares fueron precedidos por molestias gastrointestinales o respiratorias y se teorizó que ciertos procesos infecciosos podrían estar implicados en la patogénesis de la miositis.<sup>25</sup>

La DM y la PM se han presentado en pacientes infectados con virus inmunodeficiencia humana en cualquier estadio de la enfermedad.<sup>26, 27</sup>

| Tabla. 3 Posibles factores envueltos en la patogénesis de los fenotipos de las miopatías |   |          |  |
|--|---|----------|--|
| Factor   | Fenotipo  | OR Rango | Comentarios  |
| <b>Polimorfismos de genes</b>  |   |          |  |
| HLA DRB1*0301  | PM, DM, DM juvenil, miositis por cuerpos de inclusión, síndrome antisintetasa | 1.9-18.5 | Mayor asociación con anticuerpos que con fenotipo clínico  |
| HLA DRB1*0701  | Anticuerpos anti-Mi2  | 4.9-11.1 | Mayor asociación con anticuerpos que con fenotipo clínico  |
| HLA DQA1*0301  | Anticuerpos anti-p155   | 5.4      |  |
| TNF alfa 308A  | PM, DM, DM juvenil calcinosis, ulceraciones y curso crónico                   | 2.5-5.0  |  |
| Gm 3 23 5, 13  | PM, DM, DM juvenil, miositis por cuerpos de inclusión, síndrome antisintetasa | 2.2-3.4  |  |
| Gm 13  | DM juvenil  | 3.9      |  |
| <b>Agentes ambientales</b>   |   |          |  |
| Streptococcus Grupo A  | DM juvenil, PM juvenil  | 2.8      | Evidencia basada en un estudio caso control                |
| Echovirus  | Dm juvenil  | NA       | Varios casos en pacientes con agammaglobulinemia           |
| <b>Drogas</b>  |   |          |  |
| D penicilamina   | PM  | NA       |  |
| Hormona de crecimiento   | DM juvenil  | NA       |  |
| Interferon alfa y gamma  | PM, DM  | NA       |  |
| Implantes de colágeno bovino   | PM, DM  | 5.1-18.8 | Asociado con hipersensibilidad retardada                   |
| Radiación UV   | DM; anti-Mi2 en mujeres   | 3.8-17.3 | Estudios globales y epidemiológicos apoyan esta asociación |

**Tabla 3:** Posibles factores envueltos en la patogénesis de los fenotipos de las miopatías.

*Fuente: Modificado de Rider LG. Deciphering the Clinical Presentations, Pathogenesis, and Treatment of the Idiopathic Inflammatory Myopathies. JAMA. 2011 Jan 12;305(2):183.*

### **Asociación con otras enfermedades**

La DM y la PM ocurre en traslape con Esclerosis Sistémica más frecuentemente que con cualquier otra enfermedad del tejido conectivo y es a menudo asociada con varios anticuerpos séricos como el anti-RNP-U1, anti-PM-Scl o anti-RP-U3.<sup>28</sup> En un estudio se demostró que la miopatía inflamatoria se presentaba con traslape con otra enfermedad del tejido conectivo en la mayoría de los pacientes (60%) cuando las manifestaciones clínicas y serológicas contribuían a la clasificación.<sup>29</sup>

### **Manifestaciones Clínicas Generales**

Clásicamente, los pacientes que sufren de miopatía inflamatoria presentan dificultad en la realización de tareas que comprenden el uso de los grupos musculares proximales de la cintura escapular y pélvica, como por ejemplo levantarse de una silla, subir escalones o levantar objetos por encima de la cabeza.<sup>30-32</sup>

En la miositis por cuerpos de inclusión, los pacientes pueden experimentar de forma temprana dificultad con el desempeño de los músculos distales como inhabilidad para sostener ciertos objetos pequeños, dar vuelta a las llaves, apretar manos o abotonarse la camisa.<sup>33</sup>

Las caídas son frecuentes en los pacientes con miopatía por cuerpos de inclusión debido al compromiso precoz de los cuádriceps que causa inestabilidad de las rodillas y debilidad en los extensores del pie.<sup>30, 31, 33</sup> Los músculos faciales están respetados en todas las miopatías inflamatorias a excepción de la miositis por cuerpos de inclusión.<sup>33</sup>

Los músculos faríngeos y flexores del cuello a menudo son comprometidos, pero de forma más severa en la miositis por cuerpos de inclusión, causando disfagia y dificultad para mantener la cabeza firme.<sup>33</sup> En casos severos o avanzados puede existir compromiso de los músculos respiratorios llegando incluso a ameritar ventilación mecánica asistida.<sup>33</sup> Cuando la debilidad muscular es severa casi siempre se ve asociada a consumo muscular y atrofia. La sensibilidad es conservada. Los reflejos osteotendinosos profundos son preservados pero pueden llegar a estar ausentes cuando la debilidad o la atrofia muscular es severa.<sup>33</sup>

Puede presentarse mialgia o hipersensibilidad muscular, en especial en pacientes con síndrome antisintetasa pero si el dolor es severo y produce dificultad para iniciar el esfuerzo del movimiento se debe descartar fascitis o fibromialgia.<sup>34</sup>

## **Manifestaciones Clínicas Específicas**

### **Dermatomiositis**

Las manifestaciones cutáneas a menudo aparecen de forma concomitante a la debilidad muscular, pero pueden preceder a la miositis por meses o años.<sup>35</sup> Euwer y Sontheimer propusieron una clasificación en la cual las manifestaciones cutáneas son divididas en patognomónicas, altamente características y lesiones en piel compatibles (tabla 4).<sup>35</sup>



| Tabla. 4 Manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis |   |  |  |  |  |
|---|---|--|--|--|--|
| <b>Patognomónicas</b>                                   |   |  |  |  |  |
|   | 1. Pápulas de Gottron   |  |  |  |  |
|   | Pápulas con un matiz violáceo que recubre el aspecto dorso-lateral de articulaciones interfalángicas y / o metacarpofalángicas. Cuando está completamente formado estas pápulas se deprimen ligeramente en el centro, lo que puede dar una apariencia blanca y atrófica. Telangiectasias puede estar presentes.   |  |  |  |  |
|   | 2. Signo de Gottron   |  |  |  |  |
|   | Eritema violáceo macular simétrico con o sin edema superpuesto el aspecto dorsal de las articulaciones interfalángicas / metacarpofalángicas, olécranon procesos, rótula y maléolos medial.   |  |  |  |  |
| <b>Altamente características</b>                        |   |  |  |  |  |
|   | 1. Eritema en heliotropo con o sin edema de los párpados y tejido periorbitario.  |  |  |  |  |
|   | 2. Telangiectasias periungueales con o sin distrofia de las cutículas   |  |  |  |  |
|   | Eritema violáceo macular simétrico que recubre el aspecto dorsal manos y dedos (donde puede rastrear las vainas tendinosas extensoras), extensor aspectos de los brazos y antebrazos, deltoides, hombros posteriores y cuello (el chal signo), V-área de la parte anterior del cuello y la parte superior del pecho, aspecto central de la cara y frente. |  |  |  |  |
| <b>Lesiones compatibles</b>                             |   |  |  |  |  |
|   | 1. Poiquilodermatomiositis es un eritema violáceo circunscrito con telangiectasias asociadas, hipopigmentación, hiperpigmentación y atrofia superficial más comúnmente se encuentra sobre los hombros posteriores, la espalda, las nalgas y el área en V de la parte anterior cuello.   |  |  |  |  |
|   | 2. Calcinosis cutis   |  |  |  |  |

**Tabla 4:** Manifestaciones cutáneas de la dematomiositis.

**Fuente:** Modificado de Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun.* 2014 Feb;48-49:122-7.

Las manifestaciones más comunes y peculiares incluyen las pápulas de Gottron, el signo de Gottron y el eritema en heliotropo, que se muestran a continuación en la figura 2.



**Figura 2:** Manifestaciones cutáneas de DM.

**Fuente:**A. Pápulas de Gottron, B. Telangiectasia periungueal con hemorragia cuticular y distrofia, C. Manos de mecánico, D. Signo de Gottron, E. Eritema en heliotropo, F. Poiquilodermatomiositis. Fuente: Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et al. *The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis.* *J Autoimmun.* 2014 Feb;48–49:122–7.

Las calcificaciones subcutáneas en ocasiones salen a la superficie a través de la piel causando ulceraciones e infecciones, pueden ocurrir especialmente en la población pediátrica.<sup>36</sup>

Si la fuerza muscular del paciente parece normal, la DM puede estar limitada a piel (dermatomiositis amiopática) aunque puede existir compromiso muscular subclínico.<sup>36</sup>

En niños, un síntoma temprano es la “miseria”, definido como irritabilidad combinada con coloración rojiza en la cara, fatiga y dificultad para socializar.<sup>30, 36</sup>

En adultos, el riesgo de cáncer está aumentado en los primeros 3 a 5 años después del diagnóstico de DM, con una frecuencia reportada de 9 a 32%.<sup>37</sup>

Los tipos de cáncer más comunes son ovario, mama, colon, melanoma, nasofaríngeo (en asiáticos) y linfoma no Hodgkin; debido al riesgo de estas neoplasias los pacientes

necesitan tamizaje anual en los primeros 3 años posterior a la instauración de la enfermedad.<sup>37, 38</sup>

### **Polimiositis**

La polimiositis es una entidad rara y a menudo mal diagnosticada, la mayoría de pacientes con esta condición se les diagnostica posteriormente miositis por cuerpos de inclusión, miositis necrotizante autoinmune o distrofia inflamatoria.<sup>39</sup> La PM permanece como un diagnóstico de exclusión y es mejor definida como una miopatía proximal subaguda del adulto, que no presenta brote cutáneo, exposición a miotoxinas (estatinas, penicilamina y zidovudina), compromiso de los músculos faciales o extraoculares, endocrinopatías o fenotipo típico de cuerpos de inclusión.<sup>32</sup>

### **Miositis Necrotizante Autoinmune**

La miositis necrotizante autoinmune es una entidad clínico patológica distinta que ocurre más frecuentemente que la PM y representa un 19% de todas las miopatías inflamatorias.<sup>39</sup> Puede ocurrir a cualquier edad y con un inicio agudo de días a semanas o subagudo con progresión estable causando debilidad severa y niveles muy altos de CPK.<sup>40</sup>

Dicha miopatía puede ocurrir sola o después de infecciones virales, en asociación con cáncer, en pacientes portadores de alguna enfermedad del tejido conectivo como esclerodermia o en pacientes bajo medicación con estatinas en los cuales la afección muscular continua incluso después de haber suspendido el fármaco (si la miopatía

mejora después de 4 a 6 semanas de haber suspendido el fármaco, probablemente fue causada por un efecto tóxico de la estatina y no por un mecanismo inmune).<sup>40, 41</sup>

La mayoría de los pacientes con miositis necrotizante autoinmune tienen anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señal o contra 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCR).<sup>40, 41</sup>

### **Miositis por Cuerpos de Inclusión**

La miositis por cuerpos de inclusión esporádica es la miopatía adquirida más común en pacientes mayores de 50 años. Se distingue de los otros subtipos de miopatías inflamatorias por debilidad distal y resistencia a la terapia inmunosupresora.<sup>42</sup>

Estudios recientes han confirmado que hay un retraso en el diagnóstico temprano de la enfermedad y es usualmente confundida con PM. También se ha dilucidado que los pacientes con miopatía por cuerpos de inclusión tienen una sobrevida semejante a la población general pero en etapas avanzadas pueden presentar alta morbilidad incluyendo discapacidad y reducción en la calidad de vida.<sup>42</sup>

La muerte en dicha patología se ve en relación a desnutrición, caquexia, infección de la vía aérea respiratoria inferior o fallo respiratorio secundaria a broncoaspiración, debilidad global severa y debilidad de los músculos respiratorios.<sup>42</sup>

Ahora es reconocido que los hallazgos patológicos son altamente específicos cuando se presentan en combinación con la clínica, pero tienen baja sensibilidad. Sin embargo, la combinación de debilidad selectiva de los flexores de los dedos y extensores de la rodilla se cree que es típico de la miopatía por cuerpos de inclusión y no de otras miopatías.<sup>43</sup>

Para valorar mejor esta enfermedad, en el 2011 el Centro Neuromuscular Europeo elaboró una serie de criterios diagnóstico que incluye una categoría definitoria de miopatía por cuerpos de inclusión (tabla 5).<sup>43</sup>

| <b>Tabla 5. Criterios diagnósticos para Miositis por Cuerpor de Inclusión (MCI) propuestos por el Centro Neuromuscular Europeo 2011</b> |                                      |  |
|---|--------------------------------------|--|
| <b>Manifestaciones Clínicas</b>   | <b>Clasificación</b>                 | <b>Histología</b>                        |
| Duración de la debilidad > 12 meses   | Clínico patológico definido como MCI | <i>Todos los siguientes</i>              |
| CPK $\leq$ 15 límite superior normal  |                                      | Infiltrado inflamatoria endomisial       |
| Edad de inicio >45 años   |                                      | Vacuolas ribeteadas                      |
| Debilidad de los flexores de los dedos >  |                                      | Acumulación de proteínas o filamentos de |
| debilidad de la abducción de los hombros  |                                      | 15-18 nm                                 |
| <b>y / o</b>  |                                      |  |
| Debilidad de la extensión de la rodilla $\geq$ debilidad  |                                      |  |
| de los flexores de la cadera  |                                      |  |
| Duración de la debilidad > 12 meses   | Clínicamente defina como MCI         | <i>Uno o más, pero no todos</i>          |
| CPK $\leq$ 15 límite superior normal  |                                      | Infiltrado inflamatoria endomisial       |
| Edad de inicio >45 años   |                                      | Regulación hacia la alta de MHC clase I  |
| Debilidad de los flexores de los dedos >  |                                      | Vacuolas ribeteadas                      |
| debilidad de la abducción de los hombros  |                                      | Acumulación de proteínas o filamentos de |
| <b>y</b>  |                                      |  |
| Debilidad de la extensión de la rodilla $\geq$ debilidad  |                                      |  |
| de los flexores de la cadera  |                                      |  |
| Duración de la debilidad > 12 meses   | Probable MCI                         | <i>Uno o más, pero no todos</i>          |
| CPK $\leq$ 15 límite superior normal  |                                      | Infiltrado inflamatoria endomisial       |
| Edad de inicio >45 años   |                                      | Regulación hacia la alta de MHC clase I  |
| Debilidad de los flexores de los dedos >  |                                      | Vacuolas ribeteadas                      |
| debilidad de la abducción de los hombros  |                                      | Acumulación de proteínas o filamentos de |
| <b>ó</b>  |                                      |  |
| Debilidad de la extensión de la rodilla $\geq$ debilidad  |                                      |  |
| de los flexores de la cadera  |                                      |  |

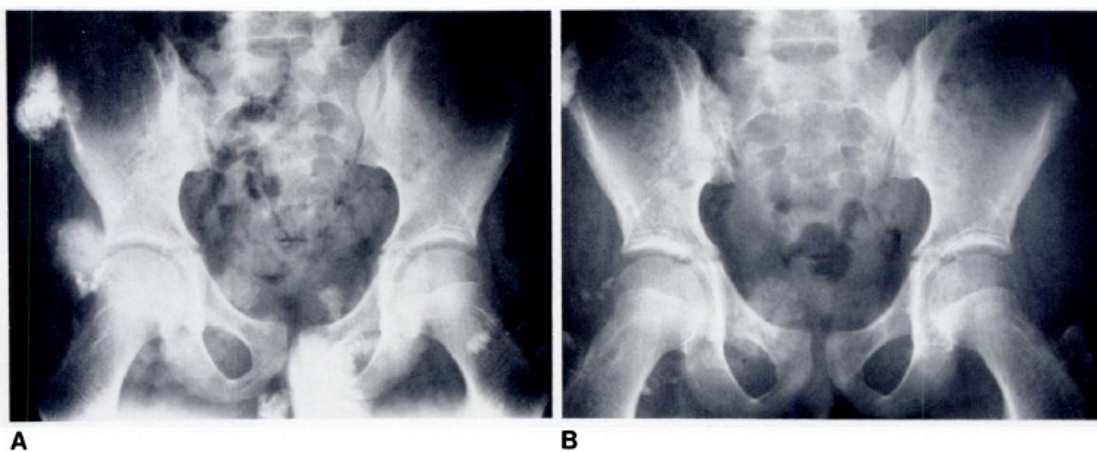
**Tabla 5:** Criterios diagnósticos de Miopatía por Cuerpos de Inclusión del Centro Neuromuscular Europeo 2011.

**Fuente:** Modificado de Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):1240–6.

## Manifestaciones Clínicas Extra Musculares

### Calcinosis

La calcificación del tejido blando ocurre más comúnmente en DM crónica, especialmente cuando inició en la infancia, siendo poco común en el adulto.<sup>44</sup> En el estudio realizado por Bowyer y colaboradores se reportó calcinosis en cerca de 40% de los casos de JDM, correlacionándolo con severidad de la afectación cutánea, vasculopatía y retraso en el inicio de terapia para el control de la actividad a nivel muscular e inflamación de la piel.<sup>45</sup> Los depósitos de calcio pueden ser intracutáneos, subcutáneos, en la fascia o intramusculares, con predilección por los sitios que presentan microtrauma a repetición como los codos, rodillas, superficies flexoras o glúteos.<sup>45</sup> Las complicaciones subsecuentes incluyen ulceración cutánea con drenaje de material cálcico e infección secundaria y contracturas articulares con alteración de la funcionalidad.<sup>45</sup>



**Figura 3:** Calcinosis en JDM

**Fuente:** A. Radiografía de pelvis inicial de un niño de 13 años con DM muestra patrón de depósito de calcio profundo. B. Con radiológico 2 años después, muchas de las calcificaciones son más pequeñas presumible a tratamiento agresivo con altas dosis de esteroides y terapia física. Fuente: Blane C, White S, Braunstein E, Bowyer S, Sullivan D. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. Am J Roentgenol. 1984 Feb;142(2):397-400.

## **Articulaciones**

Las manifestaciones articulares suelen presentarse al inicio de la enfermedad. La distribución de las molestias es semejante a la vista en artritis reumatoidea y los síntomas son leves. Los hallazgos articulares son más comunes en los síndromes de traslape o antisintetasa, en los cuales pueden llegar a hacerse crónicos y deformantes con inestabilidad de la articulación interfalángica del primer dedo de la mano, erosiones o calcificaciones periarticulares.<sup>46</sup>

## **Pulmón**

Hasta un 75% de los pacientes con miopatía inflamatoria desarrollan enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).<sup>47</sup> El compromiso pulmonar es un predictor independiente de mortalidad y la causa más importante de muerte relacionada con la enfermedad. Las complicaciones pulmonares secundarias incluyen neumonía por aspiración, infecciones oportunistas, pneumomediastino espontáneo, hipertensión pulmonar, fallo ventilatorio secundario a debilidad muscular y neumonitis inducida por drogas.<sup>47</sup>

El síndrome antisintetasa es caracterizado por la presencia de anticuerpos contra aminoacil transferasa ARN sintetasa en combinación con enfermedad pulmonar intersticial y/o miositis.<sup>48</sup>

Anti-Jo1 es el anticuerpo antisintetasa más frecuente y es asociado a un alto riesgo de padecer enfermedad pulmonar intersticial difusa. El patrón histológico más frecuente es neumonía intersticial no específica pero también hay casos reportados con neumonía

intersticial usual, neumonía organizativa criptogénica, hemorragia alveolar difusa y síndrome de dificultad respiratoria aguda.<sup>48</sup>

## Corazón

El compromiso cardíaco es uno de los factores pronóstico más importantes de las miopatías inflamatorias.<sup>49</sup> Se puede manifestar de varias maneras, como defectos en la conducción eléctrica o ritmo cardíaco, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca.<sup>49</sup> Más significativamente, cerca de un 70% de los pacientes tienen solo manifestaciones subclínicas, lo cual conlleva a un peor pronóstico.<sup>49</sup> Es importante abordar la función miocárdica en todo paciente con diagnóstico de miositis al inicio de la enfermedad y durante su seguimiento, incluso aún si el paciente se encuentra en remisión de la enfermedad, para una identificación temprana para tratar la disfunción miocárdica y prevenir esta complicación tan temida.<sup>49</sup>

| <b>Tabla. 6 Abordaje del compromiso cardíaco en miopatías inflamatorias.</b> |   |
|--|---|
| Pruebas de primer nivel  | Historia clínica, examen físico, electrocardiograma     |
|  | Biomarcadores de necrosis miocárdica: troponina, CPK MB |
|  | mioglobina  |
|  | BNP o proBNP  |
| Pruebas de segundo nivel   | Ecocardiografía   |
| En casos seleccionados   | Eco stress  |
|  | Resonancia magnética nuclear cardíaca                   |
|  | Holter  |

**Tabla 6:** Abordaje del compromiso cardíaco en miopatías inflamatorias.

**Fuente:** Modificado de Danieli MG, Gelardi C, Guerra F, Cardinaletti P, Pedini V, Gabrielli A. Cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2016 May;15(5):462–5.

## Tracto Gastrointestinal

La disfagia orofaríngea secundaria al compromiso de la musculatura esofágica proximal y faríngea es el síntoma gastrointestinal más frecuente en los pacientes portadores de



miopatía inflamatoria y los casos severos están generalmente asociados a miositis por cuerpos de inclusión.<sup>50</sup>

Debido a que los pacientes con diagnóstico reciente de miositis presentan riesgo aumentado de presentar neoplasia oculta, se recomienda la realización de gastroscopia y colonoscopia como tamizaje.<sup>50</sup>

La elevación de aminotransferasas en los pacientes con miositis se debe más que todo a liberación de isoenzimas musculares que a daño hepático.<sup>50</sup>

En la tabla 7 se resumen las principales manifestaciones del tracto gastrointestinal y hepáticas en pacientes portadores de miositis inflamatoria.

| <b>Tabla 7. Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de las miopatías inflamatorias basadas el área de</b> |   |                                    |
|--|---|------------------------------------|
| <b>compromiso</b>  |   |                                    |
|  | Compromiso  | Comentario                         |
| Orofaringue y esófago  | 1. Disfagia   | Severo en MCI                      |
|  | 2. Reflujo gastroesofágico                            | Incrementa el riesgo de malignidad |
|  | 3. Esófago atónico                                    | Alta mortalidad                    |
| Estómago   | 1. Retraso en el vaciamiento gástrico y gastroparesia |                                    |
|  | 2. Vasculitis del estómago y ulceración               | Vasculitis es común en niños       |
|  | 3. Cáncer gástrico                                    | Asociado con DM                    |
| Páncreas   | 1. Cáncer pancreático                                 | Es la malignidad más común         |
| Intestino delgado  | 1. Pneumatosis intestinal                             |                                    |
|  | 2. Alteración de la motilidad                         |                                    |
|  | 3. Pseudo obstrucción intestinal crónica              |                                    |
|  | 4. Enfermedad celiaca                                 |                                    |
| Colon y recto  | 1. Vasculopatía de colon                              |                                    |
|  | 2. Enfermedad de Crohn                                |                                    |
|  | 3. Colitis ulcerativa                                 |                                    |
|  | 4. Cáncer de colon y recto                            |                                    |
| Hígado   | 1. Elevación de transaminasas                         | Por daño a miocitos                |
|  | 2. Hígado graso                                       | Más común                          |
|  | 3. Hepatitis autoinmune                               |                                    |
|  | 4. Cirrosis biliar primaria                           |                                    |

**Tabla 7:** Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de las miopatías inflamatorias basadas el área de compromiso  
Fuente: Modificado de Gadiparthi C, Hans A, Potts K, Ismail MK. Gastrointestinal and Hepatic Disease in the Inflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin N Am.* 2018 Feb;44(1):113–29.

## **Evaluación Diagnóstica**

### **Historia Clínica y Examen Físico**

Al paciente en el cual se sospecha miopatía autoinmune se le debe realizar preguntas que ayuden a identificar cuáles son los grupos musculares afectados. Por ejemplo, dificultad para subir escaleras o levantar los brazos por encima de la cabeza sugiere debilidad proximal como la vista en DM, PM o miopatía necrotizante autoinmune. En contraste, dificultad para abrir jarros o tropezarse de forma constante indican más un patrón de debilidad muscular distal, como el visto en miopatía por cuerpos de inclusión.<sup>5</sup>

También se debe preguntar si la debilidad es simétrica, como la esperada en DM, PM y miositis necrotizante autoinmune ó asimétrica que es más frecuente en la miositis por cuerpos de inclusión. La disfagia temprana fuera de proporción con respecto a la debilidad muscular proximal es típica de la miositis por cuerpos de inclusión. La debilidad diafragmática puede causar disnea en los pacientes con miopatía autoinmune, especialmente en el contexto de debilidad muscular proximal severa.<sup>5</sup>

Se debe realizar una historia detallada de los medicamentos utilizados para valorar exposición actual a miotoxinas como estatinas, colchicina e hidroxicloroquina.<sup>51</sup>

La historia familiar debe enfocarse en si hay otro miembro de la familia con miopatía. Se debe enfatizar en preguntar si algún familiar tiene dificultad para caminar o que use bastón ó silla de ruedas. Debido a que la miopatía inflamatoria en más de un miembro de la familia es excepcionalmente raro, los antecedentes heredo-familiares positivos de miopatía sugieren fuertemente un diagnóstico alternativo (distrofia o miopatía metabólica). Sin embargo, la ausencia de historia familiar no puede descartar las bases

genéticas para estas enfermedades ya que algunas son heredadas de manera autosómica recesiva.<sup>5</sup>

La historia debe estar focalizada en las manifestaciones extra-musculares de la DM y PM, por lo que se le debe interrogar al paciente acerca de aparición de brotes cutáneos, dolores articulares, fiebre y fenómeno de Raynaud. Debido a que la miopatía inflamatoria, en especial la DM, puede estar asociada a malignidad, se le debe preguntar al paciente si ha tenido pérdida de peso inexplicable o sudoración nocturna.<sup>50</sup>

Todos los pacientes que se presentan con debilidad muscular requieren una evaluación neurológica detallada. La debilidad muscular proximal es típica de DM, PM y miositis necrotizante autoinmune. A diferencia de estos pacientes, aquellos con miositis por cuerpos de inclusión pueden tener debilidad en los músculos orbiculares de los ojos (usualmente leve), tríceps más que bíceps, flexores de las muñecas, flexores distales de los dedos (pero no los músculos intrínsecos de las manos), cuádriceps (a menudo peor que los flexores de la cadera) y los dorsiflexores del tobillo. Los hallazgos en la exploración física que sugieren un diagnóstico alternativo son pérdida de sensibilidad, hiperreflexia, fasciculaciones, debilidad facial prominente, anormalidad en el movimiento de los ojos y aleteo escapular.<sup>5</sup>

### **Enzimas Séricas**

Los niveles séricos de las enzimas musculares a menudo se encuentran elevadas en los pacientes con enfermedad autoinmune muscular activa.<sup>53</sup> El grado de elevación de la CPK probablemente refleja el grado del daño en la membrana del miocito y la necrosis. Los niveles de CPK tienden a ser especialmente alto en pacientes con miopatía

inflamatoria no tratada con una pico alrededor de 10.000 UI/L.<sup>51</sup> En contraste, los pacientes con miopatía por cuerpos de inclusión usualmente tienen niveles más bajos de CPK, incrementa típicamente menos de 1.000 UI/L. En pacientes con DM y PM se pueden presentar niveles de CPK en rangos que van desde lo normal hasta más de 50.000 UI/L dependiendo del daño de la fibra muscular. Se ha observado que algunos pacientes con enfermedad muscular activa, especialmente con DM, pueden no elevar los niveles de CPK. Los niveles de aldolasa sérica están incrementados en muchos pacientes con daño muscular activo. En algunos casos, pacientes con miopatía inflamatoria pueden presentar niveles elevados de aldolasa y contexto de CPK normal.<sup>53</sup> Otras enzimas son liberadas del músculo esquelético dañado, incluyendo la deshidrogenasa láctica y las “enzimas hepáticas” la aspartato transaminasa (AST) y alanino transaminasa (ALT). Si se desea saber si la elevación de transaminasas corresponde a daño hepático conviene revisar los niveles de gammaglutamiltransferasa (GGT). La GGT es liberada del hígado dañado mas no del músculo esquelético, por lo tanto la GGT solo se eleva en caso de que exista daño hepático.

### **Anticuerpos.**

Aproximadamente 85% de los pacientes con miositis tienen uno de los 15 anticuerpos de miositis identificados hasta la fecha.<sup>5</sup> Estos anticuerpos pueden agruparse de acuerdo con el subtipo de enfermedad.<sup>5</sup>

## **Anticuerpos antisintetasa**

En 1980, Nishikai y Reichlin descubrieron que el antiJo-1 era el más frecuente de los anticuerpos encontrados en su cohorte de pacientes con DM y PM.<sup>54</sup> Poco tiempo después, Mathews y Bernstein demostraron que la histidil tRNA sintetasa resultó ser el blanco de los antiJo-1.<sup>55</sup> Interesantemente, los pacientes con Jo-1 presentaban un fenotipo diferente, con una constelación de manifestaciones clínicas características conocidas ahora como síndrome antisintetasa. Estas manifestaciones incluyen miositis, enfermedad pulmonar intersticial difusa, artritis no erosiva, fiebre, fenómeno de Raynaud y manos de mecánico.<sup>48</sup>

Desde que fue descubierto el antiJo-1, seis sintetasas tRNA han sido identificadas como blanco de respuesta inmune (tabla 8).

Cada uno de estos anticuerpos es más raro que el antiJo-1, presentándose solo en 1-5% de los pacientes con miositis. Las manifestaciones clínicas de los pacientes portadores de síndrome antisintetasa se dan en diferentes proporciones según el tipo de anticuerpo como se muestra en la tabla 8.

| <b>Tabla 8. Anticuerpos de las miopatías inflamatorias</b> |   |  |
|--|---|--|
| <b>Anticuerpos antisintetasa</b>                           | Autoantígenos                                       | Manifestaciones Clínicas                                       |
| Anti Jo-1  | Histidil t-ARN sintetasa                            | Miositis > EPID, Raynaud, artritis, manos de mecánico, DM rash |
| Anti PL-7  | Treonil t-ARN sintetasa                             | EPID > miositis, Raynaud, artritis, manos de mecánico, DM rash |
| Anti PL-12   | Alanil t-ARN sintetasa                              | EPID > miositis, Raynaud, artritis, manos de mecánico, DM rash |
| Anti EJ  | Glicil t-ARN sintetasa                              | EPID, miositis, Raynaud, artritis, manos de mecánico, DM rash  |
| Anti OJ  | Isoleucina t-ARN sintetasa                          | EPID, miositis, Raynaud, artritis, manos de mecánico, DM rash  |
| Anti KS  | Asparaginil t-ARN sintetasa                         | EPID > miositis, Raynaud, artritis, manos de mecánico, DM rash |
| Anti Zo  | Tirosil t-ARN sintetasa                             | EPID, miositis, Raynaud, artritis, manos de mecánico, DM rash  |
| Anti Ha  |   | EPID, miositis, Raynaud, artritis, manos de mecánico, DM rash  |
| <b>Anticuerpos dermatomiositis</b>                         |   |  |
| Anti Mi-2  | Enzima remodeladora de cromatina                    | Enfermedad cutánea severa y buena respuesta al tratamiento     |
| Anti MDA5  | Gen 5 asociado a diferenciación del melanoma        | Síndrome cardiopulmonar, pápulas palmares                      |
| Anti TIF1 gamma  | Factor intermediario transcripcional gamma          | Riesgo aumentado de malignidad                                 |
| Anti NXP-2   | Proteína de matriz nuclear                          | Calcinosis subcutánea  |
| <b>Anticuerpos miopatía necrotizante autoinmune</b>        |   |  |
| Anti SRP   | Partícula de reconocimiento de señales              | Severa, refractario a tratamiento                              |
| Anti HMGCR   | HMG-CoA reductasa                                   | Miopatía asociada a estatinas mediada por inmunidad            |
| <b>Anticuerpos por cuerpos de inclusión</b>                |   |  |
| 5'-nucleotidasa citosólica 1A                              | Cataliza la hidrolisis de nucleotidos a nucleosidos | MCI  |

**Tabla 8:** Anticuerpos de las miopatías inflamatorias.

Fuente: Modificado de Mammen A. (2016) *Autoimmune muscle disease (3ra ed.)* US: Elsevier.

## Anticuerpos en Dermatomiositis

En 1976 se describieron por primera vez anticuerpos anti-Mi2 en un paciente con DM.<sup>5</sup> Investigaciones subsecuentes revelaron que Mi-2 es una enzima remodeladora de cromatina y un principal constituyente del complejo deactilasa remodeladora del

nucleosoma.<sup>5</sup> Existe evidencia que sugiere que Mi-2 juega un papel en la diferenciación y regeneración muscular.<sup>56</sup> Los pacientes con DM con positividad para anticuerpos Mi-2 tienen manifestaciones cutáneas más severas, responden especialmente bien a los esteroides y tienen un riesgo relativo menor de padecer cáncer.<sup>57</sup>

Targoff y colaboradores describieron en el 2006 una serie de anticuerpos nuevos en pacientes con DM que reconocen proteínas posteriormente identificadas como miembros de la familia factor intermediario de transcripción (TIF) 1, TIF-1 $\alpha$ , TIF-1 $\beta$ , and TIF-1 $\gamma$ .<sup>58</sup> Los anticuerpos TIF-1 $\gamma$  se encuentran en 17-41% de los pacientes con DM y además tienen manifestaciones cutáneas severas y mayor riesgo de malignidad.<sup>58</sup>

Los anticuerpos contra la proteína de matriz nuclear NXP-2 tanto en adultos como en niños, están asociados al desarrollo de calcificaciones subcutáneas.<sup>59</sup> En adultos con DM, los anticuerpos NXP-2 fueron encontrados hasta un 41% y están asociados a un aumento de riesgo de malignidad concomitante.<sup>60</sup>

Sato y colaboradores, describieron anticuerpos que reconocen el gen asociado a diferenciación de melanoma en pacientes japoneses con DM con mínimo compromiso muscular pero deterioro rápido y progresivo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa.<sup>61</sup> Subsecuentemente se describieron lesiones cutáneas características en los pacientes con MDA-5 positivos que incluyen ulceraciones cutáneas, pápulas palmares dolorosas y ulceraciones orales.

### **Anticuerpos en miositis necrotizante autoinmune**

Los pacientes portadores de anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señales (SRP) típicamente tienen biopsias musculares que revelan necrosis de la miofibra prominente y mínimo infiltrado inflamatorio celular.<sup>62</sup>

Estos anticuerpos son relativamente raros, se encuentran en alrededor 5% de los pacientes con miositis y son asociados con enfermedad severa, incluyendo niveles muy elevados de CPK, disfagia y debilidad severa que no responde bien a terapia inmunosupresora.<sup>62</sup>

Los anticuerpos que reconocen HMGCR fueron identificados recientemente en pacientes que desarrollan una miopatía necrotizante autoinmune en el contexto de la exposición a estatinas.<sup>51</sup> Esta forma a menudo grave de miopatía necrotizante autoinmune progresa a pesar de la interrupción de las estatinas y requiere terapia inmunosupresora para controlar la actividad de la enfermedad.

### **Anticuerpos en miopatía por cuerpos de inclusión**

Dos grupos encontraron recientemente autoanticuerpos que reconocían la 5'-nucleotidasa citosólica 1A (NT5C1a) en la mayoría de los pacientes con miopatía por cuerpos de inclusión.<sup>63</sup>

Dado que estos autoanticuerpos son raramente detectados en pacientes con PM, la realización de la prueba de anti-NT5- C1a puede ayudar a distinguir miopatía por cuerpos de inclusión de PM, que es un problema clínico frecuente.



### **Anticuerpos en Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo**

Los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo a menudo tienen características superpuestas de lupus (por ejemplo, erupción malar), esclerodermia (por ejemplo, esclerodactilia), artritis reumatoide y PM. De nota, la mayoría de los criterios de clasificación diagnósticos requieren la presencia de un título alto de autoanticuerpos que reconocen la ribonucleoproteína U1 (U1-RNP) para hacer un diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo.<sup>64</sup>

### **Resonancia Magnética Nuclear**

A pesar de que la biopsia muscular es esencial para el diagnóstico definitivo de las miopatías inflamatorias, la resonancia magnética nuclear (RMN) se ha convertido en la técnica de imagen de elección para la evaluación de las anomalías musculares, ya que provee imágenes de alta resolución tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y vigilancia del tratamiento. Es altamente sensible para detectar inflamación en los tejidos blandos, especialmente con la incorporación de las técnicas con supresión de grasa.<sup>65</sup> Sus ventajas incluyen: 1) no provoca dolor como la biopsia muscular y la electromiografía (EMG) y al ser no invasiva; 2) permite la evaluación longitudinal de diversos esquemas terapéuticos; 3) localiza áreas de tejido afectado, al evaluar amplios segmentos musculares, a diferencia de la biopsia muscular que evalúa tan solo una porción limitada de tejido; 4) ofrece una guía para la localización del sitio ideal de toma

de biopsia, y 5) es una técnica menos dependiente del operador, en comparación con el ultrasonido.<sup>65</sup>

La anomalía fundamental de las miopatías inflamatorias consiste en la presencia de alteración de la intensidad de la señal debida a un incremento en el agua libre intracelular o extracelular asociada al proceso inflamatorio o bien a infiltración grasa subyacentes. Las alteraciones básicas en la intensidad de la señal comprenden tres patrones reconocibles: edema muscular, infiltración grasa o atrofia muscular.<sup>65</sup>

## **Electromiografía**

### Miopatías en fase aguda

En las miopatías, el número de fibras musculares funcionando disminuye porque hay pocas fibras musculares por unidad motora; como resultado, se originan potenciales de acción de unidad motora con disminución en la amplitud y duración, dando como resultado potenciales polifásicos con duración y amplitud disminuidas, con reclutamiento temprano normal.<sup>65</sup>

### Miopatía en fase crónica

En las miopatías crónicas, especialmente cuando hay características inflamatorias o necróticas (PM, distrofias), ocurre denervación y subsecuentemente reinervación; consecuentemente, se observan potenciales polifásicos con duración y amplitud aumentadas y potenciales satélites (por la misma regeneración), aunque estos potenciales por lo general son vistos en las neuropatías crónicas. En las miopatías crónicas, dos tipos de potenciales pueden ser observados: potenciales polifásicos con

duración y amplitud aumentadas, combinado con potenciales polifásicos con duración y amplitud disminuidas, en el mismo músculo. Es muy raro que se vean sólo potenciales de duración y amplitud aumentadas. Esto es la clave en la diferenciación entre miopatías crónicas y neuropatías crónicas. En las miopatías, el reclutamiento es usualmente temprano o normal.<sup>65</sup>

### **Patofisiología e Inmunopatología**

La biopsia muscular es la exploración más importante utilizada en el diagnóstico de las miopatías inflamatorias y la concluyente en su diagnóstico.

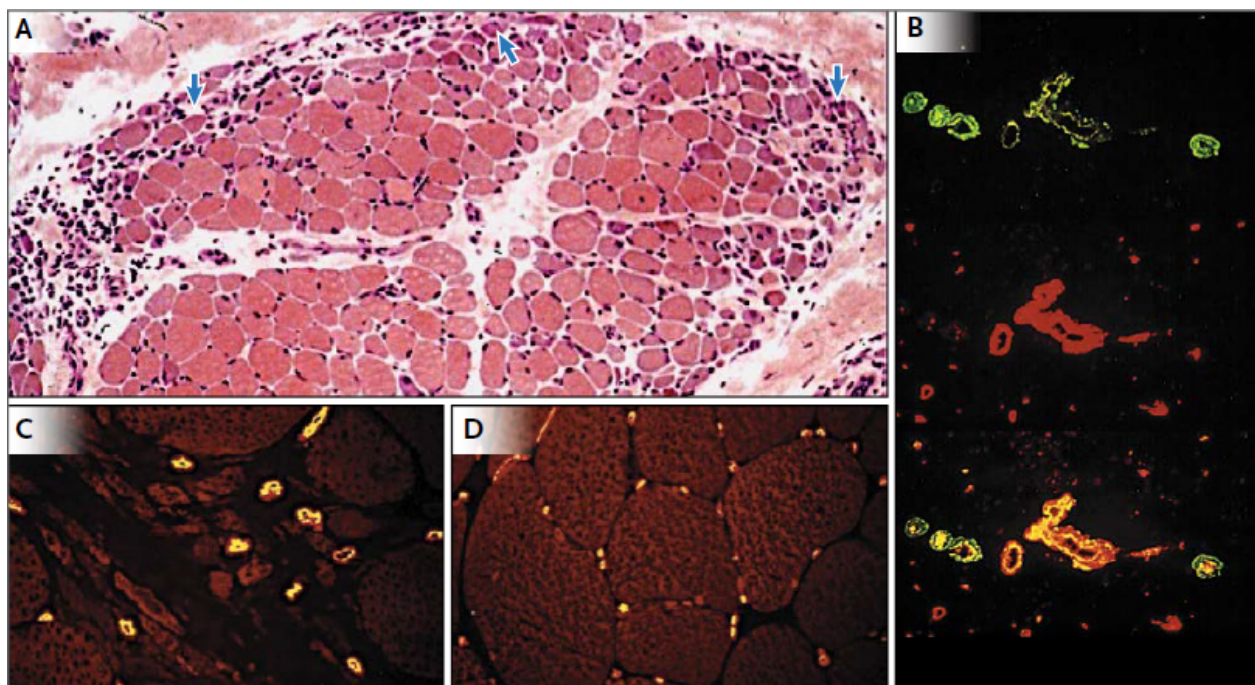
La atrofia perifascicular de las fibras musculares es una característica típica de la DM, y puede observarse incluso en ausencia de un infiltrado inflamatorio. Otros datos que respaldan el diagnóstico de DM son la reducción de los capilares, los signos de isquemia y los infiltrados inflamatorios de distribución perivascular y perifascicular.<sup>66</sup>

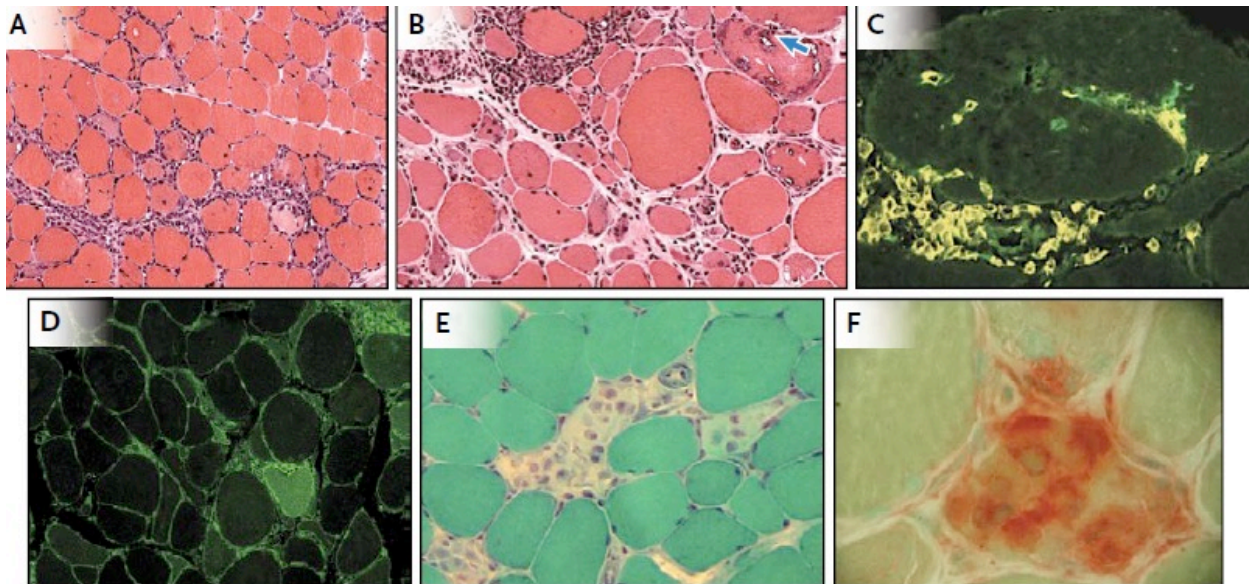
La miopatía necrótica suele ser de origen paraneoplásico (inicio agudo) o tóxico (formas de inicio solapado, crónico); sin embargo, puede darse en pacientes con PM asociada a ciertos anticuerpos, lo que dificulta el diagnóstico. La biopsia muscular muestra clásicamente la presencia de abundantes fibras necróticas y fibras regenerantes con escaso infiltrado inflamatorio a base de macrófagos. Se puede demostrar un depósito de complemento en la pared de los vasos sanguíneos, especialmente en los casos asociados a anticuerpos anti-SRP. En general, no se observa un incremento en la expresión de MHC-I como sí ocurre en la miopatía por cuerpos de inclusión o PM. Existe un infiltrado inflamatorio a costa básicamente de macrófagos, que se sitúan alrededor de las fibras necróticas o en el endomisio. La ausencia de expresión de MHC clase I y la

inexistencia de infiltrados de linfocitos T sugiere que no se trata de una inmunidad celular. En cambio, la demostración de depósito de complemento en la pared de los vasos y la presencia de macrófagos sugieren un origen de la respuesta de tipo humoral.<sup>66</sup>

La invasión de fibras musculares de aspecto normal por células T CD8+ y macrófagos, junto a la expresión difusa de MHC-I se observa en la PM y en la MCI. La presencia de vacuolas con bordes rojos y las inclusiones congofílicas de proteína amiloide respaldan el diagnóstico de MCI. Se utiliza la microscopía electrónica en la MCI para detectar tubulofilamentos citoplasmáticos e intracelulares de 15 a 20 nm.<sup>66</sup>

Para la realización de la biopsia muscular se elige el músculo que se encuentre más afectado según la exploración física. Últimamente buscando la rentabilidad diagnóstica se aboga por la realización previa de una resonancia magnética (RMN) para localizar el músculo aparentemente más afectado. Es altamente sensible para detectar inflamación en los tejidos blandos, especialmente con la incorporación de las técnicas con supresión de grasa, ya que localiza áreas de tejido inflamado, al evaluar amplios segmentos musculares, a diferencia de la biopsia muscular que evalúa tan sólo una porción limitada de tejido, ofreciendo una guía para la localización del sitio ideal de toma de biopsia.<sup>66</sup>





**Figura 5:** Principales características inflamatorias de polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión y miositis necrotizante autoinmune.

Los paneles A y B muestran cortes transversales de biopsia muscular teñidas con hematoxilina y eosina de un paciente con polimiositis (Panel A) y un paciente con miositis por cuerpos de inclusión (Panel B), en el cual focos con linfocitos invasores o las fibras musculares circundantes de aspecto saludable son visibles. En la miositis por cuerpos de inclusión, también hay características miopáticas crónicas (aumentos en el tejido conectivo y fibras atróficas e hipertróficas) y vacuolas autofágicas con material de color rojo azulado, más prominente en fibras no invadidas por las células T (flecha). En ambas polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión, las células que rodean o invaden a las fibras musculares sanas son células T CD8 +, teñidas en verde con un anticuerpo monoclonal anti-CD8 + (Panel C); también es visible la expresión generalizada de la clase MHC I, se muestra en verde en el panel D, incluso en fibras no invadidas por células T. Por el contrario, en miositis necrotizante autoinmune (una sección transversal teñida con tricrómico es se muestra en el Panel E), hay fibras necróticas dispersas invadidas por macrófagos (Panel F), que se visualizan mejor con una reacción de fosfatasa ácida (en rojo). Fuente: Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2015 Apr 30;372(18):1734–47

## Diagnóstico Diferencial

En la tabla 9 se exponen las principales patologías con las que hay que realizar el diagnóstico diferencial ante un cuadro que curse con debilidad muscular ante la sospecha de miopatía inflamatoria. Dentro del diagnóstico diferencial hemos de entender las diferencias entre los 4 tipos de miopatías inflamatorias, y dado su interés pronóstico nos ayuda a esta diferenciación el estudio histológico y el conocimiento de los autoanticuerpos que se detectan en la mayoría de estas enfermedades.

| <b>Tabla 8. Diagnóstico diferencial de miopatía inflamatorias</b>   |
|---|
| <b>Trastornos endocrinos y metabólicos</b>  |
| Hipo o hipertiroidismo, hipo o hiperfunción adrenocortical, diabetes mellitus, hipokalemia, hiperparatiroidismo                             |
| <b>Fármacos y tóxicos</b>   |
| Estatinas, fibratos, esteroides, zidovudina, alcohol, colchicina, cocaína, heroína<br>penicilamina, ciclosporina, antimaláricos, tamoxifeno |
| <b>Infecciones</b>  |
| HIV; influenza, coxsakie, adenovirus, HCV, EBV, toxoplasmosis, triquinosis  |
| <b>Enfermedades neuromusculares</b>   |
| Distrofias musculares (facioescápulo humeral, enfermedad de Steinert), miastenia gravis, esclerosis lateral amiotrófica                     |
| <b>Trastornos hidroelectrolíticos</b>   |
| Hipokalemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipo o hipernatremia   |
| <b>Miopatías de depósito</b>  |
| Enfermedad de depósito de glucógeno, miopatías mitocondriales   |
| <b>Misceláneos</b>  |
| Rabdomiolisis, actividad física extenuante, síndrome paraneoplásico, fibromialgia, miopatía del paciente crítico, déficit de vitamina D o E |

**Tabla 9:** Causas de miopatías con debilidad proximal.

**Fuente:** A.I. Turrión Nieves, R. Martín Holguerab, A.I. Sánchez Atrioa y H. Moruno Cruzb. Miopatías inflamatorias idiopáticas. *Medicine*. 2013;11(33):2040-7

## METODOLOGÍA

Se plantea la realización de una revisión de la literatura científica actual en relación con los aspectos más relevantes del tratamiento de las miopatías inflamatorias.

El protocolo planteado para la realización de esta revisión consistió en:

- Se establecieron preguntas de trabajo en relación con las principales estrategias terapéuticas en las miopatías inflamatorias.
- Se realizó una formulación de postulados preliminares de tratamiento.
- Se realizó una revisión de la literatura en busca de la evidencia científica de las preguntas planteadas.
- La búsqueda de literatura médica se llevó a cabo mediante la base de datos PubMed, identificándose artículos en inglés y en español, en cualquier periodo de tiempo, utilizando como palabras claves: dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis, juvenile dermatomyositis, idiopathic inflammatory myopathies, calcinosis, interstitial lung disease, antisintetase syndrome.
- Se realizó una selección inicial de todos los artículos relacionados con el tratamiento, posteriormente estos fueron clasificados a su relación con los postulados anteriormente planteados para luego escoger aquellos relacionados con estudios clínicos que brindaron información de relevancia para la práctica clínica.
- Finalmente los postulados inicialmente planteados fueron readecuados para reflejar el producto o el resultado de la evidencia científica analizada con el objetivo de que cada postulado resuma en forma práctica dicha evidencia.

## RESULTADOS

Con base en la revisión literaria realizada se plantean los siguientes postulados de sugerencias para el tratamiento farmacológicos de las miopatías inflamatorias con el respectivo sustento bibliográfico de los estudios que apoyan o justifican dicho postulado y su nivel de evidencia.

### Recomendaciones Generales

- *El tratamiento debe ser individualizado, y busca mantener la función muscular y conseguir la remisión completa de la actividad inflamatoria. Por ello, debe incluir programas de rehabilitación y terapia física.*

Inicialmente es recomendable el reposo, o la realización de movimientos pasivos cuando esté activa la enfermedad para evitar contracturas, pero se debe programar un régimen de ejercicios de forma precoz, que comience 2-3 semanas después de iniciado el tratamiento farmacológico, ya que el entrenamiento muscular con ejercicios contra resistencia en los pacientes con PM-DM estable es seguro, no reactiva la enfermedad y mejora la función muscular y la calidad de vida.<sup>66</sup>



## Recomendaciones Farmacológicas

- *En enfermedad de reciente diagnóstico se recomienda el uso de prednisona (o su equivalente) a dosis de 1 mg por kg de peso al día por un lapso de 4 semanas con posterior descenso escalonado.*

La prednisona es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la polimiositis y la dermatomiositis, aunque esto se basa en la experiencia y no en pruebas controladas.<sup>67</sup>

La razón para el uso de corticosteroides proviene de estudios preliminares que documentan una mejoría en la inflamación muscular. Lundberg y colaboradores, encontraron una disminución de la expresión de los antígenos del MHC de clase I, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y moléculas de adhesión celular y una mejoría de la fuerza muscular en pacientes adultos tratados con prednisolona durante 3 a 6 meses.<sup>68</sup>

La preferencia general es comenzar con dosis altas de prednisona, al menos 1 mg/ kg o 60-80 mg por día, administrados como una sola dosis diaria en la mañana (después del desayuno).<sup>69</sup>

En enfermedad de recién diagnóstico con criterios de severidad (debilidad muscular discapacitante, rápidamente progresiva o compromiso pulmonar intersticial) se puede utilizar metilprednisolona a dosis de 500 mg a 1 gramo IV al día por 3-5 días.<sup>67</sup>

Después de 3-4 semanas, la dosis diaria se reduce lentamente con el objetivo de reducir la dosis diaria en 5-10 mg cada 2-3 semanas, según la eficacia y los efectos adversos, hasta que la dosis más baja posible que controla la enfermedad sea alcanzada.<sup>67</sup>

Si en el tercer mes después de iniciar la terapia con esteroides no se observa un beneficio objetivo (definido como aumento de la fuerza y no simplemente un nivel más bajo de

CPK o aumento de la energía informado por el paciente), es probable que el paciente no responda a esteroides; en este contexto, la reducción gradual de la dosis de esteroides debe acelerarse mientras se inicia el modo de terapia de segunda línea.<sup>67</sup>

Un error táctico es la práctica de "perseguir" el nivel de CPK como un signo de respuesta, especialmente en pacientes que informan una sensación de sentirse mejor pero no necesariamente de sentirse más fuertes. Cuando la fuerza mejora, el nivel de CPK en suero disminuye, pero una disminución en la CPK sola no es un signo de mejora.<sup>36</sup>

- *En los pacientes que presentan una respuesta clínica positiva inicial al tratamiento con esteroides se debe iniciar un fármaco ahorrador de esteroides. Entre los fármacos ahorradores de esteroides se encuentran azatioprina (AZA), metotrexate (MTX) y micofenolato de mofetilo (MMF).*

La terapia combinada de esteroides con un fármaco inmunosupresor es más probable que conduzca a remisión y se ha demostrado que está asociada con un mejor resultado a largo plazo.<sup>70</sup> Ningún ensayo ha demostrado la superioridad de uno de estos agentes sobre los demás.<sup>31</sup>

Bunch y colaboradores mostró en un estudio a doble ciego controlado que los pacientes tratados con dosis de azatioprina de 2 mg/kg durante 3 meses mejoraron la fuerza muscular, pero no hubo una diferencia significativa en comparación con los controles.<sup>71</sup>

Un ensayo de seguimiento a largo plazo demostró una mejoría en la capacidad funcional a los 3 años en pacientes tratados con prednisona y azatioprina.<sup>69</sup>

Si se elige azatioprina, se debería verificar el nivel de tiopurina metiltransferasa del paciente para detectar la deficiencia de la enzima. La mielosupresión puede ocurrir en pacientes con deficiencia de tiopurina metiltransferasa que son tratados con dosis estándar de azatioprina. La dosis objetivo debe ser de 2 mg/kg de peso corporal ideal.<sup>31</sup> El metotrexate se usa desde la década de 1970 para tratar las miopatías inflamatorias. Metzger y colaboradores, demostraron mejoría en 17 de 22 pacientes con DM o PM tratados con MTX intravenoso, con normalización del nivel de CPK y mejora de la fuerza.<sup>72</sup>

Si se elige MTX, se comienza con una dosis inicial de 15 mg por vía oral una vez a la semana con 1 mg/d de suplemento de ácido fólico porque el MTX es un antagonista del metabolismo del folato. El objetivo es una dosis de MTX de 25 mg una vez a la semana a los 3 a 6 meses.<sup>31</sup> Al igual que con el uso de AZA, la elevación de transaminasas y los efectos adversos gastrointestinales son comunes en pacientes que toman MTX. La detección de una enfermedad hepática preexistente con pruebas de función hepática de referencia y la medición de anticuerpos para la hepatitis B y la hepatitis C deben realizarse antes de iniciar el MTX.<sup>31</sup> La detección de enfermedades pulmonares también se recomienda; la neumonitis inducida por MTX es un efecto adverso poco frecuente que puede ser indistinguible de la enfermedad intersticial asociada con una enfermedad del tejido conectivo.<sup>31</sup> Sin embargo, la presencia de neumopatía intersticial no es una contraindicación absoluta para el uso de MTX. La estomatitis dolorosa puede ser una complicación entre pacientes adultos con miositis. Se pueden usar dosis más altas de ácido fólico y ácido folínico como terapia de rescate para toxicidades de MTX. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo confiable

mientras toman MTX porque es teratogénico.<sup>31</sup> Rutinariamente se deben realizar ciertos estudios de seguimiento para garantizar la tolerancia del tratamiento. Dentro de 2 a 4 semanas después de comenzar con MTX o azatioprina, se debe obtener un conteo completo de células sanguíneas, enzimas hepáticas y medición de creatinina.<sup>73</sup>

El micofenolato de mofetilo ha surgido como un fármaco eficaz para tratar las miopatías inflamatorias. Es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa, que afecta la síntesis de novo de la purina y la proliferación de las células T y B.<sup>31</sup> Varias series de casos retrospectivos han demostrado su eficacia en el tratamiento de DM y PM severas. Edge y colaboradores, encontraron que 10 de 12 pacientes que tenían miositis con enfermedad cutánea severa mejoraron después de 4 a 8 semanas de MMF.<sup>74</sup>

La dosis de MMF es de 2 a 3 gramos por día. El cumplimiento puede convertirse en un problema en los rangos de dosis más altos debido a los efectos adversos, comúnmente náuseas y heces blandas. La evaluación de laboratorio es esencial para controlar la leucopenia o la transaminasas. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos confiables porque el MMF también es teratogénico.<sup>31</sup>

- *La combinación de metotrexate con azatioprina puede considerarse en pacientes que no tengan una respuesta inicial adecuada.*

Si durante el tratamiento con azatioprina o metotrexate se presentan elevaciones persistentes o progresivas en el nivel sérico de CPK o la debilidad muscular es persistente, es factible considerar la combinación de metotrexate y azatioprina.<sup>75</sup>

- *En pacientes con respuesta clínica fallida al uso de esteroides se recomienda el uso de gammaglobulina intravenosa (IGIV) a una dosis de 2 gramos por kg dividida en un lapso de 3 a 5 días.*

Cuando los glucocorticoides no inducen la remisión o en casos graves y rápidamente progresivos, es apropiado el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (2 g por kilogramo en dosis administradas durante un período de 3 a 5 días consecutivos).<sup>30, 76</sup>

Un estudio a doble ciego, demostró la efectividad de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de dermatomiositis refractaria.<sup>77</sup> Pueden requerirse infusiones mensuales para mantener la remisión.<sup>77</sup> En ensayos abiertos, la inmunoglobulina intravenosa también parece ser efectiva en el tratamiento de la polimiositis y la miositis autoinmune necrosante.<sup>31</sup> Además de la debilidad muscular grave otros escenarios donde puede considerarse el uso de gammaglobulina es la presencia de disfagia, pérdida de peso notable o erupción cutánea grave.<sup>31</sup>

El nivel sérico de IgA debe controlarse antes de administrar IG IV porque la deficiencia de IgA puede provocar fiebre, reacciones a la infusión y/o anafilaxis grave que se cree que es causada por complejos macromoleculares formados entre los anticuerpos IgA infundidos y anti-IgA.<sup>78</sup>

La justificación para el uso de inmunoglobulina IV proviene de un ensayo controlado con placebo de 15 pacientes con DM que recibieron inmunoglobulina IV todos los meses durante 3 meses. Doce pacientes tuvieron mejoría en la fuerza muscular, erupción cutánea y actividad de la vida diaria. El tratamiento con IGIV mostró un aumento en el

diámetro de la fibra muscular, resolución de los depósitos del complemento en los capilares y una reducción de los antígenos MHC de clase I.<sup>77</sup>

Varios mecanismos de acción pueden explicar sus efectos: bloqueo de los receptores Fc, inhibición de la activación del complemento e influencia el reconocimiento de antígeno por células T sensibilizadas y la modulación de la actividad mediada por el receptor Fc que conduce a la regulación negativa de la fagocitosis.<sup>78</sup> Sin embargo, el efecto favorable de IGIV en la inflamación muscular observada en las biopsias de tejido muscular no pudo repetirse en un estudio posterior que incluyó 13 pacientes resistentes al tratamiento con DM, JDM, PM y miositis por cuerpos de inclusión.<sup>80</sup>

- *Ante la falla a esteroides y gammaglobulina debe hacerse una reevaluación del caso para confirmar el diagnóstico.*

Si la enfermedad no ha respondido a los glucocorticoides y a la inmunoglobulina intravenosa, se debe volver a evaluar al paciente, y si hay incertidumbres diagnósticas, se debe considerar una nueva biopsia muscular.<sup>67</sup>

- *Si en el escenario de un caso refractario se reconfirma el diagnóstico, los agentes biológicos que han sido aprobados para el tratamiento de otras enfermedades inmunológicas se pueden plantear como opciones de tratamiento, especialmente el Rituximab (RXT) debe considerarse como opción de tratamiento.*

Rituximab (un anticuerpo anti-CD20), a una dosis de 2 g (dividido en dos infusiones con 2 semanas de diferencia) parece efectivo en algunos pacientes con dermatomiositis, polimiositis o miositis autoinmune necrosante.<sup>36</sup>

Una revisión sistemática de la literatura identificó 48 publicaciones: 19 reportes de casos, 4 estudios abiertos, 24 series de casos (8 pequeñas, 16 moderadas/grandes) y el estudio RTX in Myositis (RIM) trial. En total, se identificaron 458 pacientes con miopatías inflamatorias tratados con RTX. La dermatomiositis fue la enfermedad más frecuente [151 casos (32,9%)]. La respuesta a RTX en la polimiositis refractaria se analizó en 144 pacientes (31,4%). Además, RTX se administró a 79 pacientes con síndrome antisintetasa (17,2%) y a 72 pacientes con dermatomiositis juvenil (15,7%). El síntoma refractario más frecuente para el cual se administró RTX fue debilidad muscular (411/458, 89,7%). Hubo cierta heterogeneidad en el régimen RTX utilizado. La mayoría de los pacientes (193/458, 42,1%) recibieron el protocolo ampliamente utilizado para la artritis reumatoidea (dos infusiones a una dosis de 1000 mg de RTX, con 2 semanas de diferencia). Las terapias concomitantes fueron esteroides sistémicos, MTX, MMF, AZA, ciclofosfamida, ciclosporina o IVIG. En total, 359 (78,3%) de los 458 pacientes afectados por miositis refractaria a la terapia convencional mostraron una mejoría en una o más de las manifestaciones después del tratamiento con RTX.<sup>80</sup>

En relación específicamente con el estudio RIM, este consistió en 200 pacientes con miositis refractaria (76 con PM, 76 con DM y 48 con JDM), estos fueron asignados al azar para recibir diferentes regímenes de RTX (dos infusiones al inicio u 8 semanas después). La enfermedad refractaria se definió como la falla de los esteroides y al menos un agente inmunosupresor durante un período de al menos 3 meses de tratamiento con

el agente a una dosis eficaz conocida. En este estudio la mayoría de los pacientes (83%) respondieron al tratamiento RTX y se informó un efecto significativo de ahorro de esteroides.<sup>81</sup>

Aggarwal y colaboradores, investigaron los predictores de mejoría clínica en PM / DM pacientes tratados con RTX. La positividad de un autoanticuerpo de miositis fue el principal factor predictivo de mejoría clínica después de la terapia depleción de células B (2 a 3 veces más posibilidades de mejora en comparación con el grupo de autoanticuerpos negativos). Entre el subgrupo autoanticuerpo positivo, los pacientes con anti-Mi2 o anti-Jo1 demostraron mayor mejoría que los pacientes con otros anticuerpos.<sup>82</sup>

Específicamente en relación a pacientes con síndrome antisintetasa, un estudio multicéntrico prospectivo abierto de fase II, evaluó la eficacia de Rituximab en la valoración muscular y pulmonar. Los pacientes se inscribieron si eran refractarios a los tratamientos convencionales (prednisona y al menos 2 inmunosupresores). Recibieron 1 g de rituximab en día 0, día 15 y mes 6. El criterio de valoración primario fue la mejoría muscular basada en pruebas musculares manuales (MMT10). Los criterios de valoración secundarios fueron la normalización del nivel de creatina quinasa (CPK), la mejoría del compromiso pulmonar basado en la capacidad vital forzada y / o la capacidad de difusión de monóxido de carbono, y el número y / o dosis de inmunosupresores asociados. Doce pacientes se inscribieron, y 10 completaron el estudio. En total, siete pacientes tuvieron un aumento de al menos 4 puntos en el MMT10. El nivel de CPK disminuyó de 399 UI/L (rango, 48-11,718) a 74,5 UI/L (rango, 40-47, 857). Las dosis de corticosteroides disminuyeron a partir de 52,5 mg /día (rango, 10-70) a 9 mg /día (rango, 7-65) y seis pacientes tuvieron una disminución en la carga de sus inmunosupresores asociados. De



esta manera el Rituximab mostró eficacia en relación con mejoría de la fuerza muscular, disminución de la CPK y ahorro en la dosis de esteroides y otros inmunosupresores.<sup>83</sup>

- *En casos severos con compromiso pulmonar asociado ciclofosfamida y los inhibidores de calcineurina son opciones de tratamiento.*

El tratamiento óptimo para la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) asociada con PM / DM aún no se ha establecido claramente. Se han utilizado altas dosis de corticosteroides como tratamiento de primera línea para la EPID en pacientes con PM / DM, aunque aproximadamente la mitad de los casos de EPID son resistentes a la terapia con corticosteroides. De hecho, aproximadamente el 20% de los pacientes que reciben terapia con esteroides experimentan un deterioro de su patología pulmonar. El cincuenta por ciento de los pacientes con EPID resistentes a los esteroides mueren por insuficiencia respiratoria en un período relativamente corto.<sup>84</sup>

La ciclofosfamida intravenosa es el tratamiento inmunosupresor más comúnmente utilizado para la EPID asociada con PM / DM y puede mejorar el resultado clínico en estos pacientes. Aunque se ha informado sobre la alta eficacia clínica del tratamiento con ciclofosfamida intravenosa en pacientes con PM / DM con EPID en estudios observacionales retrospectivos o informes de casos, no se han llevado a cabo ensayos controlados aleatorios ni estudios controlados con placebo en estos pacientes debido a la gravedad y la rareza de la enfermedad.<sup>85</sup>

Yamasaki y colaboradores, realizaron un estudio abierto de 17 pacientes con DM / PM o DM amiofática tratados con CFM y prednisolona. Encontraron que 11 de los 17

pacientes tenían mejoría en la disnea, y 8 de los 17 pacientes tenían una mejoría del 10% en la capacidad vital y una regresión de la fibrosis pulmonar en la TC de pulmón de alta resolución.<sup>86</sup>

Yongpeng y colaboradores, realizaron una revisión sistemática de la literatura analizando 12 estudios no randomizados de pacientes que recibieron CFM. De acuerdo con un análisis de los estudios, el 80,8% (42/52) y el 73,1% (38/52) de los pacientes mostraron una mejoría en la fuerza y la función muscular. Los niveles de CPK disminuyeron en el 87,5% (35/40) de los pacientes. La capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) mejoraron en el 57,6% (34/59) y el 64,3% (27/42) de los pacientes. Los hallazgos de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) mejoraron en el 67,3% (35/52) de los pacientes. El tratamiento con CFM intravenosa permitió que el 58.1% (25/43) de los pacientes con EPID asociada a miopatía inflamatoria aguda / subaguda sobrevivieran. Sin embargo, 18 pacientes murieron y los hallazgos histopatológicos revelaron que las 12 muertes se debieron a daño alveolar difuso.<sup>87</sup>

La CFM es un agente alquilante que inhibe las células linfopoyéticas sin afectar las células hematopoyéticas. Además de las células T, inhibe la producción cíclica de linfocitos B productores de anticuerpos y podría ser útil en el tratamiento de la miositis en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y miositis severa.

Este medicamento puede usarse a una dosis intravenosa de 0.8-1 g / m<sup>2</sup> mensualmente. Algunos podrían preferir un régimen oral de 1.5-2 mg / kg al día. El medicamento puede ser tóxico para la vejiga urinaria, la médula ósea y el hígado.<sup>67</sup>

Los efectos de otros agentes inmunosupresores como azatioprina, micofenolato de mofetilo e inhibidores de la calcineurina, como ciclosporina y tacrolimus en pacientes con EPID asociada a PM / DM, ha sido documentado en estudios retrospectivos pequeños y en informes de casos.<sup>88</sup>

Tanto ciclosporina A (CSA) como tacrolimus se han usado para el tratamiento de miopatía inflamatoria con EPID grave.

En un estudio abierto, aleatorizado, 36 pacientes con DM activa o PM fueron aleatorizados a MTX a dosis de 7,5 mg a 15 mg una vez a la semana o CSA a dosis de 3,0 a 3,5 mg / kg al día. Los dos grupos tuvieron la misma mejoría en los resultados, como la fuerza, la resistencia y las evaluaciones globales del paciente.<sup>89</sup> Debido a los efectos adversos graves, incluida la hipertensión y la insuficiencia renal, el uso de CSA es limitado.<sup>31</sup>

Tacrolimus se une a la inmunofilina FKBP12 e inhibe la calcineurina, lo que resulta en la inhibición de la transducción de señales de las células T y la transcripción IL-2, ambas relevantes para la patogénesis de la miositis. Este fármaco puede ser eficaz en algunos casos difíciles de tratar de polimiositis, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. Oddis y colaboradores, describieron mejoría pulmonar en 8 pacientes con miopatía inflamatoria tratados con tacrolimus que tenían anticuerpos anti-Jo-1 o anti-SRP.<sup>90</sup> En un estudio retrospectivo Kurita y colaboradores, evidenciaron mejoría en la supervivencia y pronóstico pulmonar en 46 pacientes japoneses tratados con tacrolimus.<sup>91</sup>

- *Dentro del tratamiento de las manifestaciones cutáneas en DM y JDM se puede emplear el uso de bloqueadores solares y antimaláricos.*

Evitar los rayos UV es fundamental para prevenir erupciones cutáneas en pacientes con DM y JDM; uso juicioso de protectores solares con un factor de protección de 50 o más, además para una cobertura apropiada con ala ancha sombreros y camisas de manga larga deben ser aconsejados.<sup>31</sup>

Los corticosteroides tópicos a diferentes potencias así como tacrolimus tópico (0.1%) ha sido utilizado en JDM y DM.<sup>92</sup>

La hidroxicloroquina es un antimalárico administrado a 400 mg al día (6.5 mg / kg). Se usa principalmente para manifestaciones cutáneas de DM o JDM. Para los que no responden, la cloroquina se puede usar en dosificaciones de 250 a 500 mg / d. Se debe realizar un electrocardiograma basal para valorar la prolongación QT. Quinacrina es otro opción de tratamiento.<sup>93</sup> Se recomienda realizar una valoración oftalmológica previo al inicio del tratamiento con antimaláricos para descartar enfermedad macular y después de 5 años de haberse iniciado el fármaco se envía una valoración anual si el paciente todavía está tomando hidroxicloroquina y si hay factores subyacentes de riesgo para la toxicidad de la retina.<sup>94</sup> Para enfermedad cutánea refractaria, MMF ha sido reportado ser efectivo.<sup>74</sup> IGIV puede ser útil como un medicamento adicional para el tratamiento de casos refractarios con afectación cutánea.<sup>77, 93</sup>

- *Hasta la fecha no se ha identificado un tratamiento efectivo para la calcinosis.*

La calcinosis cutis es una complicación común de JDM, y su presencia sugiere una enfermedad activa y que existió un retraso en el diagnóstico y tratamiento.<sup>95</sup> Clásicamente, la calcinosis se encuentra en el nivel subcutáneo, pero se puede ver intramuscular, en fascia, y en áreas en riesgo de trauma como los codos y las rodillas. La calcinosis también puede estar presente en pacientes adultos con DM y aquellos con traslape DM / esclerodermia, aunque es menos común que en JDM. La calcinosis es desalentadora para tratar debido a la falta de respuesta significativa con la mayoría de los tratamientos. Varios agentes han sido utilizados con una mejora mínima o nula, incluyendo diltiazem, colchicina, bisfosfonatos, probenecid, warfarina y corticosteroides intralesionales.<sup>31</sup>

De estos agentes, el diltiazem puede producir una respuesta parcial. Sin embargo, un caso reciente se reporta una mejora notoria de la ulceración cutánea y calcinosis con abatacept y tiosulfato de sodio, un vasodilatador que se quela calcio, en una niña de 14 años con JDM recalcitrante, aunque el uso de estos medicamentos esta fuera de indicación en este contexto.<sup>96</sup> Eventualmente, la calcinosis puede tener cierto grado de regresión, aunque las contracturas articulares y las infecciones secundarias pueden ser complicaciones frecuentes. Si hay un dolor considerable asociado con un área de calcinosis, la escisión quirúrgica puede ser una opción.<sup>31</sup>

- *A la fecha no existe terapia farmacológica que sea efectiva para el tratamiento de la miositis por cuerpos de inclusión.*

Debido a que existe actividad citotóxica de células T y al aumento de agregados de proteínas relacionadas con amiloide por citoquinas proinflamatorias en pacientes con miositis por cuerpos de inclusión,<sup>97, 98</sup> se han utilizado los tratamientos inmunosupresores para este subtipo de enfermedad, pero todos han fallado, probablemente porque la enfermedad comienza mucho antes que el paciente busca consulta médica, para cuando ya la cascada degenerativa ya está avanzada.<sup>67</sup> Glucocorticoides, metotrexate, ciclosporina, azatioprina, y micofenolato son ineficaces, y aunque algunos pacientes pueden tener inicialmente una leve mejoría subjetiva cuando se trata con uno de estos agentes,<sup>67</sup> no se logra beneficio a largo plazo.<sup>98</sup> Se ha descubierto que la IGIV es ineficaz en ensayos controlados pero puede transitoriamente ayudar a algunos pacientes, especialmente aquellos con disfagia.<sup>99</sup>

En la actualidad, las terapias sintomáticas son la mejor opción. Para la disfagia potencialmente mortal que no responde a la inmunoglobulina intravenosa, la dilatación cricofaríngea o la miotomía pueden ser consideradas. Como con todas las miopatías inflamatorias, los ejercicios de resistencia no fatigosos y ocupacionales y las terapias de rehabilitación son útiles para mejorar la deambulaci3n, evitar caídas, evitar atrofia por desuso, y prevenir contracturas articulares.<sup>100</sup>

## DISCUSIÓN

Al ser las miopatías inflamatorias enfermedades heterogéneas, poco frecuentes y generalmente graves resulta sumamente difícil la generación de estudios clínicos grandes, con grupos control, para demostrar la eficacia de las diferentes terapias disponibles. De esta manera el tratamiento de estas entidades se basa predominantemente en evidencia clínica empírica y en estudios no controlados y reportes de series de casos.

Esta limitante no ha impedido que exista a la fecha una serie de pautas coherentes que permiten en una gran cantidad de casos una buena evolución de la enfermedad.

Los resultados de esta revisión permitieron identificar una serie de postulados que en sí mismos podrían consistir en lineamientos generales para el tratamiento farmacológico de las miopatías autoinmunes.

Sin embargo, como lo menciona el postulado general de este trabajo, dada la complejidad de esta patología, finalmente la decisión terapéutica debe ser individualizada basada en el juicio del galeno tratante, manifestaciones clínicas específicas, tolerancia a los fármacos y los eventos adversos derivados.

Se reconoce a la rehabilitación temprana como una terapia adyuvante idónea junto con la terapia farmacológica brindada.

En cuanto a la farmacoterapia se reconoce al uso de esteroides sistémico como el tratamiento de primera línea; sin embargo el uso de este fármaco carece de estudios clínicos en esta indicación y al día de hoy existen interrogantes básicos como por ejemplo cual debe ser la dosis óptima y la mejor estrategia de descenso del mismo. Un ejemplo

de esto es la heterogeneidad de esquemas documentados en la literatura para este efecto.

A la fecha se plantea como válida la utilización de cualquier fármaco ahorrador de esteroides ya que la evidencia científica de su eficacia se basa en estudios pequeños no controlados.

En los casos que no responden a esteroides el uso de IGIV parece ser la terapia más empleada y con sustento bibliográfico documentado.

Dentro de las opciones novedosas de tratamiento el RTX ha surgido como una opción nueva en casos refractarios a esteroides y IGIV. El estudio RIM y otros estudios no controlados sugieren que este fármaco es eficaz en los casos refractarios en pacientes que expresan positividad de anticuerpos, lo cual tiene sentido en la conceptualización en la etiología autoinmune humoral de la enfermedad.

En relación con el manejo del EPID asociado a la miopatía inflamatoria, muchas de las indicaciones terapéuticas son resultado de extrapolar información de manejo de EPID en otras enfermedades autoinmunes en especial al Esclerosis Sistémica.

La CFM junto con los esteroides son la estrategia más ampliamente utilizada de tratamiento, sin embargo en años recientes ha habido un creciente interés en la investigación y empleo de los anti-calceurínicos especialmente el tacrólimus en esta condición. No obstante, la literatura científica reconoce que el pronóstico del EPID asociado a IIM es sombrío en muchos casos.

Finalmente, en relación con las manifestaciones cutáneas de la enfermedad se reconoce que la fotoexposición está involucrada en la génesis y exacerbación de este cuadro por



lo cual la protección de la luz solar y el uso de antimaláricos constituyen una estrategia a considerar en el manejo de la DM y JDM.

Desgraciadamente a la fecha no existe información robusta que apoye el uso de alguna terapia específica en el tratamiento de la calcinosis.

Aunque la información bibliográfica recopilada es de baja calidad en el sentido estricto de medicina basada en la evidencia, en el escenario de una enfermedad rara como lo son las IIM, los postulados formulados a partir de esta revisión bibliográfica pueden considerarse como una guía fiable para la eventual elaboración de recomendaciones terapéuticas específicas o puede ser útil también para incentivar la investigación en las lagunas de información evidenciadas.

## CONCLUSIONES

- Basado en la evidencia proveniente de estudios no controlados y en la recomendación de expertos el tratamiento de la miopatía inflamatoria consiste en una estrategia de combinación de esteroides con fármacos inmunosupresores como AZA, MTX y MMF. En los casos refractarios o severos debe considerarse el uso de la IGIV y en casos que no respondan a esteroides y IGIV se puede emplear el RXT.
- Dentro del arsenal farmacológico actual que se puede emplear para el tratamiento del EPID en miopatías inflamatorias se cuenta con esteroides, inhibidores de la calcineurina y la ciclofosfamida, sin embargo su uso no está respaldado por estudios controlados.
- Se debe aconsejar al paciente portador de manifestaciones cutáneas por miositis inflamatoria idiopática acerca del uso de bloqueador solar con factor de protección mayor a 50 y el clínico puede emplear fármacos antimaláricos. A la fecha no existe un fármaco que tenga una eficacia clara en el tratamiento de la calcinosis asociada a DM o JDM.

## RECOMENDACIONES

- Dada la falta de estandarización en el manejo de las miopatías inflamatorias en nuestro medio, se recomienda el uso de esta revisión bibliográfica como un marco de referencia para una posterior elaboración de recomendaciones de manejo farmacológico adaptando la evidencia científica suministrada a la realidad de nuestro sistema de salud costarricense.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wagner E. Fall einer seltenen Muskelkrankheit. Dtsch Arch Heilk. 1863;4: 282.
2. Unverricht H. Dermatomyositis acuta. Dtsch Med Wochenschr. 1891;17: 41.
3. Hepp P. Ueber einen Fall von acuter parenchymatöser Myositis, welche Geschwulste bildete und Fluctuation vortauschte. Klin Wochenschr. 1887;24: 389.
4. Chous S. Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. Science. 1967;158: 1453–1455.
5. Mammen A. (2016) Autoimmune muscle disease (3ra ed.) US: Elsevier.
6. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR et al. 119<sup>th</sup> ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2004;14: 337–345
7. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet. 2003;362 (9388):971-82.
8. Kissel JT. Misunderstandings, misperceptions, and mistakes in the management of the inflammatory myopathies. Semin Neurol. 2002;22(1):41-51.
9. A. Guerrero Sola. Miopatías inflamatorias. Miopatías metabólicas y tóxicas. Medicine. 2011;10(78):5272-82
10. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 1975;292(7):344-7.

11. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(8):403-7.
12. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):1955–64.
13. O’Hanlon TP, Carrick DM, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M, Gao X, et al. Immunogenetic Risk and Protective Factors for the Idiopathic Inflammatory Myopathies: Distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 Allelic Profiles and Motifs Define Clinicopathologic Groups in Caucasians. *Medicine (Baltimore).* 2005 Nov;84(6):338–49.
14. O’Hanlon TP, Carrick DM, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M, et al. Immunogenetic Risk and Protective Factors for the Idiopathic Inflammatory Myopathies: Distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 Allelic Profiles Distinguish European American Patients With Different Myositis Autoantibodies. *Medicine (Baltimore).* 2006 Mar;85(2):111–27.
15. O’Hanlon TP, Rider LG, Schiffenbauer A, Targoff IN, Malley K, Pandey JP, et al. Immunoglobulin gene polymorphisms are susceptibility factors in clinical and autoantibody subgroups of the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):3239–46.

16. Werth VP, Callen JP, Ang G, Sullivan KE. Associations of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  and HLA Polymorphisms with Adult Dermatomyositis: Implications for a Unique Pathogenesis<sup>1</sup>. *J Invest Dermatol*. 2002 Sep;119(3):617–20.
17. Arnett FC, Targoff IN, Mimori T, Goldstein R, Warner NB, Reveille JD. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum*. 1996 Sep;39(9):1507–18.
18. Chinoy H, Salway F, John S, Fertig N, Tait BD, Oddis CV, et al. Interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms in Caucasian idiopathic inflammatory myopathy patients in UK. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb 2;66(7):970–3.
19. Rothwell S, Lamb JA, Chinoy H. New developments in genetics of myositis: *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Nov;28(6):651–6.
20. Gang Q, Bettencourt C, Machado P, Hanna MG, Houlden H. Sporadic inclusion body myositis: the genetic contributions to the pathogenesis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):88.
21. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, et al. Increased frequency of DRB1\*11:01 in anti-HMG-CoA reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res*. 2012;n/a-n/a.
22. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW, for the International Myositis Collaborative Study Group. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2285–93.

23. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, Oddis CV, Medsger TA, Reveille JD, et al. Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug;60(8):2499–504.
24. Manlhiot C, Liang L, Tran D, Bitnun A, Tyrrell PN, Feldman BM. Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset. *Rheumatology.* 2008 Apr;47(4):526–9.
25. Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Shamiyeh E, Abbott K, Mendez EP, et al. History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: Results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Research Registry. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr 15;53(2):166–72.
26. Roedling S. Unusual muscle disease in HIV infected patients. *Sex Transm Infect.* 2004 Aug 1;80(4):315–7.
27. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):1112–8.
28. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, Goulet J-R, Raymond Y, Sénécal J-L. Novel Classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Overlap Syndrome Features and Autoantibodies: Analysis of 100 French Canadian Patients. *Medicine (Baltimore).* 2005 Jul;84(4):231–49.
29. Dalakas MC. Polymyositis, Dermatomyositis, and Inclusion-Body Myositis. *N Engl J Med.* 1991 Nov 21;325(21):1487–98.

30. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *The Lancet*. 2003 Sep;362(9388):971–82.
31. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current Trends in Pathogenesis, Clinical Features, and Up-to-Date Treatment Recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jan;88(1):83–105.
32. Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies: Inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Apr;37(3):226–42.
33. Rider LG. Deciphering the Clinical Presentations, Pathogenesis, and Treatment of the Idiopathic Inflammatory Myopathies. *JAMA*. 2011 Jan 12;305(2):183.
34. Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, Dalakas MC. Update on idiopathic inflammatory myopathies: Review. *Autoimmunity*. 2006 Jan;39(3):161–70.
35. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun*. 2014 Feb;48–49:122–7.
36. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1734–47.
37. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *The Lancet*. 2001 Jan;357(9250):96–100.
38. Yu K-H, Kuo C-F, Huang LH, Huang W-K, See L-C. Cancer Risk in Patients With Inflammatory Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Nationwide



- Population-Based Dynamic Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(18):e3540.
39. van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: An overdiagnosed entity. *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):316–21.
40. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):713–21.
41. Stenzel W, Goebel H-H, Aronica E. Review: Immune-mediated necrotizing myopathies - a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features: Immune mediated necrotizing myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012 Dec;38(7):632–46.
42. Machado P, Brady S, Hanna MG. Update in inclusion body myositis: *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Nov;25(6):763–71.
43. Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):1240–6.
44. Blane C, White S, Braunstein E, Bowyer S, Sullivan D. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *Am J Roentgenol*. 1984 Feb;142(2):397–400.

45. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in Rheumatic Diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Jun;34(6):805–12.
46. Oddis CV, Medsger TA, Cooperstein LA. A subluxing arthropathy associated with the anti-jo-1 antibody in polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1990 Nov;33(11):1640–5.
47. Miller SA, Glassberg MK, Ascherman DP. Pulmonary Complications of Inflammatory Myopathy. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015 May;41(2):249–62.
48. Zamora AC, Hoskote SS, Abascal-Bolado B, White D, Cox CW, Ryu JH, et al. Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome. *Respir Med*. 2016 Sep;118:39–45.
49. Danieli MG, Gelardi C, Guerra F, Cardinaletti P, Pedini V, Gabrielli A. Cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev*. 2016 May;15(5):462–5.
50. Gadiparthi C, Hans A, Potts K, Ismail MK. Gastrointestinal and Hepatic Disease in the Inflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin N Am*. 2018 Feb;44(1):113–29.
51. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2757–66.
52. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: An analysis of clinical and laboratory features and

survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1986 Feb;15(3):168–78.

53. Nozaki K, Pestronk A. High aldolase with normal creatine kinase in serum predicts a myopathy with perimysial pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Aug 1;80(8):904–8.

54. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum.* 1980 Aug;23(8):881–8.

55. Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature.* 1983 Jul;304(5922):177–9.

56. Mammen AL, Casciola-Rosen LA, Hall JC, Christopher-Stine L, Corse AM, Rosen A. Expression of the dermatomyositis autoantigen Mi-2 in regenerating muscle. *Arthritis Rheum.* 2009 Dec;60(12):3784–93.

57. Hengstman GJD. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 antigen. *Ann Rheum Dis.* 2006 Feb 1;65(2):242–5.

58. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Kodera M, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):513–22.

59. Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, Fiorentino D. Identification of Clinical Features and Autoantibodies Associated With Calcinosis in Dermatomyositis. *JAMA Dermatol.* 2014 Jul 1;150(7):724.
60. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):710–3.
61. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul;60(7):2193–200.
62. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):209–15.
63. Benjamin Larman H, Salajegheh M, Nazareno R, Lam T, Sauld J, Steen H, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis: cN1A Autoimmunity in IBM. *Ann Neurol.* 2013 Mar;73(3):408–18.
64. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: A short analytical review. *Clin Immunol.* 2008 Jul;128(1):8–17.

65. Peña Ayala A, Escobar Cedillo RE, Espinosa Morales R, Pineda Villaseñor C. Estudios de imagen y electromiografía en las miopatías inflamatorias. *Reumatol Clínica*. 2009 Nov;5:23–7.
66. A.I. Turrión Nieves, R. Martín Holguerab, A.I. Sánchez Atrioa y H. Moruno Cruzb. Miopatías inflamatorias idiopáticas. *Medicine*. 2013;11(33):2040-7.
67. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Mar;6(3):129–37.
68. Lundberg I, Kratz A-K, Alexanderson H, Patarroyo M. Decreased expression of interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and cell adhesion molecules in muscle tissue following corticosteroid treatment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):336.
69. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum*. 1981 Jan;24(1):45–8.
70. Miró O, Laguno M, Grau JM. Relapses in idiopathic inflammatory myopathies. *Muscle Nerve*. 1999 Aug;22(8):1159-1160; discussion 1160-1161.
71. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980 Mar;92(3):365–9.
72. Metzger AL, Bohan A, Goldberg LS, Bluestone R, Pearson CM. Polymyositis and dermatomyositis: combined methotrexate and corticosteroid therapy. *Ann Intern Med*. 1974 Aug;81(2):182–9.
73. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and

- biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun 15;59(6):762–84.
74. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP. Mycophenolate Mofetil as an Effective Corticosteroid-Sparing Therapy for Recalcitrant Dermatomyositis. *Arch Dermatol [Internet]*. 2006 Jan 1 [cited 2018 Jan 23];142(1).
75. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998 Mar;41(3):392–9.
76. Mastaglia F., Zilko P. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases. *J Clin Neurosci.* 2003 Jan;10(1):99–101.
77. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A Controlled Trial of High-Dose Intravenous Immune Globulin Infusions as Treatment for Dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993 Dec 30;329(27):1993–2000.
78. Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology.* 1998 Dec;51(6 Suppl 5):S2-8.
79. Helmers SB, Dastmalchi M, Alexanderson H, Nennesmo I, Esbjornsson M, Lindvall B, et al. Limited effects of high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment on molecular expression in muscle tissue of patients with inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct 1;66(10):1276–83.
80. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology.* 2017 Jan;56(1):26–36.

81. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):314–24.
82. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, et al. Predictors of Clinical Improvement in Rituximab-Treated Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis: Clinical and Serologic Predictors of Improvement in Myositis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar;66(3):740–9.
83. Allenbach Y, Guiguet M, Rigolet A, Marie I, Hachulla E, Drouot L, et al. Efficacy of Rituximab in Refractory Inflammatory Myopathies Associated with Anti-Synthetase Auto-Antibodies: An Open-Label, Phase II Trial. Maher TM, editor. *PLOS ONE.* 2015 Nov 5;10(11):e0133702.
84. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov;63(11):3439–47.
85. Kurita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lupus.* 2015 Jan;24(1):3–9.
86. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in

- patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology*. 2007 Jan 1;46(1):124–30.
87. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2015 Jan;34(1):99–105.
88. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res*. 2010 Oct;62(10):1496–501.
89. Vencovský J, Jarosová K, Macháček S, Studýnková J, Kafková J, Bartůnková J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(2):95–102.
90. Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *The Lancet*. 1999 May;353(9166):1762–3.
91. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology*. 2015 Jan;54(1):39–44.
92. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol EJD*. 2002 Feb;12(1):50–2.
93. Callen JP. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis and Their Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Jun;12(3):192–7.



94. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology*. 2011 Feb;118(2):415–22.
95. Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty CA, Pallansch MA, Fink CW, et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol*. 1998 Jun;25(6):1198–204.
96. Wetter DA. Calcinosis Cutis Occurring in Association With Autoimmune Connective Tissue Disease: The Mayo Clinic Experience With 78 Patients, 1996-2009. *Arch Dermatol*. 2012 Apr 1;148(4):455.
97. Schmidt J, Barthel K, Zschüntzsch J, Muth IE, Swindle EJ, Hombach A, et al. Nitric oxide stress in sporadic inclusion body myositis muscle fibres: inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents interleukin-1 $\beta$ -induced accumulation of  $\beta$ -amyloid and cell death. *Brain*. 2012 Apr;135(4):1102–14.
98. Schmidt J, Barthel K, Wrede A, Salajegheh M, Bähr M, Dalakas MC. Interrelation of inflammation and APP in sIBM: IL-1 $\beta$  induces accumulation of  $\beta$ -amyloid in skeletal muscle. *Brain*. 2008 May;131(5):1228–40.
99. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, Dubourg O, Squier W, Maisonobe T, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain*. 2011 Nov 1;134(11):3176–84.
100. Alexanderson H. Exercise in Inflammatory Myopathies, Including Inclusion Body Myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Jun;14(3):244–51.