

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“PAPEL DE LOS AUTOANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO Y
CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS.
VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ACR/EULAR 2017”**

Por

DRA. GRISEL GUADALUPE SÁNCHEZ MENDIETA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

FEBRERO, 2022

**“PAPEL DE LOS AUTOANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO Y
CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS.
VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ACR/EULAR 2017”**

Aprobación de la tesis: RE21-00002



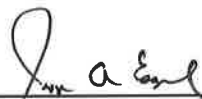
**Dr. med. Miguel Ángel Villarreal Alarcón
Director de la tesis**



**Dr. med. David Vega Morales
Co-Director de la tesis**



**Dr. med. Miguel Ángel Villarreal Alarcón
Jefe de Enseñanza del Departamento de Reumatología**



**Dr. med. Jorge Antonio Esquivel Valerio
Coordinador de Investigación**



**Dr. med. Dionicio Ángel Galarza Delgado
Jefe del Departamento de Reumatología**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco y dedico esta tesis a mi madre, por ser siempre mi soporte, por estar incondicionalmente y ayudarme en cada una de las etapas de mi vida, a ella agradezco mi formación como médico como especialista y ahora como sub-especialista. Te amo mamá, gracias por mi vida por tu apoyo incondicional y por haberme dado la fuerza para cumplir el sueño y llegar hasta aquí.

A mi esposo, Gustavo, gracias por todo tu amor, por estar a mi lado y apoyarme cuando decidí continuar con mis sueños, este logro nos costó a los dos y se que estas orgulloso de mí, como yo estoy orgullosa de ti. Te amo hasta el fin del mundo.

A mi maestro Miguel Villarreal, gracias por su apoyo desde medicina interna, sabe que para mi es mi tutor y mi ejemplo a seguir como maestro y como ser humano, gracias por su tiempo, por siempre estar disponible para contestar las llamadas, para asesorarnos con nuestros pacientes y sobre todo porque a pesar de ser uno de los seres más grandes que conozco, nunca deja de dar ejemplo de humildad. Lo aprecio mucho.

Al doctor David Vega, muchas gracias por enseñarme estadística, por hacer que aprendiera lo que estaba haciendo y por hacerme disfrutar el proceso que tanto miedo me daba como es la investigación. Muchas gracias por su apoyo, sus consejos y su tiempo.

Y a mi angelito con patas, meme, sin ti, todo este estrés hubiera sido insufrible, gracias por ser la alegría del día a día.

A mi familia de Tula, que han estado al pendiente de mí que me echan porras y que me alientan a seguir adelante.

A mis compañeros; Ilse, gracias por todo tu apoyo en la elaboración de mi tesis, sin ti no hubiera salido adelante, te quiero mucho. Lalo, Gisela, René, Selene y Jorge, gracias por ser mis hermanos de residencia, porque sin ustedes, este proceso hubiera sido muy difícil, gracias por su amistad.

A mis pacientes, por permitirme aprender poniendo lo máspreciado que tienen en mis manos, gracias por recordarme todos los días por que quise seguir este camino.

TABLA DE CONTENIDO

| Capítulo I | Página |
|------------------------|--------|
| 1. RESÚMEN | 9 |
| Capítulo II | |
| 2. INTRODUCCIÓN | 11 |
| Capítulo III | |
| 3. HIPÓTESIS | 19 |
| Capítulo IV | |
| 4. OBJETIVOS | 20 |
| Capítulo V | |
| 5. PACIENTES Y MÉTODOS | 21 |
| Capítulo VI | |
| 6. RESULTADOS | 27 |
| Capítulo VII | |
| 7. DISCUSIÓN | 35 |
| Capítulo VIII | |
| 8. CONCLUSIÓN | 39 |
| Capítulo IX | |
| 9. ANEXOS | 40 |

Capítulo X

10 .BIBLIOGRAFÍA 42

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 46

INDICE DE TABLAS

| Tabla | Página |
|--|---------------|
| 1. Características demográficas | 28 |
| 2. Características clínicas | 30 |
| 3. Frecuencia de anticuerpos | 31 |
| 4. Sensibilidad y Especificidad de los criterios | 32 |
| 5. Área bajo la curva de los 3 modelos de comparación..... | 33 |
| 6. Cambio de Clasificación con cualquier anticuerpo | 34 |

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

CPK: Creatinfosfoquinasa

DM: Dermatomiositis

IMC: Índice de masa corporal

IQR: Intervalos intercuartiles

MSA: Anticuerpo específico de miositis

PM: Polimiositis

SD: Desviación estándar

MII: Miopatía Inflamatoria Inmunomediada

ACR: Colegio Americano de Reumatología

EULAR: Alianza Europea de Asociaciones de reumatología

CAPÍTULO I

RESUMEN

Dra. Grisel Guadalupe Sánchez Mendieta

Febrero 2022

Universidad Autónoma de Nuevo León

Título: “Papel de los autoanticuerpos en el diagnóstico y clasificación de pacientes con miopatías inflamatorias. Validación de los criterios de clasificación ACR/EULAR 2017”

Número de páginas: 46

Candidato al grado de MEDICO ESPECIALISTA en Reumatología e Inmunología Clínica

Área de estudio: Reumatología

Autores: Sánchez-Mendieta Grisel Guadalupe, Vega-Morales David, Villarreal-Alarcón Miguel Ángel, Moreno-Arquieta Ilse Andrea.

Objetivo: El propósito de este estudio es realizar la primera validación externa de los criterios de clasificación ACR/EULAR para miopatías inflamatorias (IIM) en una cohorte mexicana. Como objetivos secundarios: presentamos las características clínicas de los pacientes y e incluimos anticuerpos diferentes a anti Jo1, para valorar el impacto que ejercen en la sensibilidad y especificidad en nuestra población.

Metodología: Un estudio de 70 pacientes con MII y 70 pacientes con diagnósticos diferenciales de IIM, de acuerdo a el puntaje absoluto de los criterios de clasificación, obtuvimos la sensibilidad especificidad y como análisis exploratorios, agregamos otros anticuerpos del panel extendido de miositis, analizando el área bajo la curva (AUC) de 3 modelos; puntaje sin anticuerpos, con anti Jo1 y con cualquier anticuerpo.

Resultados: Los criterios EULAR/ACR mostraron una mayor especificidad y por lo menos una sensibilidad similar a la cohorte original (85% de sensibilidad con 92% de especificidad), con un punto de cohorte >55%, Cuando clasificamos a los pacientes por categorías definitiva, probable, posible y sin IIM, al agregar el panel extendido de miopatías, de los 10 pacientes clasificados inicialmente como “sin IIM”, 6 cambiaron su clasificación a “Probable IIM” y 4 a “Definitiva IIM”; de los 16 pacientes clasificados como “probable IIM”, 15 cambiaron su clasificación a “Definitiva IIM”.

Conclusión: A la luz de sus limitaciones en este estudio se concluye que los criterios EULAR/ACR de 2017 para la clasificación de IIM, son sensibles y específicos para clasificar pacientes con IIM en la población mexicana y la adición de anticuerpos diferentes a anti Jo1 pueden mejorar el rendimiento de los mismos en ciertas poblaciones.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes, clínicamente caracterizadas por la inflamación del músculo esquelético y otros sistemas orgánicos(1). Las cuales pueden conducir a un daño irreversible y por ende gran morbilidad y mortalidad.

Se trata de una enfermedad poco prevalente, y no se tienen datos epidemiológicos en México, pero en estudios en España, la incidencia de polimiositis y dermatomiositis es de 2-10 nuevos casos por millón de habitantes al año y la prevalencia de 60 casos por millón. La enfermedad afecta a personas de todas las edades, pero con dos picos de incidencia, uno en niños alrededor de los 10 años y otro en adultos alrededor de los 40. En las miopatías inflamatorias asociadas a cáncer y por cuerpos de inclusión, la edad de comienzo es mayor, en torno a 60 años. Existe una proporción de mujer: hombre de 2.5:1. Y es más frecuente en personas de raza blanca que negra. (2, 3)

Aunque la etiopatogenia no se tiene completamente entendida, es probable que resulte de una interacción de factores genéticos y ambientales,

que juntos son necesarios para desarrollar un fenotipo clínico de la enfermedad.(1) Ya que la afectación muscular proximal, es típica de todas estas enfermedades, pero la afectación de músculos distales, los músculos oculares, la presencia de dolor, y el desarrollo de síntomas sistémicos, forman parte de síndromes específicos, como el síndrome anti-síntetasa, la miopatía por cuerpos de inclusión, dermatomiositis, polimiositis, etc.(4)

Existía una amplia variedad de criterios de diagnóstico o clasificación para las miopatías, pero generalmente se derivaban empíricamente y no se validaban. (5)

En 1975 Bohan y Peter propusieron los primeros criterios para la clasificación de estas enfermedades en la revista de New England Journal of Medicine, (6, 7) los cuales son hasta la fecha los criterios más ampliamente utilizados. Sin embargo estos criterios tienen ciertas limitaciones ya que pueden clasificar erróneamente la miopatía por cuerpos de inclusión como polimiositis, o incluso algunas distrofias musculares con cierto grado de inflamación como miositis, además de que es imprescindible la realización de biopsia muscular y electromiografía en todos los pacientes. (5)

Actualmente se sabe que los auto-anticuerpos a los constituyentes celulares son biomarcadores clínicamente importantes asociados con diagnósticos particulares y características clínicas específicas de la

enfermedad, también se sabe que ayudan a predecir la afectación sistémica y el pronóstico de la enfermedad.(8)

Se han estudiado algunos autoanticuerpos específicos de miositis, pero existen muchos otros que también están asociados con subconjuntos únicos de la enfermedad.(9)

Cada anticuerpo específico de miositis (MSA) está asociado con cuadro clínico. Por ejemplo, el síndrome anti-sintetasa se denominó para la presencia de anti-Jo-1(Histidi-RNA_t sintetasa) y otros autoanticuerpos de aminoacil tRNA sintetasas (Anti-PL-7 Treonil-RNA_t sintetasa, Anti-PL-12 Alanil-RNA_t sintetasa, Anti-OJ Isoleucil RNA_t sintetasa y Anti-EJ Glicil-RNA_t sintetasa), las cuales son enzimas citoplasmáticas que catalizan la unión covalente de los aminoácidos con su ARN de transferencia, los anticuerpos contra estas, son encontrados en un subconjunto de pacientes con polimiositis y dermatomiositis que se caracterizan por tener una presentación clínica de comienzo en primavera de forma aguda con miositis, artritis, afectación pulmonar intersticial, fiebre, manos de mecánico y fenómeno de Raynaud, además se han relacionado con moderada respuesta a tratamiento y recurrencias en su evolución, con una supervivencia promedio a los 5 años del 65% (con defunciones principalmente por insuficiencia respiratoria y cor pulmonale) (2) (8).

Si bien, el síndrome anti-sintetasa es el más conocido, existen muchos otros auto anticuerpos que también están asociados con subconjuntos únicos

de la enfermedad: El Anti-partícula de reconocimiento de señal (SRP) contra un complejo citoplasmático que media la translocación de polipéptidos a través del retículo endoplasmático, se relaciona con un comienzo muy agudo y severo en otoño, con afectación muscular severa, afectación miocárdica y disfagia, mala respuesta a tratamiento y una supervivencia a los 5 años del 25%-30% (con defunciones por afectación cardíaca). Los anticuerpos Anti Mi2 contra una, helicasa nuclear con función reguladora de la transcripción se caracteriza por un comienzo agudo y leve de la enfermedad con las lesiones cutáneas clásicas con signo V, signo de chal y crecimiento excesivo cuticular. Buena respuesta a la terapia y una supervivencia a los 5 años del 95%. (2, 4). Otros anticuerpos son Anti-TIF1 gamma, dirigido contra p155/p140; asociado con dermatomiositis en niños y adultos y cáncer en adultos, Anti-NPX2, anticuerpo MJ de matriz nuclear, asociado con dermatomiositis en niños y adultos, Anti-MDA, dirigida contra una proteína de CAMD 140 KD vista inicialmente en la dermatomiositis clínicamente amiopática y enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva, Anti 5'-nucleotidasa -citosólica 1A (anti-cN1A, o anti-NT5C1A), autoanticuerpo dirigido contra la proteína nuclear cN1A implicada en el procesamiento de ARN; asociado con la miositis del cuerpo de inclusión. Anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (anti-HMGCR), autoanticuerpo dirigido contra HMGCR, el objetivo farmacológico de las estatinas; específico para la miositis necrotizante autoinmune. (4, 10).

Éstos y algunos otros más se han estudiado, en mayor o menor medida, para relacionarlos con subconjuntos de características clínicas específicas de la

enfermedad, pero su uso clínico es limitado ya que su prueba estándar de detección es la radioimmunoprecipitación, que se ha realizado sólo en un número limitado de instituciones sobre todo en Estados Unidos, Reino Unido, algunos otros países europeos, y Japón. (9)

El EULAR/ACR desarrolló un Proyecto de Criterios de Clasificación Internacional de Miositis en 2017, cuyo objetivo fue definir las características clínicas y de laboratorio esenciales mínimas y fácilmente disponibles para distinguir las miopatías inflamatorias de las condiciones imitadoras con alta sensibilidad y especificidad además de distinguir los subgrupos principales de miopatías inflamatorias.

En estos criterios de clasificación propuestos en 2017, se incluye un segundo modelo que no incluye variables de biopsia, ya que también pretende clasificar a niños miopatías inflamatorias juveniles, y en la comunidad de los pediatras es mucho menos frecuente la realización de éstas. En estos modelos se asignó por medio de un consenso de expertos un punto de cohorte para cada variable clínica que al sumarse nos dan un diagnóstico: Posible, probable y definitivo. Y solamente es imprescindible la utilización de biopsia cuando no se encuentran erupciones cutáneas.

Sin embargo, dentro de las características utilizadas para clasificación, solo se incluye un criterio serológico, la presencia de anticuerpos Jo 1, con el mayor valor ponderado más alto en el modelo sin biopsia. (5)

Esto es de mucha relevancia ya que la prevalencia de anticuerpos específicos de miositis tiene amplia variabilidad geográfica, incluso dentro de un mismo país, esto sugiere que existe una compleja interacción de factores genéticos y ambientales responsables del desarrollo de anticuerpos específicos de miositis. (9)

En estudios previos, se ha encontrado un aumento del porcentaje de dermatomiositis y la prevalencia de anticuerpos anti-Mi-2 en pacientes en América Central en comparación con anticuerpos anti Jo 1 con prevalencias mucho menores a las reportadas en otras cohortes del mundo (11).

Además se ha encontrado que puede existir un papel de la radiación UV en el desarrollo de DM y anti- Mi - 2.(12, 13)

En una tesis previa realizada en nuestra institución sobre el perfil inmunológico de los pacientes con miopatías inflamatorias en nuestro hospital, (MI18-00006) se encontraron hallazgos en la prevalencia de anticuerpos, similares a los reportados en otras cohortes de América central y distintas a los países europeos. Como hallazgo se descubrió que nuestra institución se realiza un porcentaje muy bajo de biopsias y el reporte de éstas, no se ha homologado para poder utilizar ampliamente los resultados en la inclusión de los criterios nuevos propuestos por EULAR/ACR.

Tomando lo anterior en cuenta, la propia autora que presentó los criterios EULAR/ACR afirmó en su escrito: "La revisión de los criterios en el futuro será importante cuando se disponga de pruebas de autoanticuerpos de miositis validadas adicionales, imágenes y otras pruebas en más casos miopatías inflamatorias y casos de comparación sin miopatías inflamatorias" (5)

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Los criterios de EULAR/ACR 2017, para miopatías inflamatorias, intentan clasificar de manera adecuada y homogénea a pacientes con miopatías inflamatorias tiene la ventaja de incluir un modelo sin biopsia, que puede ser de utilidad en poblaciones como la nuestra, donde la realización de la misma no están prevalente, sin embargo no toma en cuenta, la baja prevalencia de anticuerpos anti Jo1 en pacientes latinos ni incluye anticuerpos diferentes a estos, con mayor prevalencia en nuestra población.

ANTECEDENTES

Por las razones anteriormente descritas, se han encontrado validaciones externas en distintas poblaciones, como la validación japonesa de Jinnin M, et al, que demostró mayor sensibilidad y especificidad a la demostrada en los criterios originales de los criterios en su población. (14).

Queenie Luu et al, realizó una validación externa en pacientes australianos, con los criterios propuestos e incluyendo variables de RMN y otros anticuerpos no Jo1. Encontrando una especificidad comparable pero una sensibilidad más baja y un punto de corte óptimo más bajo. Además la inclusión de anticuerpos diferentes a Jo1 y de la RMN, como covariables puede mejorar la precisión para determinar la probabilidad de diagnóstico. (15)

JUSTIFICACIÓN

La validación de los criterios de ACR/EULAR en pacientes mexicanos facilitará la correcta clasificación de los pacientes, así como la inclusión adecuada de estos en estudios posteriores de investigación internacional.

Es de gran relevancia destacar las diferencias entre los anticuerpos encontrados en cohortes de diferentes etnias y por ende es preciso valorar la importancia de introducir anticuerpos diferentes a Jo1 como parte de los criterios de clasificación, actualmente ya, contamos con una base de pacientes con características clínicas y panel de miositis en la institución, y no hay ninguna validación externa mexicana de los criterios ACR/EULAR hasta el momento.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA

Los criterios de clasificación propuestos en 2017 por el ACR/EULAR tienen una sensibilidad igual o mayor al 87% en la cohorte mexicana.

HIPÓTESIS NULA

Los criterios de clasificación propuestos en 2017 por el ACR/EULAR tienen una sensibilidad menor al 87% en la cohorte mexicana

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Validar los criterios ACR/EULAR 2017 para la clasificación de pacientes con miopatías inflamatorias en población mexicana.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Introducir anticuerpos diferentes a Jo1 y valorar el cambio de sensibilidad al realizar esto en la cohorte.
2. Realizar la descripción de las características clínicas de los pacientes que conformaron el estudio

CAPÍTULO V

PACIENTES Y MÉTODOS

Modelo del estudio, sujetos y recopilación de datos.

Estudio poblacional, observacional, descriptivo, transversal de prueba diagnóstica que incluye sujetos con diagnóstico de IIM, utilizando como estándar de oro, el diagnóstico clínico de reumatólogos certificados, y pacientes con diagnósticos diferenciales a IIM.

Utilizamos la base de datos de la consulta de reumatología, la consulta y el laboratorio especializado del centro de especialistas de artritis y reumatismo del Hospital Universitario “José Eleuterio González” en Monterrey N.L; una ciudad al norte de México, en el periodo comprendido de enero de 2017 al 31 julio de 2021.

Para el grupo de pacientes con IIM incluimos pacientes mayores de 18 años con, que contaran con datos clínicos completos al momento del diagnóstico y con la determinación completa del panel de miositis de 17 elementos, con o sin biopsias

Para el grupo de pacientes sin IIM, tomamos la base de datos de paneles de miositis solicitados a pacientes con sospecha clínica de IIM por reumatólogos en el laboratorio, e identificamos aquellos mayores de 18 años cuyo diagnóstico final no fue IIM tales como: Lupus eritematoso sistémico, cuya clasificación se basa hallazgos clínicos mucocutáneos, constitucionales, musculoesqueléticos, neuropsiquiátricos, hematológicos y de serosas además de criterios serológicos. Se deben incluir >4 criterios uno clínico y uno inmunológico, Esclerosis sistémica cuya clasificación se basa en engrosamiento de la piel, telangiectasias, anormalidades en la capilaroscopia, hipertensión arterial pulmonar, fenómeno de Raynaud y anticuerpos relacionados a Esclerosis con puntuación ≥ 9 , síndrome de Sjögren, caracterizada por sialoadenitis y pruebas objetivas de SICCA ocular u oral, Enfermedad mixta del tejido conectivo utilizando los criterios de Alarcón Segovia y Villarreal, Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (Fenómeno de Raynaud solo, Poliartritis inflamatorias tempranas que no cumplen criterios de AR, Hallazgos cutáneos encontrados en enfermedades bien definidas, pacientes con múltiples anormalidades serológicas y clínicas que no reúnen criterios de ningún otra enfermedad, neumonía intersticial no específica asociada a autoinmunidad), además como diagnósticos diferenciales no autoinmunes, como distrofias musculares, miopatías metabólicas, enfermedades parasitarias como triquinosis, hipotiroidismo, diabetes o miopatía por esteroides, que tuvieran datos clínicos completos con o sin biopsia. Se excluyeron pacientes que no contaran con datos clínicos completos o sin panel de miositis.

Los datos clínicos se recopilaron retrospectivamente en el orden de visitas de nuevos pacientes a partir de los registros médicos mediante cuestionarios. El estudio fue aprobado por el comité de ética local con la clave de registro RE21-00002. Y por la naturaleza del estudio el consentimiento informado no fue requerido.

Variables

Recopilamos variables clínicas y demográficas: sexo, edad, tiempo de aparición de la enfermedad, peso, talla e índice de masa corporal. La evaluación muscular incluyó deltoides, bíceps, extensores de muñeca, cuádriceps, dorsiflexores de tobillo, flexores de cuello, glúteo medio y mayor usando la prueba muscular manual MMT8 [10], la afectación cutánea evaluada fue pápulas de gottron, rash heliotropo, signo de gottron, signo de V, signo de chal, signo de holster, eritema periungueal, calcinosis, manos de mecánico. También describimos cualquier afectación pulmonar, articular, cardíaca y gastrointestinal, incluyendo disfagia.

Los estudios paraclínicos evaluados fueron aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), creatina fosfoquinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH). También se recogieron los resultados de la electromiografía y la biopsia muscular.

El panel de anticuerpos de miositis incluyó autoanticuerpos específicos de miositis y anticuerpos asociados: proteína recombinante Mi2 alfa (Mi2a), proteína recombinante Mi2 beta (Mi2b), factor intermediario de transcripción 1γ /

α (TIF1 γ / α , p155 / 140), anti-melanoma asociado a la diferenciación gen 5 (MDA5), anti-MJ / proteína de matriz nuclear 2 (NXP-2), enzima activadora (SAE1), anticuerpo anti-Ku (Ku), anti-PM / Scl (PM100 y PM75), anti-histidil-tRNA sintetasa (Jo-1), partícula anti-reconocimiento de señal (SRP), anti-treonil-tRNA sintetasa (PL-7), anti-alanil-tRNA sintetasa (anti-PL12), anti-glicil-tRNA sintetasa (EJ), anticuerpos anti-soleucil-tRNA sintetasa (OJ), anti-Ro 52 (Ro52) y anti-citosólico 5'-nucleotidasa 1A (cN1A) probados por Inmunoblot.

Metodología para asignar la clasificación:

Los nuevos criterios consisten en los hallazgos clínicos y de laboratorio. A cada ítem se le asigna un puntuación ponderada y las puntuaciones agregadas se calculan sumando los puntos de puntuación. Las puntuaciones agregadas se pueden convertir en una probabilidad de IIM utilizando las siguientes fórmulas:

Probabilidad de IIM = $1 / [1 + \text{exponencial}(6,49 - \text{puntuación})]$ cuando hay datos de biopsia muscular o Probabilidad de IIM = $1 / [1 + \text{exponencial}(5,33 - \text{puntuación})]$ cuando no hay datos de biopsia muscular, se consideraron como clasificables para IIM aquellos pacientes con una probabilidad >55% correspondiente a una puntuación de ≥ 5.5 , o ≥ 6.7 si se incluyen biopsias. Se clasifica como "IIM definitiva" si la probabilidad es >90% (correspondiente a puntuación total ≥ 7.5 sin biopsia y ≥ 8.7 con biopsia) "IIM probable" al nivel de probabilidad $\geq 55\%$ y <90%, "IIM posible" entre 50% y 55% de probabilidad y "sin IIM" aquellos cuya probabilidad sea <50% (puntuación <5.3 sin biopsias; <6.5 con biopsias). Nosotros calculamos la puntuación total agregada y

clasificamos a los pacientes en las categorías mencionadas. No utilizamos la calculadora web ya que la correlación entre las puntuaciones totales agregadas y la probabilidad variable de tener IIM se muestra en el artículo original (5)

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para variables demográficas, clínicas y serológicas utilizando porcentajes para variables categóricas y para variables continuas utilizamos medias (SD) o medianas (IQR) según su distribución. Se calcularon las razones de sensibilidad, especificidad, probabilidades positivas y negativas de los criterios de puntuación EULAR / ACR frente al diagnóstico clínico estándar de oro y se utilizaron para evaluar la precisión diagnóstica de los criterios.

En cuanto al tamaño de muestra, por la escasa prevalencia de la enfermedad se realizó un estudio poblacional que incluyó a 70 pacientes con diagnóstico de MII y se consideró 1 paciente sin miopatía inflamatoria para cada caso, ambos con panel de miopatías completo.

Se sabe muy poco sobre los requisitos de tamaño de la muestra para realizar una validación externa. Utilizando un gran conjunto de datos reales y métodos de remuestreo, Gary S. Collins y colaboradores, investigaron el impacto del tamaño de la muestra en el rendimiento de seis modelos de pronóstico en el año de 2016, encontrando que en 50 eventos, el sesgo promedio de la

estadística D, R² D y la pendiente de calibración está dentro del 2% del valor real. El sesgo estandarizado promedio para todos los modelos y medidas de desempeño cae por debajo del 10% una vez que el número de eventos aumenta a 75-100. (16). Por lo que consideramos que nuestro tamaño de muestra puede lograr información valiosa. Como análisis exploratorios incluimos los anticuerpos del panel extendido de miopatías, considerando como positivo cualquier anticuerpo y ponderando una puntuación similar a la de Jo1, calculamos el área bajo la curva (AUC) en 3 modelos diferentes, un modelo donde solo se consideraron los puntajes sin anticuerpos, otro de los criterios originales, con anticuerpos anti Jo1, y un tercero donde se incluyó cualquier anticuerpo para determinar la precisión de incluir el panel extendido de anticuerpos como covariables con los criterios de puntuación EULAR / ACR, para determinar la probabilidad de un diagnóstico definitivo de IIM. Además, dividimos a los pacientes en las categorías de definitivo, probable, posible y sin IIM, y mostramos el cambio de clasificación de los pacientes al agregar otros anticuerpos.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS v 25.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Características clínicas y demográficas de los pacientes con y sin IIM

Encontramos 84 pacientes con diagnóstico de IIM en el periodo comprendido de enero 2017 a julio 2021, eliminamos 14 pacientes por falta de datos ó de panel de miopatias. Recabamos datos de 70 pacientes en grupo de casos con IIM con diagnósticos de Dermatomiositis (DM) (n=48), Dermatomiositis amiopática (AMD) (n=8), Polimiositis (PM) (n=39) y con Miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM) (n=1) y 70 pacientes en el grupo de controles con 13 enfermedades distintas; los diagnósticos se encuentran en la tabla 1. En ambos grupos la mayoría de los pacientes eran de sexo femenino (74.3% en el grupo con IIM y 90% en el grupo sin IIM).

| TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS | | | | |
|--|-------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------|
| | Casos Total 70 (n,%) | | Controles Total 70 (n,%) | |
| Sexo | Femenino | 52 (74.3) | Femenino | 63 (90) |
| Edad | | 44 (+15.79) | | 47 (+16.96) |
| Subgrupos diagnosticado por médico | DM | 48 (68.6) | LES | 10(14.3) |
| | PM | 7 (10) | EITC | 13 (18.6) |
| | DMA | 3 (4.3) | SSc | 5 (7.1) |
| | Sd. Antisintetasa | 10 (14.3) | SS | 7 (10) |
| | MNIM | 1 (1.4) | AR | 14 (20) |
| | Sobreposición | 1 (1.4) | Metabólica | 2 (2.9) |
| | | | Triquinosis | 1 (1.4) |
| | | | Distrofias | 1 (1.4) |
| | | | Enfermedad de Still | 1 (1.4) |
| | | | Fibromialgia | 8 (11.4) |
| | | | IPAF | 8 (11.4) |
| Tiempo de evolución (meses) | | 13.38 (+17.80) | | 18.31 (+43.05) |
| Malignidad | | 2 (2.9) | | 2 (2.9) |
| Clasificación IMC* | Bajo peso | 5 (7.1) | Bajo peso | 3 (4.3) |
| | Normal | 24 (34.3) | Normal | 4 (5.7) |
| | Sobrepeso | 22 (31.4) | Sobrepeso | 24 (34.3) |
| | Obesidad | 17 (24.3) | Obesidad | 23 (32.9) |

* Índice de masa corporal o IMC

& Bajo peso: IMC por debajo de 18,5 kg / m ²

\$ Peso normal: IMC mayor o igual a 18,5 a 24,9 kg / m ²

+ Sobrepeso: IMC mayor o igual a 25 a 29,9 kg / m ²

** Obesidad: IMC mayor o igual a 30 kg / m ²

DMA, dermatomiositis amiopática; DM, dermatomiositis; MNIM, miopatía necrotizante inmunomediada; PM, polimiositis; LES, lupus eritematoso sistémico; SS, síndrome de Sjögren; EITC, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; AR, artritis reumatoide; IPAF, neumonía intersticial con características autoinmunes; SSc, Esclerosis sistémica.

Dentro de las características clínicas, la debilidad proximal fue más frecuente en el grupo de IIM (n=61, 87.1% en el grupo de IIM y n=19, 27.1% en el grupo sin IIM) el músculo más afectado en ambos grupos fue el deltoides (n=51, 72.9% en el grupo de IIM y n=10, 14.3% en el grupo sin IIM). En el grupos de los pacientes con IIM encontramos pápulas de gottron en el 47.1%, mientras que no se encontró en ninguno el el grupo sin IIM, mientras que el rash heliotropo fue el hallazgo más común en el grupo sin IIM, aunque sólo se encontró en el 5.7% de los pacientes. La afección articular fue más común en el grupo sin IIM (n=55, 78.6% en el grupo sin IIM y n=38, 54.3% en el grupo con IIM), sólo 11 de los pacientes en el grupo de pacientes con IIM (15.7%) contaban con biopsias musculares y 5 pacientes (7.1%) del grupo sin IIM. La electromiografía se realizó en 6 pacientes (8.6%) en el grupo de pacientes con IIM y 2 pacientes (2.9%) en el grupo sin IIM. (Tabla 2.)

| Tabla 2. Características Clínicas | | |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Con MII Total 70 (n,%) | Sin MII Total 70 (n,%) |
| Hallazgos Musculares | | |
| Debilidad proximal | 61 (87.1) | 19 (27.1) |
| Flexor del cuello | 30 (42.9) | 5 (7.1) |
| Deltoides | 51 (72.9) | 10 (14.3) |
| Biceps | 40 (57.1) | 5 (7.1) |
| Extensores de la muñeca | 16 (22.9) | 3 (4.3) |
| Cuádriceps | 46 (65.7) | 11 (15.7) |
| Dorsiflexores del tobillo | 11 (15.7) | 4 (5.7) |
| Abductores de la cadera | 45 (64.3) | 8 (11.4) |
| Extensores de la cadera | 46 (65.7) | 6 (8.6) |
| Hallazgos Cutáneos | | |
| Pápulas de Gottron | 33 (47.1) | 0 (0) |
| Rash heliotrope | 28 (40) | 4 (5.7) |
| Signo de Gottron | 15 (21.4) | 1 (1.4) |
| Signo de la V | 20 (28.6) | 2 (2.9) |
| Signo del Chal | 18 (25.7) | 2 (2.9) |
| Signo de Holster | 6 (8.6) | 0 (0) |
| Eritema periungueal | 19(27.1) | 1 (1.4) |
| Calcinosis | 3 (4.3) | 1 (1.9) |
| Manos de Mecánico | 15 (21.4) | 2 (2.9) |
| Afectación sistémica | | |
| Pulmonar | 34 (48.6) | 28 (40) |
| Articular | 38 (54.3) | 55 (78.6) |
| Cardiaco | 2 (2.9) | 9 (12.9) |
| Disfagia | 25 (35.71) | 6 (8.6) |
| Hallazgos de laboratorio | | |
| CPK elevada | 35 (50) | 7 (10) |
| AST elevada | 38 (54.3) | 9 (12.9) |
| ALT elevada | 36 (51.4) | 10 (14.3) |
| DHL elevada | 43 (61.4) | 11 (15.7) |
| Biopsia muscular | 11 (15.7) | 5 (7.1) |
| Electromiografía | 6 (8.6) | 2 (2.9) |

Aspartato aminotransferasa (AST), Alanina aminotransferasa (ALT), Creatina fosfoquinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH).

La frecuencia de anticuerpos encontrados en ambos grupos se encuentra en la tabla 3. De los anticuerpos específicos de IIM, Mi2 (alfa y beta) fue el anticuerpo más común en ambos grupos (37.2% en el grupo con IIM y 15.7% en el grupo sin IIM), mientras que Ro52 fue el más común de los anticuerpos asociados en ambos grupos. (34.3% en el grupo con IIM y 18.6% en el grupo sin IIM)

| Tabla 3 Anticuerpos* | | |
|----------------------|---------------|---------------|
| Anticuerpo | Con MII (n,%) | Sin MII (n,%) |
| Mi2 alfa | 17 (24.3) | 8 (11.4) |
| Mi2 beta | 9 (12.9) | 3 (4.3) |
| TIF1 gamma | 8(11.4) | 2 (2.9) |
| MDA5 | 9 (12.9) | 2 (2.9) |
| NXP2 | 3 (4.3) | 0 (0) |
| SAE1 | 1 (1.4) | 1 (1.4) |
| KU | 3 (4.3) | 6 (8.6) |
| PM-Scl100 | 2 (2.9) | 5 (7.1) |
| PM-Scl75 | 4 (5.7) | 1 (1.4) |
| Jo1 | 6 (8.6) | 0 (0) |
| SRP | 8(11.4) | 3 (4.3) |
| PL7 | 10 (14.3) | 3 (4.3) |
| PL12 | 3 (4.3) | 1 (1.4) |
| EJ | 1 (1.4) | 0 (0) |
| OJ | 2 (2.9) | 0 (0) |
| Ro52 | 24 (34.3) | 13 (18.6) |
| CN1A | 1 (1.4) | 0 (0) |

Mi2a: proteína alfa Mi2 recombinante; Mi2b: proteína beta Mi2 recombinante; TIF1 γ / α , p155 / 140: factor intermedio de transcripción 1 γ / α ; MDA5: gen 5 asociado a la diferenciación de melanoma; NXP-2: MJ / proteína de matriz nuclear 2; SAE1: enzima activadora, Ku: anticuerpo Ku; PM100 y PM75: PM / Scl; Jo-1: histidil-ARNt; SRP: partícula de reconocimiento de señales; PL-7: treonil-tRNA sintetasa; PL12: alanil-tRNA sintetasa; EJ: glicil-tRNA sintetasa; DO: isoleucil-tRNA sintetasa; Ro52: Ro 52 y cN1A: 5'-nucleotidasa 1A citosólica.

* Probado por inmunoblot

Rendimiento de los criterios EULAR / ACR frente al diagnóstico clínico.

Debido al escaso número de pacientes con biopsias musculares y a los datos heterogéneos recabados de las mismas, sólo realizamos el modelo de clasificación sin biopsias. Utilizando el diagnóstico clínico de IIM como estándar de oro, los criterios EULAR/ACR mostraron una mayor especificidad y por lo menos una sensibilidad similar a la cohorte original (85% de sensibilidad con 92% de especificidad), los valores encontrados de VPP (10.63), nos indican la correcta asociación de la puntuación de los criterios para clasificar a los pacientes con la enfermedad y que los VPN (0.16) se encuentren por debajo del 1, los criterios distinguen bien a pacientes que no tienen la enfermedad. (Tabla 4.)

| Punto de corte | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Cociente de probabilidad positivo | Cociente de probabilidad negativo |
|----------------|------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| >55% (≥5.5)* | 85 | 92 | 10.63 | 0.16 |
| >90% (≥7.5)* | 62 | 97 | 20.67 | 0.39 |

La probabilidad por encima del valor de corte (55%) especificado por los criterios de clasificación EULAR / ACR se definió como un caso positivo. La probabilidad por encima del valor de corte (90%) especificado por los criterios de clasificación EULAR / ACR se definió como "caso definitivo".

Adición del panel extendido de miositis a los criterios originales.

No encontramos diferencias significativas en el AUC, para la clasificación definitiva de IIM, entre los 3 modelos realizados. (Tabla 5.)

| Tabla 5. Área bajo la curva. Comparación de criterios sin anticuerpos, con Anti Jo1 y con cualquier anticuerpo | | | | |
|--|-------|----------------|-----------------------------|-----------------|
| Grupos de comparación | Área | Error estándar | Intervalos de Confianza 95% | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Sin anticuerpos | 0.936 | 0.20 | 0.896 | 0.976 |
| Con Anti- Jo1* | 0.937 | 0.20 | 0.898 | 0.977 |
| Con cualquier anticuerpo ⁺ | 0.959 | 0.16 | 0.927 | 0.990 |

* Criterios originales

+ anticuerpos específicos (MSA) y anticuerpos asociados a miopatía (MAA)

Cuando clasificamos a los pacientes por categorías definitiva, probable, posible y sin IIM, al agregar el panel extendido de miopatías, de los 10 pacientes clasificados inicialmente como “sin IIM”, 6 cambiaron su clasificación a “Probable IIM” y 4 a “Definitiva IIM”; de los 16 pacientes clasificados como “probable IIM”, 15 cambiaron su clasificación a “Definitiva IIM” (Tabla 6.)

| Tabla 6. Cambio de clasificación | | | Modelo con cualquier anticuerpo | | |
|---------------------------------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------|----------------|-------|
| | | | Probable MII | Definitiva MII | Total |
| Modelo con anti Jo-1 | Sin MII | N= | 6 | 4 | 10 |
| | | % del modelo Jo1 | 60 | 40 | 100 |
| | | % del modelo con cualquier anticuerpo | 85.7 | 6.3 | 14.3 |
| | | % del total | 8.6 | 5.7 | 14.3 |
| | Probable MII | N= | 1 | 15 | 16 |
| | | % del modelo Jo1 | 6.3 | 93.8 | 100 |
| | | % del modelo con cualquier anticuerpo | 14.3 | 23.8 | 22.9 |
| | | % del total | 1.4 | 21.4 | 22.9 |
| | Definitiva MII | N= | 0 | 44 | 44 |
| | | % del modelo Jo1 | 0 | 100 | 100 |
| | | % del modelo con cualquier anticuerpo | 0 | 69.8 | 62.9 |
| | | % del total | 0 | 62.9 | 62.9 |
| | Total | N= | 7 | 63 | 70 |
| % del modelo Jo1 | | 10 | 90 | 100 | |
| % del modelo con cualquier anticuerpo | | 100 | 100 | 100 | |
| % del total | | 10 | 90 | 100 | |

La tabla muestra el número de pacientes clasificados en cada categoría y su cambio a otra en números absolutos (N) y como porcentaje del modelo anti-Jo1 y el total. Ningún paciente fue clasificado como "Posible MII" en esta cohorte.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El presente estudio, fue desarrollado para valorar la aplicabilidad de los criterios de EULAR/ACR de 2017 para clasificar a los pacientes con IIM, en la población mexicana. Es de importancia ya que en la cohorte original los latinos solo representaron el 5.2% de los pacientes.(5). En nuestra cohorte encontramos una sensibilidad similar a la cohorte original con una especificidad mayor, tomando en cuenta el punto de corte de >55%, (85 y 92% respectivamente) y una sensibilidad de 62% con especificidad de 97% para clasificar como definitivos a los pacientes, por lo que en nuestra cohorte se validan los criterios para clasificar pacientes con IIM en población mexicana, comprobando que son efectivos para discriminar pacientes con y sin IIM.

Debido a la baja prevalencia de anticuerpos anti Jo-1 en pacientes mexicanos (9), nos dimos a la tarea de evaluar el impacto de que un solo anticuerpo estuviese en los criterios, por lo que desarrollamos 3 modelos para valorar el AUC, uno en el que no se incluía la variable de Jo-1, sólo variables clínicas y de laboratorio, otra con Jo-1 correspondiente al estudio original y una con cualquier anticuerpo del panel extendido de miositis. Encontrando prácticamente ninguna

diferencia en el AUC, del modelo sin anticuerpos al modelo con anticuerpos y aunque no significativa, un área mayor al agregar cualquier anticuerpo. Estas diferencias son mas evidentes al cambiar la categoría de posible, probable y definitiva. Si bien, los criterios tienen un buen rendimiento para la clasificación de los pacientes, el agregar otros anticuerpos, pueden ayudar a mejorar la clasificación de lo pacientes como definitivos, cuando se trate de ensayos clínicos con criterios de selección más estricto. Ya que la adición de estos, aumenta la sensibilidad de los criterios en un 28% sin disminuir significativamente su especificidad para identificar pacientes con IIM definitiva (90% de sensibilidad con 87% de especificidad utilizando todos los anticuerpos contra 62% de sensibilidad con 97% de especificidad utilizando solo Jo-1). Sin embargo en nuestro estudio, no hicimos diferencias en la ponderación de los diversos tipos de anticuerpos asociados o específicos, ya que estos se encuentran en proporciones diferentes en los pacientes con IIM y son responsables de características clínicas particulares (17) que pueden no estar consideradas dentro de los criterios originales.

En otros estudios donde se realizaron anticuerpos específicos y asociados a miopatías en pacientes clasificados con los criterios de 2017, aquellos con anticuerpos positivos específicos de miositis tenían más posibilidades de tener una clasificación como definitiva a aquellos que no los tenían, mientras que aquellos pacientes que tenían anticuerpos asociados a miopatías no parecían estar relacionados a un diagnóstico definitivo(18)

Una de las limitantes más importantes en nuestro estudio, fue que solo desarrollamos el modelo sin biopsia por la ausencia de biopsias musculares y la heterogenicidad de los datos en los reportes de las realizadas. En nuestros pacientes la realización de biopsias se realiza sólo en casos con diagnóstico diferencial amplio, una limitación que también fue encontrada en la cohorte japonesa (19). Esta práctica parece ser cada vez más común en el mundo real, lo que podría dar más importancia a la consideración del resto de los anticuerpos de IIM en la clasificación, porque como menciona Riddell et al. el diagnóstico por los clínicos puede realizarse mediante variables clínicas, anticuerpos y dejar la utilización de la biopsia sólo para casos con anticuerpos negativos o anticuerpos positivos en la que las características de la biopsia puedan cambiar el tratamiento (20)

Otra debilidad del estudio se encuentra en que como controles incluimos pacientes solo de la consulta de reumatología cuyo reumatólogo hubiera considerado la realización de un panel de miopatías como abordaje diagnóstico, y tenemos muchos pacientes clasificados como enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (UCTD) que probablemente puedan evolucionar a una IIM en el tiempo, o pacientes cuyo diagnóstico, se solicitó solo por afección pulmonar, clasificados con neumonía intersticial con rasgos de autoinmunidad (IPAF) cuya única manifestación en ese momento sea meramente pulmonar. Algunos estudios han valorado pacientes en los que se solicitó panel de miositis por afección meramente pulmonar, encontrando tasas de positividad de anticuerpos altas, y en algunos casos el cambio de diagnóstico de enfermedad pulmonar

idiopática a IIM sólo por la positividad de los mismos. (21–22). En el mismo sentido, el diagnóstico y clasificación de pacientes con afección pulmonar y otros signos no incluidos dentro de los criterios, como artritis, manos de mecánico, Raynaud, típicas del síndrome antisintetasa que no tengan afección muscular o dermatológica típica, no pueden ser clasificados (23)

Entre otras limitaciones, la naturaleza retrospectiva del estudio, hizo que no controláramos variables, la cantidad de biopsias realizadas, la mala documentación de variables o variable perdidas que dieran lugar a sesgos no medibles.

Nuestro estudio tiene como fortalezas que sólo se incluyeron pacientes con paneles de miositis completos tanto para los casos como los controles con variables clínicas completas y es la primera cohorte mexicana que reporta la validez de los criterios de clasificación en esta población.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

Como conclusión, los criterios EULAR/ACR de 2017 para la clasificación de IIM, son sensibles y específicos para clasificar pacientes con IIM en la población mexicana, por la variabilidad en la prevalencia de anticuerpos de IIM en las distintas distribuciones geográficas y la poca realización de biopsias en el mundo real, se puede considerar la adición de anticuerpos diferentes a Jo1 en los criterios clasificatorios para mejorar su rendimiento, y con ello incluir más pacientes en ensayos clínicos y otros estudios de investigación en esta área.

CAPITULO IX

ANEXOS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. MIGUEL ÁNGEL VILLARREAL ALARCÓN.

Investigador principal
Servicio de Reumatología
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente -

Estimado Dr. Villarreal

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI20-00397** con fecha del **24 de Noviembre del 2020**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud, los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Título "**Papel de los auto-anticuerpos en el diagnóstico y clasificación de pacientes con miopatías inflamatorias. Validación de los criterios de clasificación ACR/EULAR 2017.**"

De igual forma el (los) siguiente(s) documento(s):

- Protocolo escrito en extenso, versión 2.0 de fecha Enero/2021.

Por lo tanto usted ha sido autorizado para realizar dicho estudio en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **RE21-00002**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **25 de Enero del 2022**.

Participando además la Dra. Gisel Guadalupe Sánchez Mendieta como asista, el Dr. med David Vega Morales y la MdPSS Iba Andrea Moreno Arquieta como Co-Investigadores

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Toda revisión y seguimiento será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte bienestar y los derechos de los sujetos de investigación o en la conducción del estudio.

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González 515, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 814329 4060, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionetica@meda.unl.com



Septiembre 14, 2021



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite
5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apearse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación

Atentamente,
 "Alere Flammam Veritate"
 Monterrey, Nuevo León a 26 de Enero del 2021



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
 COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. med. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
 Presidente del Comité de Ética en Investigación

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González S/N, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
 Teléfono: 811229-4000, Ext. 2873 a 2874 Correo Electrónico: investigacion@uaqn.edu.mx



CAPITULO X

BIBLIOGRAFIA

1. Chinoy H, Lamb JA, Ollier WE, Cooper RG. Recent advances in the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(3):216.
2. Crespo MG. Miopatías inflamatorias idiopáticas. *Revista Clínica Española*. 2002;202(9):500-8.
3. Medsger T, Oddis C. Inflammatory muscle disease. Clinical features. *Rheumatology* Eds JH Klippel, PA Dieppe London, UK: Mosby. 1994.
4. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(18):1734-47.
5. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(12):2271-82.
6. Bohan A, Peter J. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) *N Engl J Med*. 1975; 292: 344–347. doi: 10.1056. NEJM197502132920706[Abstract][CrossRef][Google Scholar].

7. Bohan A, Peter J. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) *N Engl J Med.* 1975; 292 (7): 344–347. doi: 10.1056.
NEJM197502132920706[Abstract][CrossRef][Google Scholar].
8. Satoh M, Chan JY, Ross SJ, Li Y, Yamasaki Y, Yamada H, et al. Autoantibodies to transcription intermediary factor TIF1beta associated with dermatomyositis. *Arthritis research & therapy.* 2012;14(2):R79.
9. Petri MH, Satoh M, Martin-Marquez BT, Vargas-Ramirez R, Jara LJ, Saavedra MA, et al. Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. *Arthritis research & therapy.* 2013;15(2):R48.
10. Miller FW. Classification of idiopathic inflammatory myopathies. *The Inflammatory Myopathies: Springer;* 2009. p. 15-28.
11. Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, O'Hanlon TP, Jara LJ, Samayoa EA, et al. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arthritis and rheumatism.* 2002;46(7):1885-93.
12. CG P, J W, KM R, A F, P NF, CS L, et al. Ultraviolet Radiation Exposures Are Associated with Dermatomyositis in a National Myositis Registry [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 (suppl 10).
13. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis and rheumatism.* 2003;48(8):2285-93.

14. Jinnin M, Ohta A, Kohsaka H. Response to: 'External validation of EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies' by Luu et al. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020.
15. Luu Q, Day J, Hall A, Limaye V, Major G. External validation and evaluation of adding MRI or extended myositis antibody panel to the 2017 EULAR/ACR myositis classification criteria. *ACR open rheumatology*. 2019;1(7):462-8.
16. Collins GS, Ogundimu EO, Altman DG. Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study. *Statistics in medicine*. 2016;35(2):214-26.
17. Z. Betteridge, & N. Mchugh, A. Betteridge, and Z. Mchugh, "Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis," *Journal of Internal Medicine*, vol. 280, no. 1, pp. 8–23, Jul. 2016, doi: 10.1111/JOIM.12451.
18. L. Zhao, K. Su, T. Liu, D. Sun, and Z. Jiang, "Myositis-specific autoantibodies in adults with idiopathic inflammatory myopathy: correlations with diagnosis and disease activity," *Clinical Rheumatology*, vol. 40, no. 3, pp. 1009–1016, Mar. 2021, doi: 10.1007/s10067-020-05273-3.
19. V. Riddell and S. L. Tansley, "Bye-bye muscle biopsy, we have autoantibodies with us now," *Indian Journal of Rheumatology*, vol. 15, no. 6. Wolters Kluwer Medknow Publications, pp. S74–S80, Dec. 01, 2020. doi: 10.4103/injr.injr_114_20.

20. M. Maheswaranathan, A. Johannemann, J. J. Weiner, R. Jessee, A. M. Eudy, and L. Criscione-Schreiber, "Real world utilization of the myositis autoantibody panel," *Clinical rheumatology*, vol. 40, no. 8, pp. 3195–3205, Aug. 2021, doi: 10.1007/S10067-021-05658-Y.
21. B. R. Stevenson *et al.*, "Autoantibodies in interstitial lung diseases," *Pathology*, vol. 51, no. 5, pp. 518–523, Aug. 2019, doi: 10.1016/J.PATHOL.2019.03.007.
22. L. Fidler, I. Doubelt, S. Kandel, J. H. Fisher, S. Mittoo, and S. Shapera, "Screening for myositis antibodies in idiopathic interstitial lung disease," *Lung*, vol. 197, no. 3, pp. 277–284, 2019.
23. E. Júdez Navarro, M. M. Carretero, and G. F. M. Jiménez, "Antisynthetase syndrome without muscle involvement," *Reumatologia clinica*, vol. 3, no. 6, pp. 276–277, 2007, doi: 10.1016/S1699-258X(07)73704-X.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Grisel Guadalupe Sánchez Mendieta.

Candidato para el Grado de sub-especialista en Reumatología e Inmunología clínica

Tesis: “Perfil inmunológico de los pacientes con miopatías inflamatorias y su correlación con la presentación clínica. en el hospital universitario”

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en la ciudad de Tula de Allende Hidalgo, el 1 de septiembre de 1990.

Formación Académica: Realizó sus estudios de educación básica en una escuela católica de su ciudad natal, posteriormente se mudó a la ciudad de Monterrey para realizar sus estudios superiores en la Universidad Autónoma de Nuevo León obteniendo el título de Médico Cirujano y Partero. Inició sus estudios de postgrado para especialista en medicina interna en el Hospital Universitario “José E. González” de la UANL y se graduó y certificó como Internista en 2020. Actualmente se encuentra como candidata a sub-especialista en reumatología en el mismo Hospital.