

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON POLIMIOSISITS - DERMATOMIOSITIS (2008)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DERMATOMIOSITIS-POLIMIOSITIS:

(CRITERIOS ARA 1981, SEGURO 4, PROBABLE 3, POSIBLE 2; (DM DEBE TENER ERITEMA):

- Debilidad músculos proximales simétrica.
- Alteraciones EMG características (triada de unidades motoras, cortas y pequeñas; fibrilaciones, ondas positivas e irritabilidad insercional; descargas repetitivas de alta frecuencia). Hasta el 10-15% puede ser normal.
- Trastornos típicos de la biopsia muscular (evidencia de necrosis, fagocitosis, regeneración, atrofia perifascicular e infiltrado inflamatorio).
- Elevación de enzimas musculares en suero (CPK, GOT, LDH, Aldolasa).
- Eritema cutáneo característico (eritema en heliotropo, pápulas de Gottron, lesiones eritematosas sobre rodillas, codos, cuello y escote). Hasta el 10% sin miositis.
- Según TARGOFF, un sexto criterio sería la presencia de autoanticuerpos específicos de miositis (anti Jo-1 o antisintetasa; anti-SRP; anti-Mi-2).

* La presencia por RMN muscular de cambios compatibles con inflamación muscular puede sustituir a cualquiera de los criterios 1 o 2.

* La CPK puede ser normal al inicio de la enfermedad, en casos avanzados con atrofia muscular significativa o como resultado de inhibidores de la actividad de CPK circulantes que a veces existen durante la fase activa de la enfermedad y pueden disminuir los niveles hasta la normalidad.

* En la DM sin miositis, el nivel de CPK, el EMG, la RMN y la espectroscopia de RMN con P131 pueden preceder al comienzo de la debilidad clínica.

*LA PM asociada a anti-SRP suele ser de comienzo muy agudo, con debilidad grave y mala respuesta al tratamiento.

*Las nuevas clasificaciones tienen en cuenta las manifestaciones clínicas, las alteraciones inmunológicas, los criterios histopatológicos, los mecanismos patogénicos y la respuesta al tratamiento¹.

Con dichos parámetros se define la DM como una microangiopatía mediada por complemento, con infiltrados inflamatorios secundarios a isquemia y anticuerpos específicos de miositis, casi siempre crónica o recidivante (92%) y con buena respuesta inicial a glucocorticoides (87%).

La PM siempre es crónica y en la mitad de los casos, resistente a los glucocorticoides; se detectan anticuerpos específicos de miositis y el daño muscular se debe a linfocitos T CD8 citotóxicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SOSPECHA DE MII:

*Síntomas: mialgias (proximales), debilidad, fatigabilidad, calambres, diplopia, disfagia.

*Signos (especial atención a): actitud estática y marcha, fuerza muscular proximal y distal de las 4 extremidades, atrofia muscular, fasciculaciones, ptosis, motilidad ocular extrínseca, lesiones cutáneas (pápulas de Gottron, eritema en heliotropo, "manos de mecánico").

* Afectación orgánica:

- Pulmonar: fibrosis intersticial, neumonía por aspiración.
- Cardíaco: Alt ECG, bloqueos, arritmia supraventricular, cardiomiopatía.

DETERMINACIÓN OBJETIVA DE LA FUERZA:

Resulta útil para evaluar la gravedad de la enfermedad, así como la efectividad del tratamiento.

- Evaluación de grupos musculares individuales con la escala del Medical Research Council (0-5).
- Prueba de incorporación cronometrada, en la que se mide el tiempo necesario para ponerse de pie 10 veces desde la posición sentada en una silla.
- Medición seriada de la fuerza muscular isométrica con un manómetro de mano.

CLASIFICACIÓN DE BOHAN Y PETER:

*Grupo I: Polimiositis (PM) idiopática.

*Grupo II: Dermatomiositis (DM) idiopática.

*Grupo III: PM o DM asociadas a neoplasia.

*Grupo IV: PM o DM infantil.

*Grupo V: Pm o DM asociada a enfermedad autoinmune sistémica.

FÁRMACOS Y DERMATOMIOSITIS:

Inducen DM: Antazolina, BCG, Clorpromacina, Clemizol, D-Penicilamina, Isoniacina, Penicilinas, Pravastatina, Sinvastatina, Sulfamidas, Tamoxifeno.

Inducen síndrome similar a la DM: AAS, Diclofenaco, Hidroxiurea, Kava-kava, D-Penicilamina.

EAS ASOCIADAS A MII:

*Más frecuentes: LES, AR, SS, ES, EMTC.

*Otras: Crhon, vasculitis, sarcoidosis, CBP, celiaquía, lupus discoide, EA, MG, psoriasis, dermatitis herpetiforme, Hashimoto, síndrome hipereosinofílico, PTI.

NEOPLASIAS ASOCIADAS A MII:

*Al parecer es más frecuente en la DM, su frecuencia oscila del 6% al 60% (media del 20%, no muy diferente a la población general).

*El hallazgo de cifras normales de CPK en determinaciones repetidas, en pacientes con otras manifestaciones de miositis, indica un aumento de probabilidad de malignidad.

*Tipo de cáncer similar a la población general, aunque el de ovario parecer ser el que más se relaciona.

*Pulmón, colon, mama, linfoma, timoma, ovario, cavum, carcinoma primario de hígado, próstata, COD.

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN:

Permiten seleccionar el lugar de una biopsia muscular (Diagnóstico definitivo, en Centro de Referencia).

No son útiles ni la RX ni la Gammagrafía.

Ecografía: permite identificar músculo distrófico y cuantificar el grado de atrofi muscular.

TAC: Permite diferenciar entre músculo normal y alterado, especialmente en las distrofias musculares, y en menor medida en las miositis y trastornos neurológicos. Tiene una exactitud diagnóstica del 85% compara con la biopsia. Puede determinar la distribución de la enfermedad, y a veces revela alteraciones en músculos aparentemente no afectados en la exploración física.

RMN: Ofrece la mejor imagen de los tejidos blandos y los músculos internos. Puede detectar alteraciones patológicas precoces o sutiles, y mostrar la afectación muscular focal. Permite la graduación semicuantitativa de la afectación de los músculos en la distrofia muscular, definir los patrones de pérdida de unidades motoras después de un traumatismo de nervios periféricos, y diagnosticar y seguir la respuesta al tratamiento de la enfermedad muscular inflamatoria.

Esta indicada ante:

- Alta sospecha de MII (fundamentalmente PM), sin elevación de enzimas musculares, pero con clínica de debilidad no simétrica.
- Ayudar a diferenciar entre PM y MCI.
- Para la realización de biopsias dirigidas.
- Para diferenciar entre una enfermedad activa y una miopatía inducida por glucocorticoides.

TRATAMIENTO DE LAS MII:

Tratamiento con Corticosteroides

- Actualmente es el tratamiento básico en las MII.
- Los glucocorticoides no siempre logran inducir la remisión de la enfermedad y se ha indicado que el aumento de expresión de granulosa en las células CD8 del endomisio se relaciona con la resistencia a los glucocorticoides.
- Se debe utilizar una dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día hasta lograr una mejoría clínica sustancial y una reducción de las cifras de CPK hacia la normalidad. Inicialmente puede ser preciso dividir la dosis en varias tomas para conseguir el efecto deseado.
- Una pauta recomendada es mantener las dosis altas iniciales durante al menos un mes y hasta que la CPK baje a cifras normales.
- Después, reducir la dosis un 25% al mes hasta una dosis diaria de mantenimiento de 5-10 mg/día. De forma aproximada, reducir inicialmente a razón de 5 mg/semana hasta llegar a 20-25 mg/día; posteriormente reducir a razón de 2,5 mg/semana o cada 15 días en función de la evolución clínica del paciente.
- En los casos muy severos (gran disfagia, afectación miocárdica, alveolitis) se pueden administrar bolos intravenosos de 1 g de metilprednisolona durante tres días, seguidos de corticoides por vía oral.

Tratamiento con Inmunosupresores:

- Los corticoides siguen siendo el tratamiento de elección inicial en las MII reservándose el empleo de inmunosupresores para los casos de enfermedad severa, resistente a corticoides o que presentan graves efectos adversos producidos por ellos.
- Los inmunosupresores cada vez se utilizan de forma más precoz, incluso desde el inicio del tratamiento, especialmente si hay afectación orgánica severa o retraso en el tratamiento.
- El metotrexato oral y la azatioprina son los principales inmunosupresores utilizados en el tratamiento de las MII. El MTX se usa en dosis de 7,5-25 mg/semana, y la AZA en dosis de 2-3 mg/kg/día, repartido en dos dosis diarias (max 200 mg), hasta la remisión y se mantienen después a la mínima dosis eficaz.
- El metotrexato puede ser superior en los varones y en los pacientes con síndrome anti-sintetasa. Es el más utilizado ya que consigue una disminución rápida de la dosis de glucocorticoides y controla bien la actividad de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.
- La combinación de ambos inmunosupresores puede ser útil en algunos enfermos.

Tratamiento inmunosupresor, con resistencia a un fármaco IS.

- En caso de no conseguir la remisión con un IS (generalmente MTX + CTC), puede añadirse azatioprina oral (2 g/kg/día) o ciclosporina A oral (2-3, hasta 5 mg/kg/día). El micofenolato oral (1-2 g/día), el tacrolimus oral (3 mg/día), la leflunomida oral (20 mg/día) y la ciclofosfamida intravenosa (500 mg/mes por vía intravenosa durante 3-6 meses) pueden ser eficaces, aunque en la mayoría de los casos la toxicidad es importante.
- La ciclofosfamida intravenosa, en pauta similar a la usada para neuropatía lúpica (0,5-1 g/m² de superficie administrados de forma intravenosa mensualmente durante seis meses), puede ser especialmente útil en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial.

- La gammaglobulina por vía intravenosa (0,4 g/ kg/día durante cinco días o 1 g/kg/día durante dos días, administrados mensualmente por vía intravenosa) se ha usado sobre todo en pacientes con DM o muy afectados.
- Las lesiones cutáneas pueden mejorar con el uso de cloroquina (250-500 mg/día por vía oral), hidroxiclороquina (200-400 mg/día por vía oral), corticoides tópicos y cremas protectoras solares.
- El uso continuado de corticoides e inmunosupresores avorece las infecciones oportunistas. Cuando la cifra de linfocitos totales es inferior a 1000, se recomienda la profilaxis con cotrimoxazol para evitar la infección por *Pneumocystis carinii*.

Tratamiento de la MII resistente:

- Alrededor de un 25% de los pacientes con PM-DM y la mayoría de los pacientes con MCI no responden o presentan recidivas con los tratamientos habituales. En estos pacientes pueden utilizarse inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) o terapias biológicas.
- La Inmunoglobulinas:
 - Los estudios abiertos indican que la administración de IGIV permite controlar los síntomas en pacientes con DM-PM resistentes (incluso en las MCI mejora la disfagia). En pacientes con PM condujo a aumentar el poder muscular, la mejora en las puntuaciones de discapacidad muscular esofágica y una disminución en los niveles de CK.
 - Su uso está generalmente reservado a los casos más grave, ante la falta de respuesta a corticoides asociados a agentes inmunosupresores, en particular aquellos en los que haya disfagia o debilidad de los músculos respiratorios.
 - Es mejor tolerada que PDN, menos tóxica que otros inmunosupresores, y puede ser utilizado en pacientes inmunocomprometidos.
 - La mayoría de las investigaciones han utilizado IgIV a dosis de 2 g / kg administrados ya sea en 1 g / kg / día durante dos días cada cuatro semanas o, alternativamente, 0,4 mg / kg / día durante cinco días.
 - La mejoría clínica tiene lugar ya a la segunda infusión, logrando un máximo en la cuarta.
 - Se mantiene durante tres a seis meses. Su duración de acción es corta, entre tres a cuatro semanas. La eficacia puede mantenerse con dosis menores (0,8g/kg/mes en 1 día). El tratamiento se continúa durante 3 meses más o se suspende en función de la respuesta clínica.
 - La prednisona y los agentes inmunosupresores deben continuarse al mismo tiempo. Los efectos adversos raramente son serios, frecuentemente escalofríos, náuseas, cefalea, mialgias, fatiga y fiebre entre otros, controlables con tratamiento sintomático, y raramente fallo renal, infartos miocárdicos, accidentes cerebrovasculares, reacción anafiláctica y meningitis aséptica.
 - La IgEV se contraíndica en hipersensibilidad a Inmunoglobulinas y en pacientes con déficit congénito de IgA.
- El bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad. Los pacientes con PM-DM presentan en el suero y biopsias de músculo concentraciones elevadas de receptores solubles de TNFalfa, y su aumento puede ser tóxico para las fibras musculares y alterar su regeneración. Los estudios abiertos señalan

que tanto el etanercept (50 mg/semana, subcutáneo) como el infliximab (pauta idéntica a la utilizada en la AR) son seguros y eficaces en el tratamiento de las MII.

- El rituximab ha sido eficaz en pacientes con PM, DM o síndrome antisintetasa. En un estudio abierto pilotado los pacientes recibieron 375 mg/m² de rituximab en cuatro dosis semanal (en la primera semana sólo 100 mg/m² se le dio la seguridad como un requisito previo), consiguiendo un mejoramiento sostenido en la fuerza muscular y erupción cutánea hasta un año.. La fuerza se recupera en unos 2 meses y las enzimas son normales en 3-8 meses. Los pacientes disminuyeron las dosis de glucocorticoides y/o suspendieron el metotrexato. Algunos paciente permanecían libre de síntomas al año del tratamiento y n otros precisaron una nueva infusión de rituximab a los 6 meses, que fue eficaz.
- En algunos pacientes la enfermedad ha remitido después de un trasplante autólogo de médula ósea, pero los resultados son inciertos y las complicaciones, muy graves.

Programas de Rehabilitación y Terapia Física.

Durante la fase de actividad, la realización de ejercicios pasivos e isométricos de forma gradual según va mejorando el paciente mantiene la movilidad y previene contracturas. Si existe dificultad para la deglución, es necesaria la colocación de una sonda nasogástrica para alimentación enteral, levantar el cabecero de la cama y evitar la ingestión de alimentos antes de acostarse. Durante las fases de remisión, la realización habitual de ejercicios isotónicos y contra resistencia mejora el tono y la fuerza muscular.

El entrenamiento muscular, con ejercicios contra resistencia en los pacientes con PM-DM estable, es seguro, no reactiva la enfermedad y mejora la función muscular y la calidad de vida.

La administración de creatina oral mejora los resultados del ejercicio activo y no tiene efectos adversos.

LA DISFAGIA EN LAS MII:

- La disfagia debe considerarse como marcador de gravedad de las miopatías inflamatorias y ha caracterizado el grupo de pacientes con mayor severidad en la afección muscular y con mayor compromiso sistémico. Su presencia facilita el desarrollo de neumonías por aspiración.
- Aparece como consecuencia de la afección de la musculatura cricofaríngea inferior, pero también por disfunción esofágica o macroglosia por miositis de la lengua.. la debilidad de los músculos faríngeos puede ocasionar disfonía y disfagia.
- La disfagia se presenta en el 10% al 73% de las MII, en cualquier momento de la enfermedad.
- La mortalidad al año es del 33%.
- El curso clínico de la disfagia no se suele correlacionar con las enzimas musculares ni la fuerza muscular
- Estudio de la disfagia: estudio básico con endoscopia digestiva alta y "deglución de bario con fluoroscopia" ("transito"). Para alteraciones bucofaríngeas, como es el caso de las MII, es de elección la Videofluoroscopia, ya que el paso del bolo por esta zona es rápido. Además de Manometría.

Posibilidades de tratamiento:

- La maniobra de Mendelsohn, una prolongación de la elevación laríngea voluntaria durante la fase intermedia de la deglución, puede ser útil en los pacientes con debilidad y mala coordinación faríngea.
- Las medidas intervencionistas incluyen la miotomía cricofaríngea, la dilatación esofágica, o las inyecciones de botulinum en la parte superior del esófago.
- Debido a que la debilidad proximal faríngea tiene mayor riesgo de aspiración, han de utilizarse espesantes para líquidos y una sonda de alimentación debe posicionarse como una medida preventiva, hasta la recuperación de la deglución normal. En casos severos, prolongados o no recuperables debe considerarse la realización de una gastronomía endoscópica percutánea.
- El medicamento preferido para la disfagia en adultos son las inmunoglobulinas intravenosas (y si se presenta al inicio de la enfermedad ha de iniciarse el tratamiento con bolos intravenosos de metilprednisolona).

ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA LAS MII:

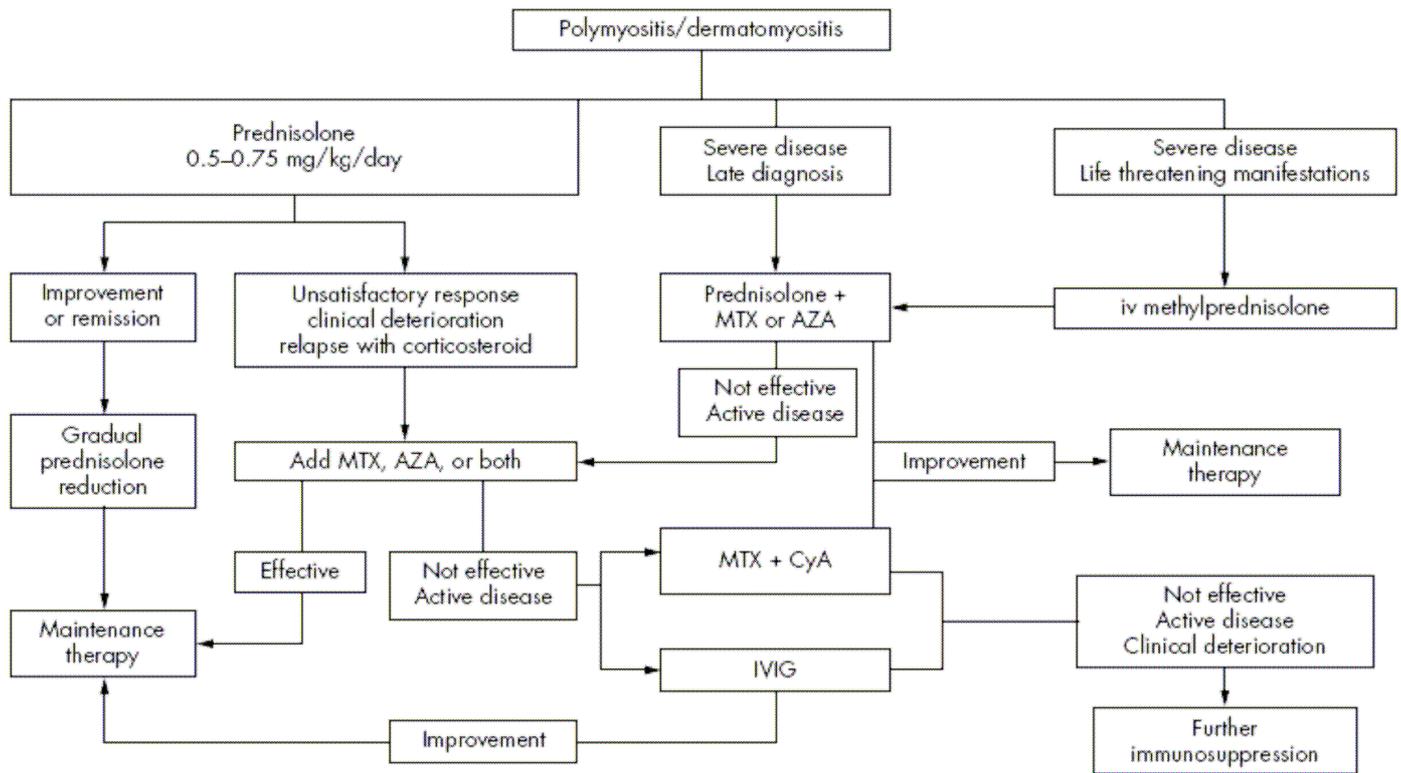


Figure 1 Treatment algorithm for inflammatory muscle diseases. MTX, methotrexate; AZA, azathioprine; iv, intravenous; IVIG, intravenous immunoglobulin; CyA, cyclosporine.

Puntos clave

- Los corticosteroides son todavía la primera línea de tratamiento.
- Use pulsos de metilprednisolona por vía intravenosa en graves manifestaciones clínicas.
- Evite el uso a largo plazo de corticosteroides.
- Considere la posibilidad de inmunosupresión si no se logra el control con los corticosteroides solos, ante una rápida progresión de la enfermedad o en la afectación de un órgano interno.
- El metotrexato es eficaz y suele ser la primera opción de línea de inmunosupresores.
- La ciclosporina A sola o en combinación con metotrexato es una opción de segunda línea de tratamiento.
- La azatioprina también puede utilizarse como un primer enfoque de tratamiento inmunosupresor.
- La inmunoglobulina intravenosa se considera para casos refractarios y la disfgia.
- La Ciclofosfamida se reserva para casos refractarios, para los pacientes con vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial, y la participación de músculos respiratorios / bulbares.
- Las pautas que utilizan tacrolimus y micofenolato mofetilo han mostrado buenos resultados.
- Los nuevos enfoques utilizando la modulación de citoquinas (anti TNFalfa) y anticuerpos monoclonales son prometedoras herramientas de tratamiento.

PRONÓSTICO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

- El 60% de los pacientes con DM juvenil tienen una evolución monofásica; el 32%, policíclica y el 8%, crónica.
- En adultos, la respuesta es mejor en los pacientes con síndrome antisintetasa y peor en los pacientes con MCI.
- Después de un seguimiento medio de 5 años, el 20% está en remisión sin tratamiento, el 80% sigue un curso policíclico, el 20% sobrelleva una evolución crónica y el 66% tiene una incapacidad evidente. Sólo un 17,5% de los pacientes tiene una capacidad funcional normal y el 12,5% está muy incapacitado. El 70% presenta una incapacidad leve o moderada. Los factores relacionados independientemente con un peor pronóstico funcional son el tiempo de evolución, la poliartritis y la osteoporosis.
- La mortalidad es 3 veces mayor en los pacientes con PM-DM que en la población general. La supervivencia a los 5 años del 75% en la PM y el 63% en la DM. A los 10 años la supervivencia es del 55 y el 53%, respectivamente. Las principales causas de muerte son las neoplasias y las complicaciones cardiopulmonares. Los factores asociados con la mortalidad son la edad, las neoplasias, el retraso en iniciar el tratamiento, la neumonía por aspiración, la enfermedad intersticial pulmonar, la miocarditis y la detección de anticuerpos anti-SRP.

BIBLIOGRAFÍA:

- Guías clínicas de Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades Autoinmunes Sistémicas. J Font. 2006.
- Francisco Javier López Longo (Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón). Miopatías inflamatorias. Nuevos conceptos. Reumatol Clin. 2008;4 Supl 1:540-4.
- Kelley. Tratado de Reumatología. 7ª Ed. 2005.
- Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Reumatológicas. Ramos Casals. 2005.