

Miopatías inflamatorias idiopáticas

J. Ivorra-Cortés, E. Quecedo-Estébanez (*), J.A. Román Ivorra, I. Chalmeta Verdejo, I. Martínez Cordellat, M.D. Garcia Armario, C. Molina Almela, C. Nuñez-Cornejo Piquer, C.P. Alcañiz Escandell, L. González, J.L. Valero, M. Muñoz.

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia).

(*) Servicio de Dermatología. Hospital Arnau de Vilanova (Valencia).

CONCEPTO

Con el término miopatía inflamatoria idiopática se denomina a un conjunto de procesos de etiología desconocida que se caracterizan por una inflamación generalizada, no supurativa, del músculo estriado. A nivel clínico, el hallazgo más frecuente es la debilidad muscular simétrica de predominio proximal.

Las entidades más representativas del grupo de miopatías inflamatorias idiopáticas son la polimiositis (PM) y la dermatomiositis (DM) del adulto, la PM y DM de la infancia, la miositis asociada a otras enfermedades del colágeno, miositis asociada a neoplasias y la miopatía por cuerpos de inclusión^(1,2,3)(tabla 1). Recientemente se ha reconocido un subgrupo de DM en el que las manifestaciones cutáneas se presentan durante períodos prolongados en ausencia de enfermedad muscular, denominándose *DM sine miositis* o *DM amiopática*⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo de enfermedades relativamente infrecuentes, con una incidencia anual de 0,8-8 casos/millón de habitantes/año⁽⁵⁾ y una prevalencia de 5-8 casos/100.000 habitantes. Es más frecuente en mujeres (2:1). Pueden presentarse a cualquier edad, con dos picos de mayor incidencia: uno en la infancia (10-15 años) que corresponde a la DMS juvenil, y otro en la edad adulta (45-60 años). En este último se incluyen los casos asociados a patología maligna⁽⁶⁾.

ETIOPATOGENIA

La etiología de estas enfermedades es desconocida, aunque se ha sugerido la implicación de diferentes fármacos, bacterias, parásitos, virus o determinantes genéticos en su patogenia.

Se observa una alteración de la inmunidad tanto celular como humoral. Prueba de ello es el

Tabla 1: **Clasificación de las enfermedades inflamatorias del músculo***

Miopatías inflamatorias idiopáticas

- Polimiositis
- Dermatomiositis
- Dermatomiositis juvenil (infantil)
- Miositis asociadas a enfermedades del colágeno
- Miositis asociada a cáncer
- Miositis por cuerpos de inclusión

Otras formas de miopatía inflamatoria

- Miositis asociada a eosinofilia
- Miositis osificante
- Miositis localizada o focal
- Miositis por células gigantes

Miopatías causadas por infección

- Bacterias: Estafilococo, clostridium, borrelia, otros...
- Virus: ECHO, coxsackie, influenza, hepatitis B, VIH, HTLV-1...
- Parásitos: Toxoplasma, tripanosoma, triquinosis, microsporidium...
- Hongos: cándida, criptococo

Miopatías asociadas a fármacos y toxinas

* Modificado de Wortmann RL. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. En: Kelley WN, Harris DE, Ruddy S, Sledge CB (Eds). Textbook of Rheumatology. 6th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 2001; 1273-1296.

acúmulo de linfocitos en el tejido muscular, la presencia de autoanticuerpos específicos dirigidos contra moléculas citoplasmáticas implicadas en la síntesis de proteínas y la respuesta a agentes inmunosupresores. En la DM predominan los acúmulos de linfocitos T CD4 +, linfocitos B CD20 +, macrófagos, células plasmocitoides dendríticas y depósitos de las últimas fracciones del complemento en las áreas perivasculares y del perimisio. En la PM y en la miopatía por cuerpos de inclusión se detectan linfocitos T CD8 + y macrófagos, invadiendo los miocitos no necróticos. Estos hallazgos

parecen indicar la distinta inmunopatogénesis de la DM y PM.

Las citocinas que se producen en las células inflamatorias, en las células endoteliales o en las propias fibras musculares podrían ser responsables de la alteración de la función muscular. También se ha observado una sobreexpresión de moléculas HLA de clase I tanto en los miocitos regenerados como en las fibras no necróticas⁽⁷⁾.

MANIFESTACIONES CLINICAS

En términos generales debemos pensar en estas enfermedades cuando un paciente presenta debilidad muscular simétrica, de predominio proximal, con o sin manifestaciones cutáneas típicas.

Manifestaciones Musculares

El compromiso muscular característico de la PM y DMS se presenta como *debilidad simétrica de la musculatura proximal de las extremidades y de los músculos flexores anteriores del cuello*. La debilidad en la cintura pelviana suele ser referida inicialmente como incapacidad para realizar actividades rutinarias, como levantarse de una silla sin apoyo o subir escaleras. La afección de la cintura escapular se manifiesta con incapacidad para peinarse o elevar los brazos por encima de la cabeza. Aunque la evolución suele producirse a lo largo de semanas o meses (subaguda o crónica), en algunos casos se evidencia una rápida progresión ocasionando de forma precoz una debilidad incapacitante. Puede existir, además, dolor y sensibilidad a la presión en los músculos afectados, en el 25-50% de los casos. La alteración del músculo estriado del tercio superior del esófago puede ocasionar dificultad en la deglución y en la respiración. Estas disfunciones se acompañan de aspiración o regurgitación y aumento de la incidencia de neumonías, especialmente en ancianos⁽⁸⁾.

Manifestaciones Cutáneas

Por lo general, el compromiso cutáneo precede en unos 6 meses a la enfermedad muscular. No hay correlación entre el curso clínico de las lesiones cutáneas y la severidad de la miositis o de las manifestaciones sistémicas extramusculares de la DMS⁽⁹⁾.

Podemos distinguir: lesiones patognomónicas, lesiones características y lesiones compatibles con la DMS, lesiones más comunes en DM juvenil y lesiones raras en la DM⁽¹⁰⁾.



Figura 1. **Pápulas de Gottron**

Lesiones patognomónicas

- Pápulas de Gottron (figura 1). Pápulas violáceas localizadas sobre las caras laterales y dorsales de las articulaciones interfalángicas y/o metacarpofalángicas. Cuando están completamente desarrolladas, comienzan a deprimirse en el centro y adquieren un aspecto blanquecino, atrófico. Se observan en el 80% de los pacientes con DM.

Lesiones muy características

- Eritema en heliotropo. Se observa hasta en el 60% de los pacientes con DM. A diferencia del lupus, tiene una coloración violácea. Afecta a la región periorbitaria y párpados, con marcada fotosensibilidad. Puede asociarse a edema palpebral, especialmente en las DMS paraneoplásicas. Para algunos autores debe ser considerado como una lesión patognomónica de la DMS⁽¹¹⁾.

Lesiones características

- Signo de Gottron. Máculas violáceas poiquilodérmicas, simétricas y confluentes, con o sin edema, en dorso de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas, olécranon, patela y maleolo medial del tobillo.

- Eritema violáceo macular. Presenta una distribución simétrica en áreas clásicas; “V” del escote y en la base posterior del cuello (“signo del chal”), así como en el cuero cabelludo. Puede observarse una extensión lineal del eritema en el dorso de las manos y dedos, superficie de extensión de los brazos y antebrazos, y en los hombros
- Telangiectasias periungueales. Suelen ser muy marcadas, con presencia de pequeños vasos capilares de trayecto tortuoso y, en su evolución, aparece distrofia de las cutículas. Se observan en el 30%-60% de los casos, en los estadios iniciales de la enfermedad.
- “Manos de mecánico”. Lesiones hiperqueratósicas bilaterales, simétricas, no pruriginosas, acompañadas de descamación, fisuras horizontales, pigmentación y fisuración, en caras laterales radiales y palmares de los dedos de las manos, confiriendo un aspecto de “manos sucias”, de trabajo manual. Parece existir una fuerte asociación entre estas lesiones y la presencia de anticuerpos antisintetasa, como Jo-1, y miositis activa⁽¹²⁾.
- Fotosensibilidad. Se manifiesta en el 50-80% de los pacientes. Las manifestaciones cutáneas de la DMS pueden ser desencadenadas por fuentes naturales o artificiales de luz ultravioleta. El espectro de acción parece incluir tanto la luz ultravioleta B (UVB) como la A (UVA)⁽¹³⁾.
- Prurito. Es una manifestación frecuente de la DM y puede ayudar a diferenciar las lesiones de la DM de las del lupus eritematoso sistémico, en cuyas lesiones el prurito es menos frecuente.

Lesiones características de la DM juvenil

- Calcinosis cutis. Es una complicación tardía, observada en el 15% de la DMS del adulto y el 60% de las DMS juveniles. Consiste en una calcificación distrófica en el tejido subcutáneo y fascia, que puede cursar con ulceración y extrusión de material cálcico. En los adultos, en general, se presenta como pápulas o nódulos subcutáneos y/o dérmicos, más prominentes en codos y manos. En la DMS infantil las lesiones son más frecuentes y extensas. Se distinguen cuatro tipos de calcificaciones: un patrón superficial con nódulos y placas dérmicas pequeñas y firmes; un patrón circunscrito, con nódulos subcutáneos periarticulares; calcinosis universal, con depósitos extensos en los planos de las fascias musculares; y finalmente un patrón restrictivo, constituido por un “exoes-

queleto” de depósitos en el tejido celular subcutáneo⁽¹⁴⁾.

Lesiones cutáneas poco frecuentes de la DM

- En ocasiones podemos encontrar alopecia difusa no cicatricial, eritrodermia, lesiones vesiculobullosas, vasculitis leucocitoclástica y livedo reticularis, pápulas hiperqueratósicas foliculares eritematosas en zonas de prominencia ósea y dorso de manos y pies (lesiones que asemejan a lesiones de pitiriasis rubra pilaris). En momentos de actividad pueden aparecer lesiones lineales eritematosas en el tronco, espalda y zona proximal de extremidades, es el denominado eritema flagelado.

Otras manifestaciones cutáneas

- Poiquilodermia. Patrón moteado de máculas hiper e hipopigmentadas intercaladas con telangiectasias *prominentes* y zonas atróficas sobre un fondo de eritema con marcada fotodistribución. Es una manifestación de cronicidad de la enfermedad. La atrofia cutánea puede provocar erosiones superficiales y ulceraciones.
- Necrosis cutánea. La aparición de lesiones necróticas cutáneas en la DMS ha sido discutida como un factor predictivo independiente de la existencia de una neoplasia subyacente. El espectro clínico de esta necrosis incluye la necrosis epidérmica, necrosis digital y la necrosis mucosa⁽¹⁵⁾.
- Paniculitis. Es una manifestación poco frecuente de la DMS. Se manifiesta con placas y nódulos subcutáneos eritematosos, dolorosos a la palpación, en nalgas, abdomen, muslos y brazos. Pueden preceder o aparecer en una DMS ya establecida. La biopsia muestra una paniculitis lobulillar o mixta de predominio linfoplasmocitario.

Manifestaciones Pulmonares⁽¹⁰⁾

Se manifiestan en forma de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), hipoventilación de origen miopático o neumonía por aspiración.

La EPI se ha correlacionado con la presencia de anticuerpos antisintetasa, sobre todo anti-Jo 1. Su frecuencia se sitúa entre 5% y el 46%. El curso de esta complicación es muy variable y cursa con tres patrones predominantes: (1) pacientes asintomáticos, con alteración pulmonar sólo detectable por pruebas de imagen o de función respiratoria, (2) pacientes con progresión clínica y radiológica lenta, a lo largo de los años y, por último, nos encontramos aquellos que tienen un (3) curso

rápido y fulminante, que se acompaña de fiebre, evidente progresión radiográfica y conduce a insuficiencia respiratoria y la muerte en pocos meses⁽¹⁶⁾. Los pacientes con DMS/PM y EPI tienen una mayor mortalidad y peor pronóstico que aquellos que no la presentan, sobre todo las formas agudas.

En el estudio de TAC de alta resolución (TACAR) pulmonar, las formas que progresan suelen mostrar un patrón de opacidades en vidrio deslustrado y signos de consolidación, así como bronquiectasias por tracción, mientras que los casos de evolución crónica suelen traducirse en un patrón reticular o en panal de abeja.

El patrón que se encuentra con más frecuencia en el TACAR es el de neumonía intersticial idiopática no específica (NINE), con opacidades irregulares, áreas de consolidación y zonas en vidrio deslustrado.

Aunque en los pacientes con DMS amiopática las manifestaciones sistémicas suelen estar ausentes, se han descrito casos de EPI hasta en el 60% de ellos en algunas series, cuando son estudiados mediante TACAR pulmonar. La evolución puede ser rápida y fatal⁽¹⁷⁾. Por ello, es importante considerar esta asociación aún en ausencia de afectación muscular.

Los síntomas más frecuentes que nos deben hacer pensar en una EPI son la tos y la disnea, si bien hasta 1/3 de los pacientes pueden ser asintomáticos. Algunos autores recomiendan que todo paciente con DM o PM sea estudiado mediante radiografía de tórax, pruebas de función respiratoria con DLCO y TACAR pulmonar. La EPI de evolución aguda es de muy mal pronóstico y, por tanto, precisa un diagnóstico y tratamiento precoz e intenso.

La EPI puede elevar los niveles de CA 19,9, CA 15,3 y CASA (cancer-associated serum antigen) sin existir neoplasia subyacente.

Las neumonías por aspiración pueden ocurrir en el 17% de los pacientes. Estos pacientes muchas veces presentan disfagia por afectación de la musculatura estriada de la faringe y de la zona proximal del esófago. En ocasiones puede aparecer afonía por afectación de la laringe.

La insuficiencia respiratoria, como consecuencia de la afectación de la musculatura intercostal o diafragmática, es más frecuente de lo que se consideraba anteriormente. Se observa una disminución de los volúmenes pulmonares y aumento de los volúmenes residuales conservándose el cociente entre el FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo)/CVF (capacidad vital

forzada). Las radiografías muestran volúmenes pulmonares pequeños y atelectasias basales.

Es importante considerar los efectos secundarios del tratamiento (infecciones favorecidas por la inmunosupresión, fibrosis intersticial por metotrexate, etc...). Más raramente se han descrito casos de derrame pleural, neumotórax, neumomediastino acompañado de enfisema subcutáneo, hemotórax o hipertensión pulmonar.

Manifestaciones Cardíacas⁽¹⁰⁾

La afectación cardíaca es frecuente, pero suele cursar de forma asintomática hasta fases evolucionadas de la enfermedad. Las alteraciones más frecuentes son los defectos de conducción y las arritmias, aunque se han descrito casos de miocarditis, fibrosis miocárdica, miocardiopatía dilatada, vasculitis coronaria (ángor e infarto de miocardio), pericarditis y taponamiento pericárdico. También puede desarrollarse un cor pulmonale secundario a la enfermedad pulmonar intersticial. Se considera que la mortalidad en los pacientes con miositis se debe a causas cardiovasculares en un alto porcentaje de casos.

Manifestaciones Gastrointestinales⁽¹⁰⁾

La miositis faríngea y del tracto superior del esófago puede ocasionar disfagia proximal tanto a sólidos como líquidos y regurgitación nasal de líquidos. También puede provocar voz nasal y ronquera así como neumonías por aspiración.

En pacientes con escleromiositis puede existir sintomatología derivada de la afectación del músculo liso esofágico y del tracto gastrointestinal. Es muy frecuente un retraso del vaciado esofágico y gástrico por alteración de la musculatura lisa intestinal.

En la DMS juvenil y del adulto se han descrito casos de hiperemia mucosa, erosiones y ulceraciones múltiples, hemorragia digestiva y perforación, debidas a infartos isquémicos localizados en intestino delgado o colon, y que están relacionados con procesos de vasculitis. Pueden tener un pronóstico sombrío con alta mortalidad.

Más raramente se han comunicado casos de atonía y ruptura esofágica, pneumatosis quística intestinal, infarto esplénico, colestasis, colangitis, cirrosis biliar primaria y pancreatitis.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El incremento de los niveles de las enzimas musculares y la presencia de autoanticuerpos son los datos más característicos de la DMS.

Tabla 2: **Anticuerpos específicos de miositis (consolidados)**

Anticuerpo (Ac)	Nombre (antígeno)	%	Clínica
ANTICUERPOS ANTISINTETASA			
Ac-anti-aminoacil-tRNA sintetasas	anti-Jo-1 (histidil-tRNA sintetasa)	24-26	El Sd. Antisintetasa se caracteriza por fiebre, EPI, poliartritis, fenómeno de Raynaud, "manos de mecánico". Responden de forma incompleta al tratamiento con corticoides.
	anti-PL-7 (threonil- tRNA sintetasa)		
	anti-PL-12 (I y II) (alanin -tRNA sintetasa)	< 3	
	antiOJ (Isoleucil- tRNA sintetasa)	< 3	
	anti-EJ (Glicil- tRNA sintetasa)	< 3	
	antiKS (asparaginil-tRNA sintetasa)	< 2	
	anti-Zo(fenilalanil-tRNAsintetasa)		
anti-Ha(tirosil-tRNA sintetasa)	< 1		
ANTICUERPOS NO ANTISINTETASA			
Ac anti SRP	Partícula de reconocimiento de señal	4-5	PM de inicio agudo. Posible aumento de la afectación cardíaca y distal.
Ac anti Mi-2	ADN Helicasa	5-14	Dermatomiositis
Anti-HMGCR (anti-200/100)	HMGCR (HMG-CoA reductasa)		Miopatía necrotizante relacionada en la mayoría de los casos con la ingesta de estatinas, aunque hay un pequeño grupo de pacientes que no refieren exposición previa a estatinas.
Anti-MDAS (anti-CADM 140)	MDAS (gen asociado a la diferenciación del melanoma)		DM: miositis asociada a cáncer, DM con EPI rápidamente progresiva, neumomediastino
Anti 155/140	Factor intermediario transcripcional 1'Y	13% DM Japón	Miositis asociada a cáncer
Anti-140	Proteína nuclear de la matriz (NXP-2)		DM amiopática
Anti-155 KD		21% DM	
Anti-SAE	SAE (enzima modificadora- activadora de la small ubiquitin-like		DM: miositis asociada a cáncer, DM con EPI rápidamente progresiva, neumomediastino

Modificado de Khan S et. al (10).

Enzimas Musculares

El daño muscular ocasiona un aumento de los niveles de enzimas musculares. La elevación de la creatin fosfokinasa (CPK) es el indicador más sensible y específico de la enfermedad muscular activa, presente en el 90% de pacientes. La aldolasa sérica es un indicador menos sensible que la CPK para detectar la miositis activa, sin embargo, sus niveles pueden estar elevados en presencia de CPK normal⁽¹⁸⁾. Las transaminasas hepáticas (GOT, GPT) y la lactato deshidrogenasa (LDH) pueden estar elevadas, pero son poco específicas.

Autoanticuerpos(10,19)

Su papel etiopatogénico no queda claro. Podemos encontrar autoanticuerpos dirigidos contra el RNA y ciertos antígenos citoplasmáticos relacionados con la síntesis de proteínas en el 60% de los pacientes con PM y DM. Este porcentaje es mayor cuando la miositis se asocia a otras colagenopatías. Debido a los continuos avances que se producen en la identificación de nuevos autoanticuerpos, podemos encontrar cambios y discrepancias entre diversas fuentes en cuanto a nomenclatura y clasificación de los

Tabla 3: **Anticuerpos asociados a miositis**

Anticuerpos	Antígenos	Manifestaciones Clínicas
PM-Scl	no identificado	Síndrome de superposición miositis-esclerodermia
U1RNP	U1 RNP	Enfermedad mixta del tejido conectivo
snRNP no U1 (RNPs nucleares pequeños)	U2, U4/6, U5, U3 RNP	Síndrome de superposición miositis-esclerodermia
Ro(SS-A) . Ro 60 y Ro 52	Proteínas del RNA	Miositis con síndrome de sjogren o lupus eritematoso
56 KDa	Partícula del RNP	Miositis, a menudo asociado a Jo-1
Ku	Proteínas del ADN	Síndrome de superposición miositis –LES/esclerodermia
KJ	no identificado	PM, fenómeno de raynaud, enfermedad pulmonar intersticial
Fer	Factor de elongación 1a	Miositis
Mas	Antígeno tRNA Ser	Miositis, rabdomiolisis y hepatitis crónica
MJ	no identificado	Dermatomiositis juvenil
hPMS1	Proteína relacionada con la Reparación del ADN	Miositis

Modificado de Khan et al ⁽¹⁰⁾.

autoanticuerpos y de los antígenos a los que van dirigidos. En términos generales podemos diferenciar entre anticuerpos específicos de miositis (tabla 2) y autoanticuerpos asociados a miositis que pueden aparecer en otras colagenopatías y síndromes de superposición (tabla 3). Entre los específicos se encuentran los anticuerpos anti-sintetasas (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo y Ha) y los no antisintetasa. Dentro de estos últimos tenemos al SRP (partícula de reconocimiento de señal), anti-Mi2, anti-HMGRC, anti-MDAS, anti-155/140, anti-140, anti-155 y anti SAE. Los anticuerpos asociados a miositis no son específicos de las miopatías. Los más importantes son anti-PM-Scl, Ku, U1 RNP, RNP distintos al U1 (U2-RNP, U4/U6-RNP y U5-RNP), Ro (SS-A), 56 KDa, KJ, Fer Mas ,MJ, hPMS1 (tabla 3).

Sólo en un tercio de los pacientes se detectan anticuerpos específicos de miositis, siendo más frecuentes en aquellos casos no asociados a neo-

plasia. Estos anticuerpos están dirigidos contra el RNA de proteínas citoplasmáticas que intervienen en la síntesis proteica. Se ha observado que sus niveles se correlacionan con determinadas características clínicas, con la actividad de la enfermedad y tienden a desaparecer con su remisión. Podemos distinguir varios grupos, el más frecuente es el anti-Jo-1, presente en el 20% de DMS y en el 30-40% de PM y que se asocia con la presencia de síndrome antisintetasa. Los anti-SRP se asocian con alteraciones cardíacas y enfermedad grave y los anti-Mi 2 son propios de la DMS (signo de la “V” del escote, signo de chal, engrosamiento de las cutículas, artralgias, artritis, fenómeno de Raynaud, EPI y ausencia de enfermedad cardíaca).

Recientemente se ha descrito la presencia de Ac anti-155 Kd en el 21% de pacientes con DM. Su presencia se asocia a un factor genético de riesgo HLA DQA1*0301 a un aumento de la frecuencia

del rash en V, y los pacientes presentan manifestaciones clínicas diferentes de aquellos con anticuerpos antisintetasa. Los pacientes con anti-155/140 representan el 13% de pacientes con DMS en la población japonesa. Parecen ser muy específicos de esta enfermedad, y se asocian a eritema flagelado y a neoplasia, además del signo de Gottron y eritema en heliotropo. También se ha descrito la asociación del Ac anti-CADM-140 como marcador de DM amioipática, en un subgrupo de pacientes caracterizado por baja asociación de afectación muscular y de neoplasia subyacente, pero con mayor riesgo de vasculopatía y de EPI rápidamente progresiva⁽²⁰⁾.

HALLAZGOS ELECTROMIOGRÁFICOS

Los hallazgos electromiográficos reflejan el aumento de la irritabilidad de la membrana de las células musculares estriadas y aparece la clásica tríada, que incluye:

- Actividad insercional aumentada e incremento de la actividad espontánea.
- Potenciales de acción polifásicos de baja amplitud y de corta duración, con activación voluntaria.
- Descargas de alta frecuencia, bizarras, de inicio y suspensión súbitas.

Hay que tener en cuenta que casi el 10% de los pacientes con miositis documentada por biopsia tienen un EMG normal.

BIOPSIA MUSCULAR⁽²¹⁾

Tanto en la PM como en la DMS aparece necrosis de las fibras musculares, degeneración y regeneración de las mismas e infiltrado celular inflamatorio. Sin embargo, existen diferencias entre ambas entidades:

- Dermatomiositis: Se considera que la lesión primaria ocurre a nivel de los vasos sanguíneos. Se detectan depósitos de la porción terminal del complejo C5b-9 antes de que aparezca el infiltrado. El infiltrado es de predominio perifascicular y perivascular. Predominan células B y el cociente de células T CD4+/CD8+ está aumentado. La atrofia y fibrosis es de predominio perifascicular. Las fibras musculares anormales se agrupan habitualmente en una porción del fascículo, sugiriendo la presencia de microinfartos.
- Polimiositis: El infiltrado celular predomina en el interior del fascículo. Las células inflamato-

rias están en contacto con las fibras musculares individuales. Las fibras alteradas se encuentran de forma irregular por todo el fascículo y no concentradas como en la DMS. No hay evidencia de vasculopatía, ni de depósitos de inmunocomplejos. Hay un aumento de las células T CD8+ citotóxicas.

- Miopatía por cuerpos de inclusión: En general los hallazgos son semejantes a los encontrados en la PM; no se observan exudados perivasculares. El dato característico, aunque no es patognomónico, es la presencia de vacuolas intracelulares alineadas. En la microscopía electrónica se observan inclusiones tubulares o filamentosas intracitoplasmáticas o intracelulares.

La biopsia debe realizarse en un músculo afecto, pero que no presente demasiada atrofia y, a ser posible, en el que previamente no se haya realizado el electromiograma. Los músculos elegidos habitualmente son recto anterior, biceps braquial y el deltoides. La resonancia magnética puede ser de ayuda para localizar los músculos más alterados.

Se recomienda que la biopsia sea valorada por un patólogo con experiencia y que disponga de los medios necesarios para realizar estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales. La biopsia abierta proporciona muestras de mayor tamaño. Con independencia del lugar donde se realice, una muestra debería congelarse inmediatamente para la realización de estudios bioquímicos y genéticos, y otra muestra debe involucrarse en una gasa humedecida en suero fisiológico. El material obtenido debe llegar al patólogo en una o dos horas como máximo.

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM permite identificar los músculos afectados. Muestra edema muscular en los estadios agudos de la enfermedad, que se correlaciona con los hallazgos histopatológicos. Dicho edema disminuye con el tratamiento corticoideo; en este sentido la RM es de cierta utilidad para valorar la respuesta al tratamiento. Por tanto, en ocasiones podría complementar al EMG y a la biopsia muscular en el diagnóstico, pero nunca sustituir a esta última. También puede verse alterada en casos de DM amioipática. En general es útil obtener imágenes en secuencias T1, y secuencias espin eco rápidas potenciadas en T2 con supresión grasa. En la secuencia T1 la grasa muestra señal aumentada y puede ayudarnos a valorar las formas crónicas, en

las secuencias T2 el edema se detecta como aumento de señal.

TIPOS ESPECIALES DE DM Y PM

DM de la Infancia o Juvenil

La DM en la infancia suele comenzar antes de los 10 años de edad. En su presentación más frecuente aparece febrícula, rash fotolocalizado y artritis de pequeñas y grandes articulaciones, que en ausencia de tratamiento conduce a deformidades y contracturas. Las manifestaciones cutáneas de la DMS infantil son similares a la DMS clásica. Como peculiaridades presentan una mayor frecuencia de vasculitis asociada y calcinosis. Esta última afecta al 30-70% de los pacientes (frente al 10% de los adultos). Otras manifestaciones poco frecuentes son la paniculitis, hipertrichosis y la lipoatrofia⁽²²⁾. La afección digestiva puede cursar con vasculitis, ocasionando infartos isquémicos, hemorragias y perforaciones intestinales. No existe asociación con neoplasia oculta.

DM y PM asociada a otras enfermedades del tejido conectivo

La asociación con otras conectivopatías se ha observado en 10-40% de los casos, con un claro predominio del sexo femenino en estos casos (9:1). Las enfermedades asociadas incluyen: enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia, LES, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y PAN, entre otros. Para ser considerado como síndrome overlap, ha de cumplir los criterios de las dos enfermedades presentes.

A diferencia de la DM y PM clásicas, suelen poseer anticuerpos no específicos de miositis, anti-RNP, Scl-70, anti-Ro/SS-A, anti Pm-Scl, anti-Ku, dsDNA, etc..., además es frecuente la presencia de factor reumatoide y ANA a títulos elevados (>1/640).

Los pacientes con anticuerpos anti- Pm-Scl, desarrollan un síndrome overlap, definido como *escleromiositis o esclerodermatomiositis*, consistente en un cuadro de dermatomiositis o polimiositis, asociado con lesiones esclerodermiformes (generalmente limitadas a manos y cara), fenómeno de Raynaud, artritis no deformante, afectación pulmonar y esofágica⁽²³⁾.

Estatinas : miopatía por fármacos y miopatía inflamatoria autoinmune^(10,24)

Las estatinas pueden provocar una miopatía que cursa con dolor muscular, debilidad y elevación

de los niveles séricos de CPK que puede llegar a 10 veces sus valores normales. Sin embargo es más frecuente que provoquen un síndrome más leve con elevaciones menores de CPK y/o mialgias o calambres. En general los signos y síntomas desaparecen al retirar el fármaco, aunque en ocasiones puede persistir los síntomas durante un tiempo. Parece que lovastatina, simvastatina y atorvastatina conllevan un mayor riesgo de provocar miopatía que pravastatina o fluvastatina.

Recientemente se ha descrito un grupo de pacientes de más de 50 años con anticuerpos anti-200/100, con manifestaciones clínicas, EMG y hallazgos anatomopatológicos indistinguibles de las miopatías inflamatorias miopáticas que en el 90% de los casos tenían como antecedente la ingesta de estatinas. Como características diferenciadoras algunos pacientes presentaban cifras muy altas de CPK sin mucha repercusión clínica. El tratamiento es similar al de las miopatías inflamatorias idiopáticas. En pacientes más jóvenes con miositis asociada a anti-200/100 la asociación con la ingesta de estatinas fue menor.

DM y PM asociada a neoplasia maligna

Los pacientes con DMS tienen un mayor riesgo de padecer una neoplasia maligna. Algunos estudios señalan este riesgo relativo entre 3,8 y 7,7 para la DMS y entre 1,7 y 2 para la PM⁽²⁵⁾.

La neoplasia puede preceder, ser concomitante o aparecer después del inicio de la DMS. Una gran variedad de tumores se han asociado con las miopatías inflamatorias. La frecuencia de distintas neoplasias asociadas a miopatías inflamatorias varía con las series. Los tipos de cáncer con mayor incremento del riesgo relativo son: ovario, pulmón, páncreas, estómago, colorectal y linfoma no Hodgkin⁽²³⁾. Las distintas series muestran que el cáncer de ovario en mujeres, y el linfoma y el cáncer gástrico en hombres, tienen una incidencia superior a la de la población general⁽⁹⁾. Por el contrario, las neoplasias más frecuentes (mama, pulmón y próstata), no muestran diferencias significativas con respecto al riesgo de la población general⁹. La tasa de incidencia de cáncer en pacientes con DMS fue de 6,5, con un riesgo relativo de 32 en las mujeres de desarrollar un cáncer de ovario⁽²⁶⁾.

Algunas características de la enfermedad se han asociado a malignidad: inicio brusco y agudo de la miositis, edad avanzada, velocidad de sedimentación globular elevada, fiebre, hipoalbuminemia, escasa respuesta al tratamiento, vasculitis intensa y necrosis cutánea⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Aunque es muy debatido si se debe o no realizar estudios amplios para excluir la posibilidad de neoplasia asociada, conviene estar alerta, ya que la asociación es francamente alta. También se han descrito casos de neoplasias asociadas con miositis por cuerpos de inclusión y con DMS amiopática.

Miopatía por cuerpos de inclusión⁽⁸⁾

Es la miopatía inflamatoria que más se confunde con la PM. Como características diferenciales, presenta un comienzo más insidioso, en el que puede observarse disminución de la fuerza distal en las extremidades. Puede aparecer atrofia de los músculos flexores de la muñeca, del cuádriceps y del tibial anterior. Aunque predominan los cambios miopáticos en el electromiograma, la mitad de los pacientes pueden tener cambios neuropáticos o mixtos (neuropáticos y miopáticos). La elevación de la CPK es de menor intensidad que en la PM y es normal en el 25% de los casos. Responde mal a los tratamientos.

DM amiopática

Nos referimos a ella cuando aparecen manifestaciones cutáneas de DMS, sin evidencia de enfermedad muscular durante al menos dos años tras el inicio de la clínica cutánea⁽⁴⁾.

Se estima que afecta a un 10-20% de pacientes⁽¹⁴⁾. Todavía hoy es un tema controvertido, dado que las manifestaciones musculares pueden aparecer incluso años después del inicio de la clínica cutánea. Algunos autores postulan que el tratamiento del rash cutáneo con corticoides podría enmascarar o prevenir el desarrollo de la afectación muscular, por lo que serían necesarios seguimientos estrictos y prolongados para un correcto diagnóstico. Además, se discute la inclusión de pacientes con mínima afectación muscular (dermatomiositis hipomiopática) en este grupo^(31,32).

Aunque se dispone de pocos datos de seguimiento a largo plazo, parece existir una baja frecuencia de compromiso sistémico en pacientes con DMS amiopática, con excepción, como ya se ha comentado, de la EPI con posible evolución aguda y de muy mal pronóstico.

En cuanto al riesgo de neoplasia oculta, aunque se han comunicado casos asociados a neoplasias malignas, el significado estadístico de esta asociación no ha sido determinado⁽¹⁴⁾. A diferencia de las series orientales, en las que se encuentra un 60% de asociación a neoplasias (fundamentalmente carcinoma nasofaríngeo)⁽³³⁾, las series europeas apuntan a un bajo riesgo de malignidad

en la raza blanca^(34,35). Actualmente se recomienda un seguimiento y evaluación similar al de los pacientes con DM clásica^(29,36).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN

No hay ninguna prueba patognomónica que identifique estas enfermedades. El diagnóstico puede sospecharse por la asociación de las manifestaciones clínicas típicas de pérdida de fuerza con o sin lesiones cutáneas, determinadas pruebas de laboratorio (anticuerpos y elevación de enzimas musculares) y un patrón electromiográfico miopático, con algunas características diferenciadas. Al diagnóstico definitivo sólo se puede llegar mediante los hallazgos típicos en la biopsia muscular. En ocasiones, la biopsia muscular es normal o muestra cambios específicos leves, a pesar de que las manifestaciones clínicas y las otras exploraciones complementarias sugieran el diagnóstico. En estos casos es adecuado hacer un diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática “probable” o “posible”. Con estos datos, Bohan y Peter propusieron en el año 1975 unos criterios para el diagnóstico que son los más conocidos y siguen siendo útiles⁽²⁾(Tabla 3). Su sensibilidad oscila entre el 74% y el 100% en varias series amplias de pacientes con miositis. Es importante conocer que estos criterios fueron elaborados de forma empírica. Por ello, si un paciente individual no reúne todos los criterios, el diagnóstico no puede excluirse, si bien en esta situación debemos explorar otras posibilidades diagnósticas.

Criterios de DM amiopática

Euwer y Sontheimer⁽⁴⁾ sugieren una modificación a la clasificación inicial de Bohan y Peter, para incluir un tipo de DM en el que aparecen las manifestaciones cutáneas, sin evidencia de enfermedad muscular durante al menos dos años tras el inicio de la clínica cutánea.

Estos autores establecieron cuatro criterios diagnósticos:

- Cambios cutáneos patognomónicos de DM.
- Biopsia cutánea con hallazgos compatibles con DM.
- No evidencia clínica de debilidad proximal motora tras dos años de la enfermedad cutánea.
- Normalidad de enzimas musculares durante los dos años tras el inicio de las lesiones cutáneas.

La DM amiopática se diagnostica cuando la biopsia cutánea confirma lesiones características

de DM presentes durante más de 6 meses (diagnóstico provisional) o más de dos años (diagnóstico definitivo), en ausencia de debilidad muscular, de elevación de enzimas musculares, tratamiento con fármacos inmunosupresores (que podrían inhibir una enfermedad muscular activa), ni el uso de otros fármacos como la hidroxiurea, que puede producir lesiones cutáneas similares a las de la DM.

EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS

En la evaluación inicial de todos los pacientes con sospecha de miopatías inflamatorias debe incluirse:

- Laboratorio:
 - Determinación de enzimas procedentes del músculo como la CPK, ALT (GPT), AST (GOT), LDH y aldolasa. Otras determinaciones que pueden ser útiles para valorar el estado general del paciente y además descartar otras causas de miopatía incluirían: glucemia, creatinina, urea, Na, P, Ca, P, hemograma, VSG, PCR, TSH y sedimento urinario.
 - Estudio de autoanticuerpos: Debe incluir la determinación de ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/La, anti-cardiolipina y anticoagulante lúpico. De los anticuerpos específicos para miopatías inflamatorias el más accesible a la mayoría de los laboratorios es el anti-Jo-1. También es útil la determinación de anti-PM-Scl para valorar la asociación a esclerodermia. La determinación de otros autoanticuerpos dependerá de las manifestaciones clínicas y de la disponibilidad de un laboratorio que pueda realizarlos.
 - La medición de los niveles de complemento también puede ser de ayuda.
 - Serología infecciosa: HIV, VHC, Trichinella spiralis, Toxoplasma, Borrelia burgdorferi, Parvo-virus B 19.
 - Marcadores tumorales (su determinación sistemática es discutible): CA-125, CA 19.9, CA 15,3, alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, PSA.
- Rx de tórax PA y lateral.
- Pruebas de función respiratoria y DLCO.
- Saturación de oxígeno por pulsioximetría.
- Electrocardiograma.
- Ecografía abdominal.
- Electromiograma.
- Biopsia muscular.
- Radiografías de articulaciones afectadas y de zonas con calcinosis.

- Exploración ginecológica y ecografía pélvica (descartar neoplasia ovárica).
- Exploración mamaria y mamografía.
- Exploración ORL.

EXPLORACIONES SELECCIONADAS EN CADA PACIENTE

En los pacientes con DM se ha demostrado una elevada asociación a neoplasias y las exploraciones complementarias deben realizarse dependiendo de los hallazgos clínicos. En los varones, el mayor riesgo aparece en los dos años siguientes tras la aparición de las lesiones cutáneas. Debido a la alta incidencia de cáncer de ovario, se recomienda un despistaje y revisión periódica anual que incluya exploración clínica ginecológica, determinación de CA-125 y ecografía transvaginal, al menos durante los 5 años siguientes a la aparición de la DM.

Cuando exista sospecha de EPI, bien porque el paciente refiera disnea o porque pertenezca a algún grupo de riesgo (anticuerpos antisintetasa positivos o alteración esofágica asociada) debe explorarse mediante pruebas de función respiratoria, test de difusión (DLCO) y TACAR pulmonar. Sin embargo no debemos olvidar que la afección pulmonar más frecuente es aquella que se deriva de la debilidad muscular ventilatoria o de neumonías por aspiración secundarias a reflujo gastroesofágico.

En el contexto de las miopatías inflamatorias, la hipertensión pulmonar no es un hallazgo frecuente aunque sí de pronóstico muy grave. Se suele asociar a fibrosis pulmonar. Las pruebas de función respiratoria, la DLCO y la ecocardiografía pueden ser métodos no invasivos útiles para la detección precoz y seguimiento de la hipertensión pulmonar. El diagnóstico definitivo se establecería por cateterismo de cavidades derechas.

En caso de molestias digestivas como pirosis o disfagia pueden ser útiles el tránsito gastroesofágico, la endoscopia digestiva o la manometría.

Es necesario realizar los controles y revisiones para monitorizar la toxicidad de los diferentes fármacos como se especifica en el capítulo del tratamiento.

La capilaroscopia puede ser útil sobre todo en pacientes con fenómeno de Raynaud y muestra un patrón de escleroderma-like en la mitad de los casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es muy amplio pues puede hacerse con todas las entidades que cursan con debilidad⁽³⁷⁾ (Tabla 4) o cambios inflamatorios en músculo estriado (Tabla 1). Asimismo, con aquellos procesos que aumentan los niveles de enzimas musculares (otras miopatías, ingesta de fármacos, hipotiroidismo, esfuerzos físicos, traumatismos con agujas, etc...).

Otras miopatías inflamatorias^(38,39)

- *Miositis focal nodular*. Se manifiesta por la presencia de múltiples nódulos inflamatorios dolorosos en las masas musculares, de aparición aguda y, en ocasiones, de forma migratoria. La anatomía patológica es semejante a la de la PM. Puede remitir espontáneamente o evolucionar a una PM típica. Una forma especial sería aquella limitada a la musculatura extraocular.
- *Perimiositis eosinofílica recidivante*. Se caracteriza por áreas dolorosas en la musculatura cervical o de extremidades inferiores. Puede acompañarse de lesiones urticariformes o angioedema. Las enzimas musculares pueden elevarse, aunque no suele haber debilidad. La anatomía patológica muestra infiltración eosinofílica del perimisio. Suele responder a corticoides.
- *Miositis de células gigantes*. Las células gigantes en el músculo pueden encontrarse en las reacciones a cuerpo extraño, tuberculosis o sarcoidosis. También aparecen en una entidad diferenciada que cursa con debilidad y mialgias. Las CPK se elevan en el 50% de los casos. La biopsia muestra macrófagos PAS positivos infiltrando la fascia y el músculo⁸.
- *Miositis osificante*. Se distingue una forma local que suele seguir a un traumatismo, y que puede resolverse por extirpación de la masa. Hay otra forma generalizada que es progresiva y que suele aparecer en la infancia, es hereditaria, con carácter autosómico dominante. Se presenta como masas dolorosas, que se endurecen con el tiempo. En ocasiones desaparecen, pero las recidivas son frecuentes.

Enfermedades neurológicas

Las enfermedades de la motoneurona pueden confundirse clínicamente con la PM. El electromiograma no presenta un patrón miopático.

- *Miastenia Gravis*. Las enzimas musculares son normales, es frecuente la debilidad de los

Tabla 4: **Criterios diagnósticos para polimiositis y dermatomiositis***

1. Debilidad muscular simétrica de los músculos de la cintura escapular y pélvica, y de los flexores anteriores del cuello *.
2. Biopsia muscular alterada *.
3. Elevación sérica de las enzimas musculares (CPK, aldolasa, GOT, GPT, LDH)*.
4. Alteraciones en el electromiograma (tríada)*.
5. Lesiones dermatológicas específicas o eritema en heliotropo*.

Diagnóstico de polimiositis (sin lesiones cutáneas)

- Definido: cumple los otros cuatro criterios
- Probable: cumple tres criterios
- Posible: cumple dos criterios

Diagnóstico de dermatomiositis (con lesiones cutáneas)

- Definido: cumple tres de los otros criterios
- Probable: cumple dos de los otros criterios
- Posible: cumple dos de los otros criterios

Las definiciones de cada criterio se pueden encontrar en el texto, en el apartado de manifestaciones clínicas.

*Modificado de Bohan A, Peter⁽²⁾.

músculos faciales y los cambios del electromiograma son característicos. Se detectan anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina.

- *Distrofias musculares*. Suelen ser enfermedades hereditarias que aparecen en las tres primeras décadas de la vida, si bien en algún caso el inicio es más tardío. Las más frecuentes se caracterizan por provocar debilidad en la musculatura de las cinturas pélvica y/o escapular. Destacan la distrofia fascioescapulohumeral, la de cinturas, distal, la enfermedad de Duchenne, de Becker y la deficiencia de disferlina.
- *Miopatías por fármacos o enfermedades endocrinológicas*. Destacan el hipotiroidismo y la ingesta de fármacos como colchicina, D-penicilamina, estatinas o hidroxiclороquina; en estos casos se detectan elevaciones de CPK. El hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo y el hipoparatiroidismo se pueden acompañar de miopatía, pero sin elevación de CPK.

- *Miopatía asociada con Alcohol, Cocaína, Heroína, Infecciones Virales, Traumatismo o Inmovilización.* Cursan de forma aguda, aunque el alcohol también produce una forma crónica. La infección por VIH puede asociar una miopatía indistinguible de la PM. El tratamiento con zidovudina se asocia a miopatía mitocondrial.
- *Miopatía Amiloidea.* Cursa con elevación de CPK, debilidad proximal y cambios miopáticos en el electromiograma. En este caso se observa hipertrofia muscular y en la biopsia se detecta el material amiloide.
- *Miopatías Metabólicas.* Se producen por defectos en el metabolismo del glucógeno o de los lípidos que impide su utilización como fuente de energía muscular. Otro grupo de enfermedades se produce por alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial. Muchas de ellas son hereditarias, pero algunas son adquiridas. Aunque suelen manifestarse en la infancia o juventud y afectar a otros órganos, en ocasiones el inicio de los síntomas es más tardío y afecta solo al aparato musculoesquelético y su diferenciación de las miopatías inflamatorias es compleja. Debemos sospecharlas cuando un paciente presenta *dolor muscular, calambres, debilidad o rabdomiolisis* relacionados con el *ejercicio, ayuno o ingesta de carbohidratos*. Con frecuencia presentan mioglobinuria recurrente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LESIONES CUTÁNEAS DE LA DMS

En los estadios iniciales de la DMS puede plantearse el diagnóstico diferencial con la psoriasis, el eczema seborreico y la erupción lumínica polimorfa entre otras.

Los estadios más evolucionados plantean los principales problemas de diagnóstico diferencial con el lupus. Frente a éste, el eritema de la DMS tiene un tinte violáceo y, aunque también puede haber lesiones en el dorso de las manos, en el lupus son más difusas y suele estar respetada la piel de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. El prurito es también más frecuente en la DMS.

Se han descrito casos de reticulohistiocitosis multicéntrica con clínica similar a la dermatomiositis⁽⁴⁰⁾.

Finalmente, fármacos como la hidroxiurea, la D-penicilamina, el ácido niflúmico/diclofenaco,

lovastatina, simvastatina, tegafur, el triptofano y el practolol son capaces de inducir cambios cutáneos que pueden simular tanto una DMS clásica como una DMS amioipática^(14,41).

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD⁽⁴²⁾

Para conocer la historia natural de la enfermedad y los efectos de los diferentes tratamientos sobre la misma, es necesario desarrollar variables que evalúen la actividad de la enfermedad, las lesiones producidas y la calidad de vida del paciente. No se dispone de parámetros sensibles y específicos validados para la evaluación de estos aspectos en los pacientes con miopatías inflamatorias. Este problema en parte está motivado por la rareza de estas enfermedades, la variabilidad en su historia natural, con casos documentados de recuperación espontánea, y la confusión entre toxicidad de los medicamentos y actividad de la enfermedad. Por otra parte, muchas de las medidas que valoran fuerza muscular y discapacidad, no discriminan entre el daño previo y la actividad de la enfermedad. Diversos grupos, entre los que destacan la Organización de Ensayos Internacionales en Reumatología Pediátrica (PRINTO) y, el Grupo internacional de Estudios Clínicos y Valoración de Miositis (IMACS), han definido tres dominios importantes para la valoración de ensayos terapéuticos. Estos dominios incluyen la actividad de la enfermedad, el daño producido por la enfermedad y la calidad de vida relacionada con la salud.

Para valorar la *actividad* de la enfermedad se recomiendan un conjunto mínimo de datos que deben incluir:

- Actividad global de la enfermedad valorada tanto por el médico como por el paciente o por los padres (en los casos infantiles), mediante una escala analógica visual de 10 cm o una escala de Likert de 5 puntos.
- Fuerza muscular, que se define como la capacidad máxima de un músculo o grupo de músculos para aplicar la fuerza mediante unas condiciones determinadas. El método clínico más extendido es el Examen Muscular Manual (EMM) en el que el explorador aplica una resistencia a lo largo del trayecto del movimiento. La fuerza se gradúa de 0 a 5 puntos del Medical Research Council War Memorandum. En esta escala el 5=fuerza normal contra resistencia; 4=fuerza ligeramente disminuida aunque la contracción mueve la articulación a pesar de la resistencia del explorador; 3=fuerza disminuida aunque

vence a la fuerza de la gravedad, se consigue dejando el brazo colgando de un lado y flexionando el codo; 2=se consiguen movimientos si se logra obviar la gravedad, se realiza apoyando el brazo sobre una superficie horizontal como una mesa y flexionando el codo sobre la misma; 1=sólo se observan contracciones y fasciculaciones sin movimiento; 0=ausencia total de movimientos o contracción. La valoración de 8 grupos proximales, distales y axiales unilaterales es eficiente y aporta información parecida a la exploración de 24 grupos musculares bilaterales. Aunque es un método sencillo es poco sensible para detectar pérdidas de fuerza superiores a 3/5, es decir cuando la fuerza del paciente vence a la gravedad.

Pueden utilizarse también dinamómetros.

La fuerza muscular no discrimina entre la actividad de la enfermedad y el daño residual.

- Función física. Existen diferentes instrumentos observacionales, no validados completamente, como el Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) y el índice Funcional de Miositis (MFI). También se han utilizado cuestionarios para valorar la repercusión de la enfermedad sobre las actividades diarias como el Childhood Health Assessment (CHAQ) y el HAQ (Health Assessment Questionnaire). No discriminan entre actividad y daño residual.
- Enzimas musculares séricas. Es de los pocos datos que discriminan entre la enfermedad muscular activa, con niveles elevados de CPK, y la enfermedad residual o remisión de la enfermedad, que se acompaña de la normalización de valores. En general, los cambios en los niveles séricos de las enzimas musculares se adelantan a los hallazgos clínicos incluso en períodos de 1 mes, tanto a la mejoría como al deterioro muscular. La actividad lactato deshidrogenasa (LDH) sérica puede ser la enzima muscular que predice mejor la actividad global de la enfermedad tanto en pacientes jóvenes como en adultos.
- En algunos ensayos clínicos se han utilizado otros instrumentos como las mediciones globales de actividad para valorar la actividad extramuscular esquelética de la enfermedad. También los hallazgos en la RM, la ecografía, espectroscopia con RM de P-31 y diferentes técnicas de gammagrafía (antimiosina, galio⁽⁶⁷⁾, pirofosfato-Tc^{99m}), la biopsia y el electromiograma se han empleado para valorar la actividad de la enfermedad.

En la valoración *del daño producido por la*

enfermedad se han utilizado: el daño global valorado por el médico mediante una escala analógica visual o una escala Likert, los cuestionarios HAQ/CHAQ, la RM potenciada en T1 y el índice de daño en miositis.

Para medir la autovaloración de la calidad de vida relacionada con la salud se ha propuesto el uso de Medical Outcomes Study 36-item Short Form (SF-36), el Nottingham Health Profile, el CHAQ o el Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL).

TRATAMIENTO

A. TRATAMIENTO REHABILITADOR

Los pacientes con miopatías inflamatorias con frecuencia presentan una discapacidad importante, resultado tanto de la inflamación aguda como de las lesiones residuales en la musculatura estriada. Los objetivos de la terapia física son preservar y mejorar la función muscular, prevenir la atrofia asociada a la inactividad y evitar las contracturas articulares secundarias a la limitación de la movilidad y a la fibrosis de los músculos inflamados. Por último, es importante restablecer la capacidad aeróbica del individuo crónicamente enfermo. Tradicionalmente, ha sido un punto de debate decidir el momento idóneo para iniciar la terapia física, así como la intensidad de la misma. Se creía que en las fases de actividad de la miopatía inflamatoria el ejercicio podría agravar la inflamación. Diversas experiencias han mostrado que el ejercicio resistido no provoca aumento de la inflamación ni elevaciones de enzimas musculares. La aproximación que en la actualidad se considera más correcta es la de iniciar la rehabilitación desde las primeras fases de la enfermedad, si bien con diferentes modalidades dependiendo de la fase y repercusión de la misma. Así el calor, masajes previos y la cinesiterapia pasiva estarían indicados en los pacientes con debilidad muscular grave de inicio agudo. Cuando la fuerza muscular no supera 2/5 (incapacidad para resistir la gravedad), los estiramientos debe realizarlos siempre el fisioterapeuta. Si la rigidez del músculo limita la extensión completa, se debe estirar suavemente el músculo hasta producir ligeras molestias manteniendo esta posición durante 12 a 18 segundos.

Sólo cuando la fuerza es de 3/5 puede iniciarse un programa activo asistido con ejercicios isotónicos e isométricos, por ejemplo con cintas elásticas de resistencia variable. Con fuerza cerca-

na a la normalidad (4/5) debería iniciarse un programa más agresivo con pesas. Cuando se recupera la fuerza se puede iniciar entrenamiento aeróbico.

La disfagia orofaríngea proximal puede beneficiarse de los consejos de un fisioterapeuta del lenguaje, entrenado en disfagia. Por último, los fisioterapeutas también pueden enseñar estrategias de deambulacion para compensar la debilidad proximal.

B. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Tratamiento Tópico

El tratamiento local incluirá la *fotoprotección* y la *corticoterapia tópica*. La aparición de nuevos inmunomoduladores tópicos (tacrolimus y pimecrolimus), amplían el arsenal tópico en el tratamiento de la DMS.

Fotoprotección

Las manifestaciones cutáneas de la DMS pueden ser desencadenadas o exacerbadas por fuentes naturales o artificiales (tubos fluorescentes) de luz ultravioleta (UV)^(43,44). El espectro de acción desencadenante de la DMS parece incluir tanto la luz ultravioleta B (UVB), como la A (UVA)⁽⁴⁵⁾.

La fotoprotección implica tanto la evitación de la exposición solar, como el uso tópico de lociones fotoprotectoras que dificulten la penetración cutánea de los rayos UV. Estas lociones pueden estar compuestas por filtros químicos (absorben la radiación UVA o UVB), físicos (sustancias inorgánicas de gran tamaño que reflejan y dispersan la luz) o una combinación de ambos. En general hay pocas sustancias químicas con un espectro de absorción óptimo que abarque las regiones UVB y UVA. Por ello, las pantallas solares son formuladas con 2 a 6 filtros distintos, cuya combinación confiere una protección más completa frente a ambos espectros.

La eficacia de las pantallas solares se determina por el factor de protección solar (FPS). El FPS se refiere al efecto protector frente al desarrollo de eritema por UVB. Existen tres técnicas para determinar el FPS de un fotoprotector: la europea (método Colipa), la americana (FDA) y la australiana-neozelandesa (SAA). Básicamente lo que se hace es dividir la dosis eritematogena mínima (DEM) en piel fotoprottegida, por el valor de la DEM en piel no fotoprottegida en individuos voluntarios y en condiciones ideales estandarizadas. En general, se recomienda el empleo de pantallas con un FPS 15-30 o superior, con protección también para UVA. Para que la fotoprotección sea óptima,

Tabla 5: **Causas de debilidad***

No se objetiva pérdida de fuerza muscular

- Enfermedad cardiopulmonar
- Anemia
- Infección crónica
- Neoplasias
- Depresión
- Fibromialgia
- Artritis
- Falta de entrenamiento

Se objetiva pérdida de fuerza muscular generalizada

- Caquexia
- Miastenia gravis (empeora con el ejercicio)
- Parálisis periódicas

Se objetiva pérdida de fuerza muscular localizada asimétrica

- Problemas neurológicos regionales
 - Enfermedad cerebrovascular o espinal
 - Enfermedades desmielinizantes
 - Neuropatías compresivas
 - Mononeuropatía o mononeuritis múltiple
- Miastenia gravis
- Atrofia por falta de uso

Se objetiva pérdida de fuerza muscular localizada simétrica

- Proximal
 - Miopatías
 - Distrofia muscular de Duchenne
 - Miastenia gravis
- Distal
 - Neuropatía periférica
 - Enfermedades que afectan a las motoneuronas
 - Miastenia Gravis
- Patrón específico
 - Distrofias musculares
 - Neuropatías hereditarias
 - Miastenia Gravis

* Modificado de Miller ML. Muscle examination in the evaluation of weakness. In: UpToDate, Rose BD(Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2003.

las pantallas solares deben aplicarse al menos 30 minutos antes de la exposición solar, de tal forma que se consiga una difusión mayor y más uniforme de los principios activos en el estrato córneo.

Por efectos de la sudoración, evaporación o inmersión en agua, el fotoprotector puede diluirse y eliminarse, por lo que, independientemente

Tabla 5: **Corticoides tópicos en dermatomiositis**

Clase	Principio Activo	N. Comercial
CLASE I (potencia muy alta)	Clobetasol propionato 0,05%	Decloban®, Clovate®
CLASE II (potencia alta)	Budesonida 0,025% Metilprednisolona aceponato 0,1% Mometasona furoato 0,1% Prednicarbato 0,25% Propionato de fluticasona	Demotest®, Olfex® Adventan®, Lexxema® Elocom®, Elica® Peitel®, Batmen® Cutivate, flunutrac, Fluticrem

de poseer un FPS elevado, debe reponerse cada 2-3 horas mientras persista la exposición. La gran escalada comercial con FPS muy elevados, ha sido por otra parte un tema debatido por la FDA, por la falsa sensación de permanente seguridad que puede generar al paciente, quien en consecuencia puede someterse a excesivos y prolongados tiempos de exposición tras una única aplicación.

Además del uso de fotoprotectores debe recomendarse evitar la fotoexposición de más de dos horas seguidas y/o en horas centrales del día, recordando que el 60% de la radiación UVB se produce entre las 10 y 15 horas.

Corticoterapia tópica

La corticoterapia tópica es útil para reducir la inflamación cutánea y el prurito, pero su empleo de forma aislada no permite controlar la actividad de la enfermedad.

Su mecanismo de acción es antiproliferativo y antiinflamatorio, a través de la unión a receptores citosólicos específicos y posteriormente a receptores nucleares. Son especialmente útiles en el prurito del cuero cabelludo (donde se emplean en lociones o soluciones) y en lesiones liquenificadas por el rascado (cremas, pomadas o ungüentos).

Por otra parte, la inhibición directa de la proliferación fibroblástica causa atrofia cutánea, y por disminución de la síntesis de colágeno se produce la ruptura de fibras de elastina en la dermis superior, con formación de agregados en la dermis reticular y la consiguiente aparición de estrías. La disminución de colágeno en la pared vascular provoca telangiectasias y equimosis. La aplicación prolongada en los párpados puede provocar cataratas subcapsulares posteriores, glaucoma y facilita la infección vírica⁽⁴⁶⁾.

Se emplearán con pautas que nos permitan evitar la posible atrofia cutánea si su uso es prolon-

gado, sobre todo si se aplican en regiones donde la piel es más fina, como los párpados (localización típica de la DMS) o en lesiones poiquilodérmicas, donde podemos agravar y potenciar la atrofia cutánea.

Disponemos de diversos corticoides tópicos. Se clasifican según su potencia, a partir del esquema inicial de McKenzie y Stoughton (1962). En general y en función de la intensidad de la inflamación, elegiremos los de muy alta y alta potencia –clases I y II-, evitando los corticoides fluorados. El uso de corticoides muy potentes (Clobetasol 0,05%) no debe sobrepasar los 45 g/semana, ya que esta dosis puede provocar supresión del eje hipotálamo-hipofisario. Actualmente disponemos de nuevos corticoides de alta potencia (clase II) y menores efectos secundarios locales, con pauta de una aplicación diaria durante 1 ó 2 semanas (Tabla 5).

Inmunomoduladores tópicos: Pimecrolimus y tacrolimus

Los inmunomoduladores macrolactámicos tópicos, tacrolimus 0,1% o FK506 (Protopic 0,1% pomada) y pimecrolimus, derivado de la ascocina -SDZ ASM 981-, (Elidel crema®), aparecen como una alternativa a la corticoterapia tópica^(47,48).

Son sustancias que inhiben la respuesta T de forma similar a la ciclosporina A, pero que a diferencia de ésta poseen una buena absorción epidérmica y pueden usarse a nivel tópico. Se unen a inmunofilinas citosólicas, destacando la macrofilina 12 (a diferencia de la ciclosporina que se une a la ciclofilina). El complejo resultante se une a la calcineurina, que es una fosfatasa de serina y treonina calcio-dependiente. Estos inmunomoduladores la inhiben y así no se activan una serie de proteínas citosólicas que al pasar al núcleo se

unen a promotores de la transcripción génica, sobre todo de IL-2 y en menor grado de IL-4 e IL-5. También actúan a otros niveles: inhibición de la liberación de histamina por basófilos y mastocitos; expresión de receptores de IgE sobre células de Langerhans, etc...

Poseen una potencia antiinflamatoria similar a los corticoides y carecen del efecto atrofiante cutáneo, lo que tiene especial relevancia en su aplicación en lesiones faciales y poiquilodérmicas. Puede ser aplicado tanto en niños como en adultos, dos veces al día, durante el brote.

Otros

Lociones antipruriginosas tópicas con mentol, fenol, pramoxina y /o doxepina (Pramox®, Sartol®,...) pueden ser útiles como coadyuvantes en el control del prurito.

Tratamiento sistémico(49,50)

a) Tratamiento Sistémico del Prurito

El prurito asociado a la DMS puede disminuir la calidad de vida de estos pacientes(51). En su control sistémico podemos recurrir a la administración de:

- **Doxepina** (Sinequan 25 mg®). Antidepresivo tricíclico con actividad antihistamínica H1 y H2. Tiene una afinidad 56 veces mayor que la hidroxicina por los receptores H1. Sus principales efectos secundarios son anticolinérgicos (visión borrosa, sequedad de mucosas, retención urinaria...). Se administra antes de acostarse en dosis de 10-25 mg, pudiendo si es necesario aumentarse a 25 mg. cada 12 horas.
- **Antihistamínicos H1**. Existen los anti-H1 de primera generación, que poseen acción sedante y cierto efecto anticolinérgico, por lo que deben usarse con precaución en pacientes ancianos o en tratamiento con psicotropos. Disponemos de:
 - Dexclorfeniramina maleato: adultos hasta 18 mg/día; 6-12 años, hasta 6 mg/d; 2-6 años, hasta 3-4 mg/d. (Polaramine® tabletas 2 mg; grageas 6 mg; ampollas 5 mg).
 - Clorhidrato de hidroxicina: adultos 25-75 mg/d; niños 1-2 mg/kg/d. (Atarax® 25 mg, y solución 10mg/5 ml)

Actualmente son muy útiles los anti-H1 considerados de nueva generación, con alta potencia y menor efecto sedante, por lo que pueden ser administrados durante el día con una cómoda posología, 1 comprimido diario. La terfenadina y el astemizol poseen interacciones con otros fármacos, pudiendo producir arritmias por

alargamiento del QT, por lo que su uso se ha restringido. Disponemos entre otros de :

- Cetirizina 10 mg/d (Zyrtec®, Alerlisis®, Virlix®, genéricos...)
- Ebastina 10-20 mg/d (Ebastel®, Bactil®, Ebastel forte®...)
- Loratadina 10 mg/d (Clarytine®, Civeran®, Velodan®, Optimin®, genéricos...)
- Desloratadina 5 mg/d (Aerius®)
- Levocetirizina (Xazal®)
- Mizolastina 10 mg/d (Zolistan®, Mizolen®, Mistamine®...)
- Fexofenadina (Telfast 180®)
- Bilastina (Bilaxten®, Ibis®, Obalix®)

b) Antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina)

Indicados principalmente para el control de la sintomatología cutánea cuando es resistente a la terapia local. Sin embargo, su eficacia es inferior a la mostrada en pacientes con LES. La dosis de hidroxicloroquina es de 400 mg /día en una única dosis; una vez apreciada la mejoría puede disminuirse a 200 mg al día. La cloroquina se utiliza a dosis de 250 mg/día. La excreción de estas sustancias y de sus metabolitos hepáticos es por vía renal, por lo que en caso de deterioro de la función renal, como sucede por ejemplo en pacientes ancianos, debe disminuirse la dosis.

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, sobre todo las náuseas, aunque también pueden aparecer vómitos y diarrea. La tolerancia es mejor con la toma de la medicación por la noche, al acostarse, o iniciando el tratamiento con dosis bajas (100 mg de hidroxicloroquina a días alternos) e ir ascendiendo lentamente. Aunque no tienen toxicidad hepática importante, sí que pueden provocar elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con hepatitis crónica por virus B o virus C.

Alrededor de un 10% de los pacientes pueden presentar reacciones cutáneas. Las lesiones maculopapulares con prurito son las más frecuentes. También es frecuente la cefalea y la sensación de mareo. Más raro es encontrar tinnitus, insomnio, nerviosismo, reacciones psicóticas o convulsiones.

Se han descrito casos de neuromiopatía y cardiopatía. Aunque raro, puede instaurarse un cuadro de debilidad de predominio proximal con enzimas musculares normales o ligeramente elevadas. Esta situación puede llevar a confusión, al creer que se trata de un deterioro de la miopatía inflamatoria de base. Los hallazgos en el EMG pueden ser similares a los de la miopatía inflamatoria,

sin embargo, en general, se encuentran cambios neuropáticos y miopáticos. A veces en la exploración se detectan anomalías sensitivas. En la biopsia muscular no se observan los infiltrados inflamatorios típicos y sí en cambio atrofia muscular y vacuolas.

La cardiomiopatía por antipalúdicos se manifiesta como anomalías en la conducción o como insuficiencia cardíaca. En ocasiones se observan cambios inespecíficos de la onda T. El ecocardiograma puede poner de manifiesto una miocardiopatía restrictiva de base. Los pacientes mayores con alteraciones de la conducción o insuficiencia cardíaca precisan una estrecha monitorización para detectar un deterioro en su cardiopatía.

A nivel ocular puede aparecer visión borrosa por trastornos en la acomodación que suelen mejorar con el tiempo, pero también alteraciones más graves como maculopatía pigmentaria y opacidades corneales. Es necesario por ello realizar cada 6-12 meses una exploración oftalmológica que incluya medición de la agudeza visual, prueba de colores, fondo de ojo y campimetría.

c) Corticoides sistémicos

Son el tratamiento de primera elección. Su empleo precoz se ha asociado a un mejor pronóstico. Se emplea prednisona a dosis de 1 mg/kg/día en adultos; generalmente la dosis se divide en dos tomas diarias. La mejoría en la sintomatología muscular, la normalización de las enzimas musculares y la reducción de la inflamación cutánea son el objetivo. Estas dosis deben mantenerse entre 4 y 6 semanas. Las enzimas musculares suelen normalizarse tras cuatro o seis semanas de tratamiento, mientras que la recuperación de la fuerza muscular ocurre a los dos o tres meses. Posteriormente, se reducirá lenta y progresivamente la dosis, y aunque no hay una pauta claramente establecida, una aproximación puede ser la de reducir 5 mg/semana hasta alcanzar los 20 mg/día, después reducir 2,5 mg cada 2 semanas hasta alcanzar los 10 mg/día y por último disminuir 1 mg/mes hasta retirarlos. Debe mantenerse aproximadamente un año para evitar recurrencias de la enfermedad.

En pacientes con enfermedad muy grave se pueden pautar 3 bolos de 1000 mg al día de metilprednisolona.

Se considera que el paciente es refractario al tratamiento cuando a los dos o tres meses de iniciado el mismo no se han normalizado los enzimas musculares ni la fuerza muscular. Otro criterio de mala respuesta es la necesidad de utilizar

altas dosis de corticoides para mantener el buen control de la enfermedad. En estos casos se debe replantear el diagnóstico y pensar en la miositis por cuerpos de inclusión o en las distrofias musculares, revisando para ello las biopsias. Otra posibilidad que se tiene que descartar es la miopatía por esteroides, sobre todo cuando persiste la debilidad a pesar de haberse normalizado los enzimas musculares. En estos casos podemos intentar una disminución de la dosis de corticoides y valorar si mejora la función muscular. Otra causa de refractariedad que no debemos pasar por alto es la existencia de una neoplasia asociada.

En general el 80% de los pacientes mejoran con monoterapia con corticoides, pero un 50% necesitarán añadir un tratamiento inmunosupresor bien por recaídas o respuesta parcial.

Manejo de las complicaciones del tratamiento con corticoides

Algunos efectos secundarios de la corticoterapia son leves pero molestos, y pueden provocar problemas estéticos como atrofia de la piel y aparición de púrpura, en general no palpable, por fragilidad capilar. El aspecto Cushingoide que se caracteriza por obesidad troncal, cara de luna llena, joroba de búfalo o aumento de peso, puede ocurrir rápidamente con dosis superiores a 7,5 mg/día de prednisona o equivalente. Existe una gran variabilidad individual en su desarrollo.

Es necesario realizar revisiones periódicas de la visión para detectar la aparición de cataratas, cuya localización suele ser subcapsular posterior. A menudo, son bilaterales y pueden estabilizarse si se disminuye la dosis de corticoides. Debe vigilarse la presión intraocular, porque aunque el glaucoma aparece con más frecuencia en pacientes que utilizan colirios con corticoides, también se produce con el tratamiento sistémico.

No se conoce con exactitud que efectos tiene la ingesta de corticoides en el metabolismo lipídico y el riesgo cardiovascular, pero se deben controlar y tratar las alteraciones en la tensión arterial y las alteraciones lipídicas, frecuentes en estos pacientes.

En pacientes con alto riesgo de fractura se debe iniciar un tratamiento preventivo para la osteoporosis. Los pacientes con miopatías inflamatorias es difícil que puedan realizar el ejercicio necesario para prevenir la osteoporosis. Los suplementos diarios con 1000 mg de calcio elemento y 800 UI de vitamina D3 deben proporcionarse a todos los pacientes. La utilización de fár-

macos antirresortivos, fundamentalmente bifosfonatos, debe ajustarse a cada caso. En mujeres en edad fértil, la utilización de bifosfonatos debe evitarse en lo posible. Perduran durante mucho tiempo en el organismo, y no se conoce el posible efecto sobre el feto en futuros embarazos.

La aparición de forma brusca de dolor en la ingle, rodilla, hombros o en cualquier otra articulación, cuando se utilizan altas dosis de corticoides debe hacernos pensar en la posible presencia de osteonecrosis. El líquido sinovial es no inflamatorio (menos de 2000 células/mm³). En estadios precoces, la resonancia magnética y la gammagrafía contribuyen a establecer el diagnóstico. Puede aparecer en múltiples articulaciones de forma simultánea.

Los corticoides pueden descompensar a los pacientes diabéticos o con intolerancia a la glucosa. Como medidas generales se aconseja una dieta adecuada y enseñar a los pacientes a realizar autocontroles de glucemia capilar que permitan ajustar el tratamiento farmacológico. Es importante conocer que la glucemia basal en ayunas puede mostrar elevaciones menores que los controles realizados durante el resto del día. Los pacientes que utilizan previamente dosis máximas de anti-diabéticos orales para controlar su diabetes, pueden precisar insulino-terapia al iniciar el tratamiento con corticoides.

Los corticoides aumentan la incidencia de determinadas infecciones oportunistas, de tal forma que es necesario realizar profilaxis anti-tuberculosa en caso de que el mantoux sea superior a 5 mm o la radiografía de tórax sugiera lesiones residuales de tuberculosis, o historia familiar de tuberculosis. Otras infecciones como el Herpes Zoster ocurren con mayor frecuencia que en la población general. En cualquier caso, tenemos que estar especialmente atentos a la aparición de cualquier proceso infeccioso, porque las manifestaciones típicas y la fiebre pueden estar atenuadas.

d) Inmunosupresores

Están indicados en casos refractarios a los corticoides (25% de casos), cuando interese disminuir la dosis de los mismos de forma rápida por sus efectos secundarios o cuando la respuesta sea parcial. También puede iniciarse el tratamiento simultáneo con corticoides e inmunosupresores en pacientes con factores de mal pronóstico: pérdida de fuerza es muy importante y provoca gran incapacidad, disfagia, enfermedad pulmonar intersticial, síntomas con más de seis meses de

evolución antes de llegar al diagnóstico, afectación cardíaca, debilidad muscular respiratoria.

Con la asociación de inmunosupresores a los corticoides no hay que esperar que la respuesta sea más rápida, pero sí que a largo plazo se necesite una menor dosis de corticoides para controlar la enfermedad y que la capacidad funcional sea mejor. Los inmunosupresores más frecuentemente utilizados y con los que se tiene más experiencia son el metotrexato y la azatioprina. Se han comunicado casos con buena respuesta a la ciclosporina A. La ciclofosfamida se utiliza en pacientes con complicaciones pulmonares.

La *azatioprina* se administra en dosis de 1,5 a 3 mg/kg de peso en una sola dosis diaria. La dosis inicial debe ser de 25- 50 mg y se aconseja realizar un hemograma a los 7-10 días, pues parece existir una reacción idiosincrásica que cursa con aplasia medular en algunos pacientes. Después puede incrementarse la dosis cada 2-3 semanas, a razón de 50 mg, hasta alcanzar la dosis adecuada (100-150 mg/día). Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, la mielosupresión y la mayor incidencia de infecciones. Existe un aumento del número de neoplasias sobre todo cutáneas y del sistema inmune, sin embargo su incidencia varía dependiendo de la patología de base.

Las náuseas, vómitos y anorexia ocurren hasta en el 23% de los pacientes. La mielosupresión es dosis dependiente, se manifiesta con leucopenia y, con menor frecuencia, con trombocitopenia. Se han comunicado ocasionalmente casos de hepatitis, pancreatitis y diarrea. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad graves que cursan con náuseas, vómitos, diarrea y fiebre. También se puede detectar alopecia, rash eritematoso o maculopapular, y estomatitis aftosa.

Para evitar y detectar en lo posible los efectos secundarios se recomienda un control analítico cada 4-6 semanas con hemograma, función renal y hepática. Si el recuento de leucocitos es inferior a 4.000/mm³ o el de plaquetas inferior a 150.000/mm³ debe disminuirse la dosis de azatioprina. Si se detecta macrocitosis y se descartan los déficits de folatos y vitamina B12, aquella puede reflejar una disminución del metabolismo de la azatioprina y el aumento de riesgo de toxicidad medular y exige un seguimiento más estrecho.

La administración concomitante de alopurinol aumenta los niveles de azatioprina por lo que la asociación debe evitarse. Cuando la asociación es estrictamente necesaria la dosis de azatioprina debería ser 1/3 ó 1/4 de la dosis habitual. Los antihipertensivos inhibidores de la angiotensina

pueden aumentar el riesgo de leucopenia. Los aminosalicilatos (olsalazina, mesalamina, sulfasalazina) también pueden aumentar la toxicidad de la azatioprina.

En gran parte, la toxicidad de la azatioprina está determinada genéticamente por los niveles de la enzima TPMT (tiopurina metil-transferasa), enzima que interviene en su metabolismo. Los niveles están disminuidos en el 11% de la población y son prácticamente indetectables en el 0,3%. La medida de estos niveles puede permitir ajustar las dosis del fármaco y evitar parte de su toxicidad, sobre todo hematológica.

En caso de insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina (ClCr) entre 10-50 ml/min la dosis debe ser del 75% de la normal; con ClCr < 10 ml/min la dosis debe ser del 50% de la normal.

El *metotrexato* puede iniciarse a dosis de 10 mg en una única dosis semanal si la enfermedad no presenta signos de gravedad. Los incrementos pueden realizarse cada uno a dos meses, a razón de 5 mg a la semana, hasta alcanzar una dosis máxima de 25 mg/semana, dependiendo de la evolución clínica de cada paciente. En alguna ocasión se ha llegado a utilizar dosis de 50 mg/semana. Si la pérdida de fuerza es muy importante o el paciente presenta disfagia se puede iniciar el tratamiento con 15 mg/semanales y realizar incrementos más rápidos. La administración puede ser oral, subcutánea o intramuscular, pero a partir de 15 mg se recomienda la vía parenteral que asegura una absorción completa, frente a una absorción más errática de la vía oral. Para disminuir los efectos secundarios es aconsejable administrar suplementos diarios de 1 ó 2 mg de ácido fólico. Otra alternativa es la administración de 5 mg de ácido folínico una vez a la semana, de 4 a 12 horas después de la dosis de metotrexato.

Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, disminución de la consistencia de las heces, molestias gástricas, aftas orales, estomatitis, algias bucales, rash macular puntiforme en extremidades que respeta el tronco, cefaleas, fatiga, dificultad para concentrarse, alopecia, fiebre y alteraciones hematológicas, sobre todo macrocitosis.

Los efectos menos frecuentes pero más graves y potencialmente fatales son el aumento de infecciones, en ocasiones por gérmenes oportunistas como *pneumocistis carinii*. También se ha descrito una elevación de la incidencia de enfermedades linfoproliferativas. La toxicidad hematológica puede ser muy grave con pancitopenia, sobre todo si existe de base una insuficiencia renal. También puede ocurrir toxicidad hepática, que en

ocasiones ha llegado a producir cirrosis. Otro efecto potencialmente fatal es la neumonitis intersticial que se manifiesta por disnea, fiebre y tos no productiva; en la radiografía de tórax puede observarse un patrón intersticial difuso.

Por ello, previamente a iniciar el tratamiento debe realizarse un hemograma, valoración de función hepática y renal, que debe repetirse cada dos o tres meses. También es importante conocer si hay infección por virus de la hepatitis mediante serología de hepatitis del virus B y C. Elevaciones de los enzimas hepáticos superiores a 3 veces sus valores normales serían una indicación de retirada del tratamiento. Elevaciones menores aconsejan disminuir la dosis.

No disponemos de un criterio claro para elegir uno u otro fármaco. El metotrexato estaría contraindicado en pacientes con ingesta de alcohol o hepatopatía de base, así como en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, debido a la dificultad de detectar la neumonitis intersticial producida por el metotrexato. Hay que tener en cuenta también que la administración intramuscular de metotrexato puede elevar las enzimas hepáticas y musculares.

La *ciclosporina A*, en dosis de 3-5 mg/kg/día, repartida en dos tomas, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las miopatías inflamatorias tanto del niño como del adulto (50-55). Su administración exige un seguimiento analítico de la función renal cada 4-6 semanas, así como de la tensión arterial. Hay que tener presente que este fármaco presenta muchas interacciones con otros medicamentos. Ha tenido eficacia en pacientes con fracaso a corticoides y a otros tratamientos inmunosupresores, así como en enfermedad pulmonar intersticial.

e) Suplementos de Creatina

En un pequeño estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los suplementos orales de creatina junto con un programa de ejercicios realizado en casa, se han mostrado eficaces en pacientes con DM y PM bajo tratamiento farmacológico crónico habitual, que continuaban presentando debilidad muscular. Sólo incluyó 37 pacientes y fue de 6 meses de duración. Se observó una mejoría significativa de la capacidad funcional frente al grupo control, que realizaba el mismo programa de ejercicios, pero no tomó los suplementos de creatina. Las dosis empleadas fueron 20 gr/día, durante 8 días y, con posterioridad, 3 gr/día. No se observaron efectos secundarios importantes⁽⁵²⁾.

Miositis recurrente⁽⁴⁸⁾

En la mayoría de los pacientes es difícil retirar completamente el tratamiento. Un alto porcentaje de pacientes presentan brotes o recurrencias de actividad al disminuir o retirar el tratamiento después de haber conseguido un buen control. Aunque las estrategias de disminución o retirada del tratamiento son muy variables, vamos a considerar que el tratamiento con corticoides se mantiene durante un año desde el control de la enfermedad y que a partir de entonces lo retiramos, y después se retiran los inmunosupresores. En este contexto nos podemos encontrar con varias situaciones clínicas.

- Si el brote se produce con dosis de prednisona superiores a 10 mg al día podemos añadir metotrexate o azatioprina. Si ya llevaba este tratamiento se considera que el paciente presenta una enfermedad resistente. Simultáneamente suele ser necesario aumentar la dosis de corticoides a 1 mg/kg para conseguir el control de la enfermedad.
- Si el brote ocurre con dosis de prednisona de 10 mg/día o inferiores y lo hemos detectado precozmente, podemos intentar aumentar la dosis a 20 mg/día y si llevaba tratamiento inmunosupresor se puede aumentar la dosis del mismo.
- Brote cuando se han retirado los corticoides. Se reinstauran a una dosis mínima de 20 mg/día y se cambia el inmunosupresor. Si ya se habían utilizado metotrexate y azatioprina se considera que la enfermedad es resistente.
- Brote cuando el paciente no lleva medicación. Reintroducir la prednisona a una dosis mínima de 20 mg/día y añadir un inmunosupresor.

En todos los casos de recurrencia, la disminución de la dosis de corticoides; sobre todo cuando se han utilizado dosis de 20 mg/día para controlar el brote, se realizará de forma más lenta a la habitual y se prolongará el tratamiento con dosis de 5 mg-7,5 mg al día durante un año más.

Miositis refractaria⁽⁴⁸⁾

Cuando no hay respuesta a los tratamientos anteriores disponemos de otras alternativas.

Terapia combinada con metotrexato y azatioprina⁽⁵³⁾

El régimen que ha demostrado su eficacia consiste en utilizar durante el primer mes metotrexate 7,5 mg/semana y azatioprina 50 mg /día. En el segundo mes las dosis que se utiliza es de 15 mg/semana y azatioprina 100 mg /día. Del tercer al sexto mes se emplearon el metotrexate a dosis

de 22,5 a 25 mg/semana y azatioprina a dosis de 150 mg/día. Estas pautas deben suplementarse con ácido fólico 1-2 mg/día o ácido folínico 5-15 mg (dependiendo de la dosis de metotrexato) entre 4 horas y 12 horas después de la dosis semanal de metotrexato.

Inmunoglobulinas intravenosas⁽⁵⁴⁾

Se han mostrado eficaces en el tratamiento de la PM y DMS refractaria a otros tratamientos, en varios estudios abiertos y en un estudio controlado con placebo, todos ellos con escasos pacientes. Sin embargo, no parecen eficaces si se emplean como tratamiento de primera línea. Habitualmente, se administran en dosis de 400 mg/kg/día, durante 5 días consecutivos o de 1 gr/kg/día, dos días consecutivos. En ambos casos la dosis total de un ciclo de tratamiento es de 2 g/Kg de peso. Se administra un ciclo mensual durante 3 a 6 meses y suele utilizarse como terapia puente hasta que hagan efecto los fármacos inmunosupresores. Se pueden observar recidivas de la enfermedad a partir de los 4-24 meses de la última infusión. De todos modos, algunos pacientes responden al tratamiento durante varios años, pudiendo abandonar incluso las dosis bajas de corticoides. Aunque las concentraciones y volumen cambian según el laboratorio fabricante, se recomienda empezar con un ritmo de infusión de 30 ml/h en adultos y entre 10-15 ml/h en niños; si se tolera bien se puede aumentar el ritmo de infusión en 10 ml/h cada media hora. La administración suele completarse en un intervalo que varía entre 2 y 4 horas. Los efectos secundarios más frecuentes son el calor facial, tirantez torácica, dolor de espalda, náuseas, escalofríos, sudoración, cefalea, fiebre e hipotensión. Todos estos síntomas suelen mejorar al disminuir a la mitad el ritmo de infusión o al detener la perfusión. Se pueden administrar antiinflamatorios y antihistamínicos para mitigar las reacciones leves o moderadas. En ocasiones es preciso añadir corticoides por vía intravenosa. Las reacciones más graves (meningitis aséptica, hemólisis, reacciones anafilácticas y fallo renal agudo) son raras y casi circunscritas a los pacientes con déficit de IgA.

Rituximab⁽⁵⁵⁻⁶⁰⁾

Se han publicado pequeñas series y algún estudio abierto, en los que rituximab ha mostrado una eficacia variable en pacientes con miopatía inflamatoria refractaria. La dosis utilizada fue de 375 mg/m² en una sola dosis, repetida cuatro semanas consecutivas (pauta empleada en el trata-

miento del linfoma) o de 1 gramo, repetido 15 días después (pauta empleada en el tratamiento de la artritis reumatoide). En algunos de estos estudios la eficacia fue sólo modesta. Se han observado recidivas pasados 6 a 10 meses, que han precisado un nuevo ciclo de tratamiento. Algunos autores prefieren utilizar rituximab antes que las inmunoglobulinas, a pesar de que éstas disponen de ensayos clínicos más amplios que demuestran de una forma más clara su eficacia.

Micofenolato mofetilo⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾

En estudios retrospectivos que incluyen escasos pacientes se ha observado que puede ser eficaz en casos refractarios, sin embargo en algunas series de enfermos se ha objetivado una alta tasa de infecciones por microorganismos oportunistas, algunas de ellas con desenlace fatal⁽⁶¹⁾. Incluso se ha descrito un caso de desarrollo de linfoma de células B localizado a nivel cerebral, relacionado con el virus de Epstein Barr, el cual se resolvió espontáneamente al abandonar el tratamiento de micofenolato, metotrexato y prednisona⁽⁵⁸⁾. Con los escasos datos existentes y los potenciales efectos secundarios graves es preciso recomendar cautela en su uso hasta que existan estudios más amplios al respecto. De este modo, debería reservarse para casos refractarios a los fármacos tradicionales.

Tacrolimus

Ha demostrado, en pequeños estudios retrospectivos, ser efectivo en pacientes con DMS/PM refractaria a otros tratamientos, tanto en niños⁽⁶⁶⁾ como en adultos. En los escasos pacientes descritos en la literatura médica mejoró las manifestaciones cutáneas, musculares y pulmonares, incluso en dos casos de EPI resistentes a corticoides, ciclosporina A y pulsos de ciclofosfamida. De todos modos los casos descritos también son muy escasos. La dosis utilizada es de 0,075 mg/kg al día dividida en dos dosis

Inhibidores del TNF alfa

Hay escasa evidencia de su utilidad en DM y PM⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

Tratamiento de las complicaciones extramusculares

Calcinosis cutis. Se han empleado diversos métodos con escasos resultados: Hidróxido de aluminio, probenecid, colchicina (0,6-1,2 mg al día, durante 7-14 días) y diltiazem (240-480 mg/día) entre otros. En ocasiones puede llegar a requerirse el tratamiento quirúrgico.

En la DMS juvenil, algunas series han señalado que el tratamiento agresivo y escalonado, dirigido a la consecución de un control rápido y completo de la inflamación muscular, consigue un alto índice de éxitos en la prevención de sus secuelas, incluyendo la calcinosis⁽⁷⁰⁾.

Enfermedad pulmonar⁽⁷¹⁾

Es una complicación grave, sobre todo la alveolitis difusa rápidamente progresiva, pues puede evolucionar a distrés respiratorio del adulto. Inicialmente se trata con dosis altas de corticoides, 1 mg/kg/día, dividida en dos o tres dosis, y si el cuadro es grave deberán considerarse los pulsos de metilprednisolona (1 g al día en infusión intravenosa, durante tres días consecutivos). La pauta descendente puede ser similar a la descrita en el tratamiento de las manifestaciones musculares. Este tratamiento se completa con un inmunosupresor que puede ser ciclofosfamida en pulsos IV de 0,5-0,75 g/m² cada 4 semanas, durante 6 meses. A los 15 días se realiza un recuento de leucocitos, en caso de ser menor de 3.000 leucocitos/mm³ se disminuye la dosis en 0,250 g/m². Si no hay mejoría y el recuento de leucocitos es mayor de 5.000/mm³ se aumenta la dosis en 0,250 g/m². Hay que asegurar una buena hidratación oral o intravenosa desde las 6 horas antes, a un ritmo de 500 cc/6 h. Una hora antes del pulso se administrará 1.000 ml de suero glucosalino a pasar en 1 hora, a continuación se pasará la perfusión de ciclofosfamida en dos horas, utilizando glucosado al 5% o fisiológico al 0,9%, y tras ella, de nuevo se perfundirán 1.000 ml de glucosalino en 1-2 horas. Se recomienda a los pacientes que en las 48 horas siguientes beban al menos 3 l/ día. Para prevenir la cistitis hemorrágica se utiliza el mercaptoetano sulfonato (MESNA). La dosis de MESNA equivale a la misma dosis en gramos de ciclofosfamida. La mitad de la dosis se administra en los 1.000 ml de glucosalino previos a la infusión y la otra mitad en los 1.000 ml posteriores a la misma. La administración de MESNA se asocia a una mayor incidencia de reacciones cutáneas. Para prevenir los vómitos se administra ondasetron 8 mg IV 1 hora antes de la infusión y 4 horas y 8 horas después de la misma. Una vez se consigue la remisión de la enfermedad, puede continuarse con azatioprina como tratamiento de mantenimiento. En pacientes en tratamiento con corticoides y ciclofosfamida se recomienda profilaxis de las infecciones por pneumocistis carinii con trimetoprim (5 mg/kg)-sulfametoxazol (25 mg/kg), (Septrim Forte®), 1 comprimido al día. Deben realizarse determinaciones de la función renal antes de cada bolus de ciclofosfamida para

poder ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Asimismo, debe realizarse estudio del sedimento urinario y un urocultivo, para detectar de forma precoz lesiones en la vejiga o infecciones urinarias.

A los seis meses se puede sustituir por micofenolato o azatioprina.

Si la enfermedad pulmonar no es grave un alto porcentaje de pacientes responden al tratamiento con corticoides en monoterapia o combinados con azatioprina utilizada desde el inicio, la ciclosporina A⁽⁷²⁾ y el tacrolimus son buenas alternativas. Dada la dificultad para predecir la evolución de la enfermedad, algunos autores recomiendan asociar siempre un inmunosupresor a los corticoides.

La respuesta al tratamiento se evalúa mediante el seguimiento de las manifestaciones clínicas, el resultado de las pruebas de función respiratoria, fundamentalmente la capacidad pulmonar total y volúmenes residuales, el test de difusión de CO (DLCO) y la evolución de las imágenes del TACAR pulmonar. Aunque no hay un acuerdo general al respecto, la evaluación de la respuesta al tratamiento debe realizarse cada 3–6 meses.

Disfagia

En casos graves puede iniciarse el tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas intravenosas a las dosis mencionadas anteriormente.

Enfermedad cutánea

El manejo de la enfermedad dermatológica en los pacientes con DMS, y especialmente con DM amio-pática es a veces complicado. No existe concordancia entre la respuesta a los tratamientos sistémicos de la enfermedad muscular y la enfermedad cutánea^(73,74). Por otra parte, en esta última, el seguimiento se realizará en base exclusivamente a la respuesta clínica al no disponer de parámetros biológicos como en la enfermedad muscular (enzimas musculares).

Puede controlarse con la terapia local, corticoides sistémicos a dosis menores que las utilizadas en las manifestaciones musculares o hidroxiclo-roquina. En los casos resistentes se precisa añadir un inmunosupresor como metotrexate o azatioprina. Las inmunoglobulinas intravenosas pueden mejorar las lesiones de los casos resistentes.

Tratamiento de la miositis por cuerpos de inclusión⁽⁷⁵⁾

La respuesta al tratamiento inmunosupresor es dudosa y en todo caso menor. A pesar de que se normalicen las cifras de CPK, los pacientes pue-

den presentar un deterioro de la función muscular. Se recomienda iniciar el tratamiento con corticoides (1mg/kg de prednisona) de forma similar a la DM/PM. Si la respuesta clínica no es satisfactoria en dos o tres meses se añade azatioprina o metotrexate, y si tras 6-9 con estos tratamientos no hay mejoría alguna, se aconseja su retirada gradual. En caso de respuesta clínica se continúa su administración a la mínima dosis de mantenimiento. Las inmunoglobulinas también han resultado eficaces en algunos pacientes.

RECOMENDACIONES TERAPEUTICAS

1) El tratamiento inicial de elección en pacientes con DM/PM son los corticoides en dosis altas (prednisona 1-mg/Kg/día), que se mantendrán durante varias semanas (4 – 6semanas, generalmente), hasta obtener la mejoría clínica y enzimática, antes de iniciar el descenso paulatino. El tratamiento debe continuarse durante al menos un año.

2) En casos graves o resistentes al tratamiento corticoideo, se puede añadir preferentemente metotrexato o azatioprina. Otra opción posible, aunque menos estudiada es ciclosporina A.

3) En casos graves, las inmunoglobulinas endovenosas, en administración mensual durante 3 a 6 meses y los pulsos intravenosos de corticoides, pueden producir importantes mejorías a corto plazo. Suelen utilizarse como terapia puente hasta que los inmunosupresores muestren su eficacia.

4) En casos resistentes a la combinación de corticoides e inmunosupresor las alternativas son el rituximab, inmunoglobulinas IV, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato o combinar metotrexate con azatioprina.

5) En caso de EPI grave se deben administrar pulsos intravenosos de ciclofosfamida. En la EPI moderada puede se puede controlar la enfermedad con corticoides y azatioprina. El tacrolimus y la ciclosporina son alternativas a la azatioprina.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Más de la mitad de los pacientes presentan remisiones y exacerbaciones múltiples a lo largo de la enfermedad. Los pacientes con miopatía por cuerpos de inclusión tienen un peor pronóstico funcional, aunque su tasa de supervivencia es buena debido a la rareza de la afección extramuscular.

Los anticuerpos antisintetasa o anti-SRP predicen una respuesta parcial a corticoides, más frecuencia de recaídas y una mayor mortalidad. Otros factores implicados en un peor pronóstico y menor supervivencia son la edad avanzada, el retraso en iniciar la terapia con corticoides, la disfagia faríngea con neumonía por aspiración, la neoplasia, la EPI y la afectación miocárdica.

La discapacidad también se relaciona con las complicaciones del tratamiento con corticoides como pueden ser la necrosis ósea avascular y los aplastamientos vertebrales. Otras causas de morbilidad secundarias al tratamiento son las infecciones oportunistas, diabetes mellitus, cataratas, hipertensión y la úlcera péptica.

MIOPATIAS INFLAMATORIAS Y EMBARAZO

Existe poca experiencia sobre el desenlace de los embarazos en pacientes con PM o DMS. Parece que hay menos complicaciones en las pacientes con la enfermedad bien controlada. Al igual que con otras conectivopatías como el LES, se aconseja que la enfermedad esté bien controlada y a ser posible en remisión antes de intentar un embarazo.

En caso de precisar tratamiento inmunosupresor durante el embarazo se puede utilizar la prednisona, y en situaciones estrictamente necesarias podría utilizarse la azatioprina. No se ha detectado un aumento de abortos ni de malformaciones fetales en pacientes embarazadas con trasplante renal o con LES tratadas con azatioprina. Este fármaco se ha clasificado en la categoría D de la FDA (es decir, evidencia de riesgo para el neonato, aunque los beneficios potenciales pueden compensar a los riesgos). No debe administrarse durante la lactancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292(partI): 344-7.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292 (partII): 403-7.
3. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Eng J Med* 1991; 325: 1487-98.
4. Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 959-66.
5. Cronin ME, Plotz PH. Idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 655.
6. Kaminsky A, Cáceres M, Charas V, Díaz M. Dermatomyositis. *Med Cut Iber Lat Am* 2002; 30: 39-52.
7. Nagaraju K, Lundberg IE. Polymyositis and Dermatomyositis: Pathophysiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:159-171.
8. Miller ML. Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis. In: *UpToDate*, Rose BD(Ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2003.
9. Kovacs S, Kovacs SC. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 899-920.
10. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and Autoimmune Necrotizing Myopathy: Clinical Features. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:143-158.
11. Callen JP, Jorizzo JL. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 505-6.
12. Mittal R, Sharma VK, Prasad HRY et al. Mechanic's hands: A clinical diagnostic aid in Dermatomyositis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 65-6.
13. Cheong WK et al. Cutaneous photosensitivity in dermatomyositis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 205.
14. Sontheimer RD. Dermatomyositis. En: Freedberg, Eisen, Wolf, Austen, Fitzpatrick editores. *Dermatología en Medicina general*. Madrid: Editorial Medica Panamericana 2001: 2126-40.
15. Martorell A, Serra C, Ciudad C, Sanmartín O. Necrosis cutánea como factor predictivo de neoplasia en la dermatomyositis. *Actas Demosifiliograf* 2010: 101:455-6.
16. Miller ML. Pulmonary disease in dermatomyositis and polymyositis. In: *UpToDate*, Rose BD(Ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2003.
17. Sontheimer R, Miyagawa S. Potentially fatal interstitial lung disease can occur in clinically amyopathic dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 797-8.
18. Targoff IN. Dermatomyositis and polymyositis. *Curr Probl Dermatol* 1991; 3: 131.
19. Miller ML. Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis. In: *UpToDate*, Targoff IN, Shefner JM, Clen J(Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2011.
20. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 25-34.
21. Harris BT, Mohila CA. Essential Muscle Pathology for the Rheumatologist. *Rheum Dis Clin N Am* 2011; 37: 289-308.

22. Quecedo E, MI. Febrer MI, G. Serrano G. et al. Partial hypodystrophy associated with juvenile dermatomyositis: Report of two cases". *Pediatric Dermatol* 1996; 13: 477-82.
23. Genth E, Mierau R, Genetzky P et al. Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 657-65.
24. Mor A, Wortmann RL, Mitnick HJ, Pillinguer MH, . *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37: 219-231.
25. Baer AN. .Paraneoplastic muscle disease. . *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:185-200.
26. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients con dermatomyositis:A population based study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1300-3.
27. Dourmishev LA, Dourmishev AL, Schwartz RA. Dermatomyositis: cutaneous manifestations of its variants. *Int J Dermatol* 2002; 41: 625-30.
28. Hunger RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggest malignancy. *Dermatology* 2001; 145: 202: 223-6.
29. Mahe E. A hepful clinical sign predictive of cancer in adult dermatomyositis: cutaneous necrosis. *Arch Dermatol* 2003; 139; 539.
30. Burnouf M, Mahe E, Verpillat P et al. Cutaneous necrosis predictive of cancer in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 313-6.
31. El-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: Retrospective revision of 37 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 560-5.
32. Jorizzo JL. Dermatomyositis. Practical aspects. *Arch Dermatol* 2002; 138: 114-6.
33. Lam WWM, Chan H, Chan YL et al. MR imaging in amyopathic dermatomyositis. *Acta Radiol* 1998; 40: 69-72.
34. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 475-82.
35. Caproni M, Cardinali C, Parodi A et al. Amyopathic dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 23-7.
36. Sontheimer RD. Dermatomyositis: An overview of recent progress with emphasis in dermtologic aspects. *Dermatol Clin* 2002; 20 (3): 387-408.
37. Miller ML. Muscle examination in the evaluation of weakness. In: UpToDate, Rose BD(Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2003.
38. Wortmann RL. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. En: Kelley WN , Harris DE, Ruddy S,Sledge CB (eds). *Textbook of Rheumatology*.6th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 2001; 1273-1296.
39. Villa-Alcazar LF, Sánchez-Atrio AI. Miopatías inflamatorias idiopáticas. En: Alonso A, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Blanch J. (eds).*Manual SER de las enfermedades Reumáticas*. Madrid: Panamericana, 2000 : 324-35.
40. Hsiung SH, Chan EF, Elenitas R et al. Multicentric reticulohistocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (2S): 11-4.
41. Dacey MJ, Callen JP. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 439-41
42. Rider LG. Valoración del desenlace en las miopatías inflamatorias juveniles y del adulto. *Rheum Dis Clin North Am (Ed. Español)* 2002; 4:797-832.
43. Sontheimer RD. Dermatomiositis. En: Freedberg, Eisen, Wolf, Austen, Fithpatrick editores. *Dermatología en Medicina general*. Madrid: Editorial Medica Panamericana 2001: 2126-40
44. Werth VP, Bashir M, Zhang W. Photosensitivity in rheumatic diseases. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 57-63.
45. Cheong WK et al Cutaneous photosensitivity in dermatomyositis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 205.
46. Macaya A. Guía de tratamientos dermatológicos. Grupo 2 Comunicación Médica, 2003.
47. Kim JE, Jeong MG, Lee HE, Ko JY RoYS. Successful treatment of cutaneous lesions of dermatomyositis with topical tacrolimus. *Ann Dermatol* 2011; 23: 348-51.
48. Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0,1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J Dermatolog Treat*. 2004; 15:35-9 .
49. Miller ML,Rudnicki SA. Initial treatment of dermatomyositis and polymiositis in adults.. In: UpToDate , Roman PL(Ed), UpToDate,Waltham,MA, 2011.
50. Miller ML,Rudnicki SA. Treatment of recurrent and resistant dermatomyositis and polymyositis in adults. In: UpToDate, Romain PL(Ed), UpToDate, Waltham,MA, 2011.
51. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL Fleischer AB, Feldman SR, Jorizzo JL. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 273.
52. Chung YL, Alexanderson H, Pipitone N, Morrison C, Dastmalchi M, Ståhl-Hallengren C, Richards S, Thomas EL, Hamilton G, Bell JD, Lundberg IE, Scott DL. Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: Six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007; 57(4):694 -702.
53. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, Thornton BC, Burgess SH, Plotz PH, Miller FW. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum*. 1998;41(3):392-9.
54. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, McCrosky S. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infu-

- sions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993-2000.
55. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):601-7.
 56. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2006;33(5):1021-6.
 57. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007;143(6):763-7.
 58. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3107-11.
 59. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol.* 2007 Sep;34(9):1864-8.
 60. Dinh HV, McCormack C, Hall S, Prince HM. Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):148-53.
 61. Waldman MA, Callen JP. Self-resolution of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in a patient with dermatomyositis following withdrawal of mycophenolate mofetil and methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Aug;51(2 Suppl):S124-30.
 62. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Mar;44(3):386-9.
 63. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006 Jan;142(1):65-9.
 64. Rowin J, Amato AA, Deisher N, Cursio J, Meriggioli MN. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006 Apr 25;66(8):1245-7.
 65. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR, D'Cruz DP. Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Mar;46(3):516-8.
 66. Wilkes MR, Sereika SM, Ferting N et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2439-46
 67. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1233-6.
 68. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LB, van Engelen BG. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol.* 2003;50(1):10-5.
 69. Iannone F, Scioscia C, Falappone PC, Covelli M, Lapadula G. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol.* 2006 Sep;33(9):1802-4.
 70. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbridge RC et al. Aggressive treatment of juvenile dermatomyositis improve prognosis and reduce calcinosis incidence. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47.
 71. Dellaripa PF, Miller MI. Interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis . In: UpToDate , Hollingsworth H, Roman PL(Ed), UpToDate, Waltham,MA, 2011.
 72. Kobayashi I, Yamada M, Takahashi Y, Kawamura N, Okano M, Sakiyama Y, Kobayashi K. Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Feb;42(2):371-4.
 73. Dawkins MA, Jorizzo JL, Walker FO et al. Dermatomyositis: a dermatology-based cases series. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 397-404.
 74. Jorizzo JL. Dermatomyositis. Practical aspects. *Arch Dermatol* 2002; 138: 114-6.
 75. Miller MI. Course and therapy of inclusion body myositis. In: UpToDate , Romain PL(Ed), UpToDate, Waltham,MA, 2011.