

Registro de pacientes con miopatía inflamatoria idiopática de España

Investigadores principales

Laura Nuño Nuño Hospital Universitario La Paz, Madrid

Tatiana Cobo Ibáñez

Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Mayo de 2019

Versión 5.0 (fecha 31/05/2019)

Contenido

1.	Resumen	4
2.	Introducción	6
	2.1. Epidemiología	
	2.2. Etiología	
	2.3. Manifestaciones clínicas	
	2.4. Nuevos subtipos de especial interés	
	2.5. Complicaciones	11
	2.6. Pruebas complementarias	12
	2.7. Diagnóstico	14
	2.8. Tratamiento	15
	2.9. Pronóstico	15
	2.10. Actividad, daño y calidad de vida	16
3.	Justificación	18
4.	Objetivos	18
	4.1. Objetivo principal	18
	4.2. Objetivos secundarios	
	4.3. Operativos	18
5.	Metodología	19
	5.1. Diseño	19
	5.2. Pacientes	19
	5.2.1. Población diana	
	5.2.2. Población accesible	
	5.2.3. Criterios de selección de los sujetos	19
	5.2.4. Muestreo	20
	5.2.5. Selección y reclutamiento de los centros	20
	5.2.6. Reclutamiento de pacientes	20
	5.2.7. Representatividad	20
	5.2.8. Aspectos éticos	20
	5.2.9. Recogida de datos	21
	5.3. Variables	
	5.3.1. Características generales, de inclusión y sociodemográficas	
	5.3.2. Criterios de clasificación	
	5.3.3. Características clínicas	
	5.3.4. Características adicionales	
	5.4. Grado de afectación de la enfermedad	25
6.	Control de calidad	35
7.	Consideraciones estadísticas	35
	7.1. Tamaño muestral	35
	7.2. Plan de análisis	36

	7.3. Análisis secundarios	36
8.	Factibilidad y limitaciones	36
9.	Fidelización	37
	9.1. Informes periódicos	37
	9.2. Estrategias de fidelización	
10.	Investigadores y funciones	
	10.1. Investigadores principales	37
	10.2. Comité científico	38
	10.3. Coordinación	38
11.	Centros participantes	38
12.	Difusión de resultados y criterios de autoría	40
13.	Anexos	42
14.	Bibliografía	67

1. Resumen

Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas de origen autoinmune (MII) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas, caracterizadas por una inflamación no supurativa de la musculatura esquelética y debilidad muscular progresiva. Se acompañan de manifestaciones sistémicas y una expresividad variable en diferentes órganos. En España, debido a la ausencia de una cohorte bien caracterizada de pacientes con MII, no disponemos de información sobre prevalencia de la enfermedad, comorbilidad asociada, actividad, daño acumulado, discapacidad, factores pronósticos, eficacia de los tratamientos o calidad de vida.

Objetivos

Objetivo principal

Analizar la evolución y el manejo de una cohorte de pacientes con MII atendidos en servicios de Reumatología en España.

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios son:

- Estimar tanto la prevalencia de manifestaciones clínicas, presencia de anticuerpos, comorbilidades y asociación con otras enfermedades reumáticas autoinmunes a nivel basal, como la incidencia de nuevas comorbilidades y otros eventos de interés durante el curso de las MII.
- Determinar factores pronósticos de actividad de la enfermedad, daño, discapacidad, calidad de vida y mortalidad en todos los tipos de miopatías.
- Analizar diferencias clínicas, serológicas, de actividad de la enfermedad, discapacidad, calidad de vida, y de tratamiento entre las MII completas o definidas (cumple criterios de clasificación) y las formas incompletas o no definidas (no cumple criterios de clasificación).

Pacientes y métodos

Estudio observacional, longitudinal y ambispectivo de una cohorte de pacientes con MII atendidos en los servicios de Reumatología Españoles. Se invita a participar a todos los hospitales que pertenezcan al grupo de trabajo de enfermedades autoinmunes sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (GTEAS-SER) o bien a miembros de la Sociedad Española de Reumatología (SER) interesados.

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de MII (polimiositis idiopática, dermatomiositis idiopática, dermatomiositis juvenil, dermatomiositis amiopática, miositis por cuerpos de inclusión, miositis necrotizantes inmunomediadas, síndrome anti-sintetasa, miositis asociada a cáncer y síndrome de solapamiento con miositis) así como síndrome de solapamiento sin miositis en seguimiento habitual por los servicios de Reumatología, sin tener en cuenta la edad de inicio del proceso. Los casos incidentes serán todos los pacientes que al inicio del estudio estén diagnosticados desde hace menos de 12 meses y casos prevalentes, todos los que estén diagnosticados desde hace más de 12 meses. El periodo de

reclutamiento será de un año y medio. Se construirá un registro de base hospitalaria en el que se incluirá los datos basales, de seguimiento al año y dos años. La recogida de la información clínica será tanto retrospectiva (casos prevalentes) a partir de la historia clínica, como prospectiva (casos prevalentes e incidentes) obtenida de las visitas anuales. Se solicitará consentimiento informado a los pacientes incluidos, así como compromiso de confidencialidad por parte de investigadores principales y colaboradores.

Variables

Con el fin de obtener una caracterización lo más precisa y completa de las manifestaciones clínicas, características evolutivas, desarrollo de comorbilidades y manejo de los pacientes con MII, se recogerán todos los conjuntos de variables que a continuación se detallan.

- Características generales, de inclusión y sociodemográficas: sexo, raza, nivel de estudios, fecha de nacimiento, fecha de inicio de los síntomas, fecha de diagnóstico, fecha de inclusión en el registro y fecha fin de seguimiento.
- Criterios de clasificación: forma de inicio, debilidad proximal/distal de extremidades y de flexoresextensores del cuello, elevación de las enzimas musculares, autoanticuerpos específicos, manifestaciones articulares, manifestaciones digestivas, manifestaciones sistémicas, manifestaciones cutáneas, patrón miopático en electromiograma, biopsia muscular compatible y alteración muscular en resonancia magnética nuclear.
- Características clínicas de especial relevancia: cutáneas, articulares, gastrointestinales, pulmonares y cardiacas.
- Laboratorio (ferritina y reactantes de fase aguda).
- Anticuerpos específicos y asociados a MII.
- Exitus (fecha, causa, relación con miopatía o con tratamientos a juicio del investigador).
- Comorbilidad-daño: enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, infecciones, cáncer y asociación con otras enfermedades reumáticas autoinmunes.
- Ingresos hospitalarios.
- -Actividad de la enfermedad, discapacidad, daño y calidad de vida determinado mediante índices, escalas y cuestionarios.
- Tratamientos utilizados: corticoides, antipalúdicos, inmunosupresores sintéticos, inmunosupresores biológicos, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis y estatinas.

Plan de análisis

Se estimarán tasas de prevalencia por 100 pacientes de las distintas manifestaciones clínicas, presencia de anticuerpos, comorbilidades y asociación a enfermedades reumáticas autoinmunes a nivel basal, y de incidencia por 100 pacientes-año para la aparición de nuevas comorbilidades y otros eventos de interés durante el curso de la enfermedad, en ambos casos con un intervalo de confianza del 95%. El efecto de los posibles factores determinantes sobre la progresión de la morbilidad, la actividad de la enfermedad, el daño acumulado, la discapacidad, la mortalidad, el número de ingresos y el deterioro de la calidad de vida se analizará a través de análisis de regresión logística bivariante y multivariante.

2. Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas, caracterizadas por una inflamación no supurativa de la musculatura esquelética y debilidad muscular progresiva, acompañada de manifestaciones sistémicas. Desde la publicación de los criterios de diagnóstico propuestos por Bohan y Peter en 1975¹ y aceptados casi de forma universal, los avances más importantes en torno a las MII se han dado en el aspecto inmunológico. Se ha conseguido clasificar a los pacientes de acuerdo a la presencia de anticuerpos específicos, los cuales se relacionan con manifestaciones clínicas particulares. Por otro lado, el desarrollo de métodos de imagen, como la ecografía o la resonancia magnética nuclear, ha proporcionado nuevas herramientas diagnósticas y de evaluación de la actividad. Además, han mejorado las técnicas de biopsia muscular. Finalmente, el desarrollo de nuevos tratamientos inmunosupresores sintéticos y biológicos ha demostrado la utilidad en algunos pacientes. No obstante, los corticoides permanecen aún como la primera línea del tratamiento.

A pesar de que el pronóstico de la enfermedad ha mejorado sustancialmente, al menos un tercio de los pacientes presentan una discapacidad moderada o severa, fundamentalmente debida a la afectación pulmonar, al desarrollo de calcinosis y a la debilidad muscular, con una amplia variabilidad entre los trabajos dependiendo del tipo de estudio, del año y país, de los criterios de inclusión, de las enfermedades asociadas y del tiempo de seguimiento de las series. La mayor supervivencia de algunas series puede deberse a la exclusión de miopatías asociadas a cáncer, a la mayor proporción de casos con formas juveniles, a la menor edad de los pacientes y a la elevada proporción de pérdidas de algunos estudios². Las causas más frecuentes de muerte en pacientes con MII son las neoplasias, las infecciones, la enfermedad cardiovascular y los efectos de la debilidad muscular, variando el orden entre las diferentes series, dependiendo fundamentalmente de los criterios de inclusión empleados³,4. Entre los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con MII, el principal factor presente en la mayor parte de las series es la edad, el sexo masculino, en algunos estudios la afectación cardiovascular, la afectación respiratoria, y la presencia de cáncer en la mayor parte de las series.

Las MII de inicio en la edad infantil se diferencian de las MII del adulto por un predominio de dermatomiositis (DM) sobre polimiositis (PM), una mayor frecuencia de vasculitis, calcinosis, manifestaciones cutáneas, gastrointestinales o neurológicas y una mayor frecuencia de formas secundarias 5,6,7

2.1. Epidemiología

Las MII son enfermedades raras, con una incidencia media global oscila entre los 1 y 19 casos/millón de habitantes/año^{8,9}, variando en función de la zona geográfica, los métodos de investigación utilizados y los criterios de clasificación aplicados. En un estudio sobre la estimación de la incidencia en España para los años 1997-2004, se observa una tasa de incidencia de 8,9 casos nuevos/millón habitantes/año (IC 95% 8,6-9,2), con una mayor incidencia significativa de casos de DM respecto a las PM¹⁰. La incidencia estimada de las MII juveniles oscila entre 1,9 y 3,2 casos/millón de habitantes, aunque existen pocos estudios epidemiológicos al respecto^{6,11}. Muchos de los estudios extraen los datos a partir de los códigos de alta hospitalaria de las historias clínicas, subestimando así la incidencia real, pues no todos los pacientes son hospitalizados para realizar el diagnóstico. Su prevalencia oscila entre 2.4 a 33.8/100.000 habitantes⁸, con un aumento en el diagnóstico con el tiempo, lo que puede reflejar el progreso en el diagnóstico. Sin embargo, todavía existe la necesidad de aumentar el nivel de concienciación respecto de

estas enfermedades, especialmente para las miositis por cuerpos de inclusión (MCI), que viene reflejado por un notable retraso en el diagnóstico.

Las MII afectan a todas las edades. Las PM, DM y MII juveniles son más frecuentes en las mujeres que en los hombres (2:1), mientras que la MCI es más común en los hombres. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más común entre los 40 y 60 años.

Hay pocos estudios publicados acerca de la incidencia en función de los diferentes grupos étnicos. Las diferencias raciales son especialmente aparentes en Estados Unidos, donde hay más mezcla racial. Así, Oddis¹² puso de manifiesto una mayor incidencia en pacientes de raza negra, y Pachman¹³ halló en adultos de Estados Unidos una proporción más baja de MII en japoneses y más alta en individuos de raza negra. Por otra parte, Medsger describió una mayor agresividad en pacientes de raza no caucásica, fundamentalmente debido a la mayor afectación muscular y disfagia³.

2.2. Etiología

Se acepta que las MII son procesos mediados inmunológicamente y posiblemente desencadenados por factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos. Esta hipótesis se basa en la asociación con otras enfermedades autoinmunes, el aumento en la detección de determinados anticuerpos específicos respecto a la población general, los cambios inflamatorios de las biopsias de músculo y la respuesta al tratamiento con agentes inmunosupresores ¹⁴.

La influencia de factores genéticos en las MII está basada en la descripción de casos familiares, la mayor incidencia en determinadas razas y la asociación con determinados genes del complejo mayor de histocompatibilidad sugiriendo una relación inmunogenética. Asimismo, no es infrecuente el hallazgo de otras enfermedades autoinmunes en los familiares de pacientes afectos 15. Los cambios en el tejido muscular con presencia de linfocitos T y ocasionalmente de células B, así como la frecuente presencia de autoanticuerpos sugieren fuertemente la implicación del sistema inmune en la patogénesis. Además, existen datos que sugieren que los factores genéticos y ambientales contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad. Hasta la fecha ha habido informes de asociación a factores genéticos como los polimorfismos de todo el complejo molecular HLA, así como ciertas moléculas reguladores de los linfocitos T y citoquinas proinflamatorias¹⁶. La asociación entre determinados haplotipos HLA y diversos anticuerpos séricos permite definir subgrupos de pacientes relativamente homogéneos, con unas características comunes. Ejemplos de ello son la asociación entre el HLA DRw52 y los anticuerpos anti-Jo-1, el síndrome de solapamiento PMesclerodermia (con anticuerpos anti-PM-Scl positivos) y el HLA-DR3 y el DRw52, o los anticuerpos antisintetasa con el DQA1*0501 en individuos de raza blanca o con el DQA1 *0501 y el *0401 en los de raza negra^{17,18}. Se ha descrito una asociación con regiones genéticas externas al complejo mayor de histocompatibilidad, confiriendo una susceptibilidad, aunque más moderada, para el desarrollo de la enfermedad ¹⁹. Estos factores genéticos probablemente estén involucrados tanto en el desarrollo como en la expresión de estas alteraciones, en términos de susceptibilidad a la enfermedad, gravedad y órganos diana de daño tisular. Muchos de los mecanismos inflamatorios responsables de los cambios patológicos en las MII son similares a los que median el daño en la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES), por lo que parece probable que algunos factores genéticos estén involucrados de forma similar en el desarrollo y la expresión de estas enfermedades.

Los factores ambientales pueden influir en el desarrollo de las MII. Así, la exposición a radiaciones ultravioleta se ha asociado con el desarrollo de DM en el pacientes con anticuerpos anti-Mi-2 ²⁰. Ciertos

antígenos inhalados, como el tabaco, también pueden actuar como desencadenantes. Por otra parte, se ha observado un patrón estacional en pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 y anti-SRP, sugiriendo la influencia de agentes infecciosos en la expresión de la enfermedad, especialmente en los casos infantiles ²¹. De hecho, el aumento en el título de anticuerpos frente al virus Coxsackie B en niños con DM respecto a controles con artritis idiopática juvenil apoya la teoría del papel de los agentes infecciosos en la patogenia ²².

La mayor evidencia sobre la posible etiología vírica de las MII proviene de los modelos animales. Tras la infección por picornavirus se desarrolla una miositis crónica que persiste tras la desaparición del virus en el tejido muscular, lo cual apoya la teoría de que los agentes infecciosos pueden intervenir en la aparición de la enfermedad, pero no en la perpetuación. Se han identificado otros muchos agentes infecciosos en el posible desarrollo de MII, tanto bacterias (Staphylococcus aureus, Salmonella sp., Clostridia sp., Mycobacteria sp. o Rickettsia sp.), como parásitos, especialmente en países en desarrollo (Triquinella spiralis, Schistosoma sp., Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii o cisticerco), y virus (Ecovirus, virus Influenza, Adenovirus, virus de inmunodeficiencia humana, virus varicela-zoster, virus Epstein-bar, rubeola o virus de la hepatitis B) ^{23,24}. Sin embargo una búsqueda exhaustiva de virus en biopsias musculares de pacientes con MII no demostró la persistencia de ácido nucleído viral, por tanto descartando la infección vírica continuada como causa de la inflamación persistente

2.3. Manifestaciones clínicas

Las MII son un grupo de enfermedades heterogéneas con afectación sistémica y con una gran variedad de manifestaciones clínicas. La característica común es la debilidad muscular proximal simétrica, secundaria a la inflamación crónica del músculo estriado. Otros órganos frecuentemente aparte afectados son la piel, pulmón, el corazón, el tracto gastrointestinal, renal o las articulaciones.

La afectación articular se caracteriza por artralgias y artritis. Por lo general, se observa en el curso de la enfermedad, y suele afectar a rodillas y pequeñas articulaciones de las manos. La afectación de las articulaciones clásicamente es no erosiva y con frecuencia responde al tratamiento de la miopatía inflamatoria subyacente.

En cuanto a las manifestaciones cutáneas, pueden preceder al inicio de la miositis en varios meses, y hasta 2 años, siendo infrecuente que la miositis ocurra antes del inicio de las manifestaciones cutáneas. La afectación de la piel puede ser el componente más activo de la DM y puede ser recalcitrante a la terapia que de otro modo es adecuada para el tratamiento de los síntomas musculares. Las manifestaciones cutáneas características de la DM se pueden dividir en 5 categorías: patognomónica, muy característica, característica, común y rara. Las pápulas de Gottron, observadas en más del 80% de los pacientes con DM, se consideran patognomónicas para la DM. Son pápulas y placas violáceas, de superficie plana, situadas sobre el aspecto dorsal de las articulaciones interfalángicas o metacarpofalángicas. Con el tiempo, estas pápulas pueden evolucionar y desarrollar centros atróficos, deprimidos, blancos con prominentes telangiectasias. El eritema en heliotropo, considerada altamente característica de la DM, es un eritema violáceo periorbital con o sin edema asociado de los párpados y tejido periorbitario. La erupción puede llegar a ser más confluente e involucrar a toda la cara. Entre las manifestaciones características se incluye el signo de Gottron, que es un eritema violáceo macular simétrico con o sin edema que recubre la cara dorsal de las articulaciones interfalángicas o metacarpofalángicas, el olecranon, la rótula y el maléolo medial. Otras manifestaciones características son el eritema macular violáceo en distribución simétrica en áreas clásicas; el signo de chal en la nuca, hombros y parte superior de la espalda; "Signo V" en la región en forma de V del cuello y parte superior del pecho; y el eritema lineal que involucra los aspectos extensores de las piernas, los muslos, los brazos, los dedos, las manos y los pies. Las manos del mecánico, también consideradas características, se presentan como hiperqueratosis, descamación y fisuración horizontal de las palmas y los dedos bilateralmente, y es característico del síndrome antisintetasa. El prurito es una manifestación frecuente, aunque a menudo poco reconocido. Cuando los cambios cutáneos se vuelven graves, los pacientes pueden desarrollar eritrodermia generalizada. Las lesiones cutáneas son fotosensibles y pueden precipitarse tanto por radiaciones UVA como UVB, y se han descrito casos de quemaduras solares severas precedentes al inicio de la DM. Las calcinosis, aunque más comunes en las DM juveniles (descritas en 30% a 70% de los casos), también se pueden observar en la DM adulta, ocurriendo en el 10% de los casos, o en el síndrome de solapamiento con esclerosis sistémica.

Las calcificaciones subcutáneas ocurren fundamentalmente en las DM, en algunos casos extruyendo sobre la piel y causando ulceraciones, infecciones y dolor, especialmente en zonas de compresión (codos, nalgas, espalda). Los síntomas generales incluyen fiebre, malestar, pérdida de peso, artralgia y el fenómeno de Raynaud, siendo más frecuentes cuando PM o DM se asocia con otra enfermedad reumática autoinmune sitémica²⁶.

La frecuencia de la afectación cardíaca en la miositis ha sido descrita entre 6% y 75%. Las manifestaciones cardíacas incluyen arritmia, anomalías de conducción, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), miocarditis, pericarditis, cardiopatía isquémica y fibrosis secundaria. Estudios no invasivos han demostrado que hasta el 85% de los pacientes presentan hallazgos anormales en la electrocardiografía. La afectación cardíaca como causa de muerte en PM ha sido reportada entre el 10% y el 20%. Se ha especulado que la causa de la ICC puede ser secundaria a la miocarditis, lo que da lugar a disfunción ventricular izquierda y miocardiopatía restrictiva, o posiblemente a fibrosis. Estudios recientes muestran una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales en MII, con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria aterosclerótica. En estudios recientes se ha demostrado una alta prevalencia de afectación cardíaca subclínica, especialmente disfunción diastólica. Las interacciones entre las citoquinas proinflamatorias y los factores de riesgo tradicionales pueden contribuir a la patogénesis de la disfunción cardíaca²⁷.

Las complicaciones pulmonares son una causa importante de morbilidad y mortalidad en las MII. Se han descrito tres complicaciones pulmonares distintas: hipoventilación, neumonía por aspiración y enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Se ha notificado insuficiencia respiratoria por hipoventilación en 5-22% de los pacientes con miositis²⁸, consecuencia de debilidad muscular severa con afectación de los músculos respiratorios, con un deterioro restrictivo de la función pulmonar. La neumonía por aspiración es una complicación frecuente en las MII, en el contexto de enfermedades musculares y cutáneas más extensas, y se asocia con mayor frecuencia a disfagia por afectación de los músculos estriados de la faringe y el esófago superior. La EPID es un trastorno inflamatorio pulmonar de causa desconocida, caracterizado por infiltrados de monocitos, linfocitos y neutrófilos, así como fibrosis intersticial, con una incidencia muy variable (5-46%) en estudios transversales. No existe diferencia significativa en la prevalencia de EPID entre los pacientes con PM y DM. La EPID en las dermatomiositis amiopáticas (DMA) es un subtipo distinto en el que la enfermedad pulmonar suele ser rápidamente progresiva y con un peor pronóstico vital. La EPID asociada a miositis puede presentar 3 patrones diferentes:

- (1) inicio agudo de los síntomas, con rápido desarrollo de insuficiencia respiratoria;
- (2) síntomas crónicos lentamente progresivos;
- (3) progresión asintomática, en el que la EPID se demuestra sólo por los resultados anormales de imagen o PFR.

Aunque la radiografía de tórax es una prueba de detección útil, la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de los pulmones es la técnica estándar para detectar la EPID. Se cree que la TACAR es útil para distinguir la enfermedad fibrótica de la inflamación activa, presentándose la primera como un patrón reticular y la segunda como un patrón de vidrio deslustrado. Los cambios más frecuentes en la TACAR son los de la neumonía intersticial no específica (NINE), con opacidades lineales irregulares y con áreas de consolidación y patrón de vidrio. Sin embargo, también se observan otros patrones tales como neumonía intersticial usual (NIU), bronquiolitis obliterante con neumonía organizadora (BONO) y neumonía intersticial aguda (NIA). El EPID se considera un factor de riesgo importante para la muerte precoz.

La disfagia se debe a la participación de los músculos estriados orofaríngeos y del esófago superior, y puede afectar hasta en un 50% de los pacientes con miositis^{29,30}. Debido a la pérdida de tono muscular faringoesofágico, los pacientes desarrollan disfonía, debilidad de la voz, voz nasal, disfagia, o regurgitación nasal de líquidos, con incremento en el riesgo de aspiración. La *disfagia media o baja* suele estar causada por debilidad de la musculatura lisa esofágica, y es rara, excepto en los síndromes de solapamiento con esclerosis sistémica. La *afectación intestinal y gástrica* es excepcional, pero puede causar hipomotilidad intestinal y gastroparesia, con dispepsia, plenitud postprandial y estreñimiento. En ocasiones se desarrollan divertículos en el colon. La afectación digestiva severa en forma de inflamación de la mucosa intestinal con erosiones, úlceras y perforaciones es rara, estando habitualmente asociada con la presencia de síndrome de solapamiento. La afectación gastrointestinal en las MII juveniles es más frecuente que en las del adulto, con una frecuencia variable del 6-14% ^{31,30}, y es debido a una vasculitis de la pared intestinal.

La nefropatía se ha considerado tradicionalmente poco frecuente en las MII, descrita hasta en un 20% de los casos ³². Las manifestaciones más habituales son la hematuria, proteinuria y piuria. En caso de mioglobinuria masiva por rabdomiólisis puede causar daño tubular renal e insuficiencia renal aguda. Hay casos descritos de síndrome nefrótico, especialmente en las DM, así como de glomerulonefritis proliferativa mesangial en las PM ^{33,34}. En el síndrome de solapamiento con afectación muscular, puede estar presente la afectación renal típica de la esclerosis sistémica o del LES.

2.4. Nuevos subtipos de especial interés

Miositis necrotizantes inmunomediadas (MNIM)

Las MNIM son un subtipo de miopatías inflamatorias adquiridas no tóxicas con características clínicas y patológicas distintivas. En las DM, PM y la MCI se suelen hallar células inflamatorias fuera de áreas de necrosis de fibras musculares, a diferencia de las MNIM, que se define por necrosis de fibras musculares con escasas o ninguna célula inflamatoria. Por otra parte, el complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) es una molécula que presenta proteínas citosólicas a células T citotóxicas. Tanto las PM e como las MCI se asocian con la expresión difusa de MHC-I en las fibras musculares, a diferencia de las MNIM, que están asociadas con una mínima o nula expresión de MHC-I. Hay diversos trabajos publicados que defienden la MNIM como entidad distinta al resto de las MII³⁵, proponiendo el Grupo de Estudio Muscular del Centro Neuromuscular Europeo (MSG / ENMC) en 2004 unos criterios diagnósticos, con inclusión de hallazgos histopatológicos³⁶. Se han identificado como potenciales desencadenantes de esta entidad ciertos anticuerpos específicos de miositis (anticuerpos anti-SRP), conectivopatías tales como la esclerosis sistémica, neoplasias malignas, el uso de estatinas (mediado por anticuerpos anti-HMGCR) y enfermedades virales (VIH, VHC). Actualmente se reconoce que la MNIM no es uno, sino al menos varias enfermedades diferentes³⁷.

Se ha utilizado una variedad de medicamentos inmunosupresores en el tratamiento de las MNIM, que a menudo requiere inmunosupresión prolongada y agresiva, con frecuentes recidivas al disminuir dosis y con re-exposición a estatinas en el caso de la miopatía asociada a anti-HMGCR. Sin embargo, no hay grandes ensayos que aborden esta cuestión.

Dermatomiositis amiopática (DMA)

Los pacientes con DM clásica muestran las manifestaciones cutáneas típicas, debilidad muscular proximal y evidencia de miositis en pruebas de laboratorio. El término dermatomiositis amiopática (DMA) se define como una entidad con manifestaciones cutáneas características de la DM en ausencia de debilidad muscular percibida por el paciente, con enzimas musculares normales durante periodos prolongados de tiempo (≥6 meses). El término dermatomiositis hipomiopática (DMH) se define como la presencia de manifestaciones cutáneas típicas de DM durante ≥6 meses en individuos que no tienen debilidad muscular, pero con evidencia de inflamación muscular al realizar pruebas complementarias (enzimas musculares, electromiograma, biopsia muscular, resonancia magnética muscular). Dermatomiositis clínicamente amiopática (DMCA) es una designación que se ha propuesto para los pacientes que tienen DMA o DMH. Se ha descrito una mayor frecuencia de EPID y una mayor agresividad en estos pacientes³8, cobrando un interés reciente en su detección precoz con el fin de instaurar precozmente un tratamiento apropiado y mejorar el pronóstico.

2.5. Complicaciones

<u>Infecciones</u>

Una gran parte de los pacientes con MII presentan infecciones graves. Las infecciones más frecuentes son las neumonías por bacterias Gram-positivas y anaerobios, favorecidas por las alteraciones esofágicas, la disfunción de los músculos torácicos que predisponen a la aspiración y al desarrollo de atelectasias e insuficiencia respiratoria, así como por la administración de esteroides y medicación inmunosupresora. Las infecciones están descritas en un 33% de los pacientes³⁹, y son responsables hasta de un 30% de los fallecimientos, constituyendo una de las principales causas de muerte en las MII⁴⁰. La calcinosis se relaciona con el desarrollo de infecciones cutáneas y de partes blandas por Staphylococcus aureus, mientras que el herpes zoster es frecuente debido al uso de tratamientos inmunosupresores. Hay una mayor frecuencia de infecciones oportunistas³⁹. La mayoría de estas infecciones oportunistas se producen durante el primer año del diagnóstico, localizándose predominantemente en pulmones y tracto gastrointestinal. Es una de las causas principales de muerte en la mayor parte de las series^{41,26}.

Malignidad

Existe una asociación entre MII y neoplasias, con una incidencia muy variable, dependiendo de los criterios de inclusión empleados, con frecuencias descritas del 8% - 32% ^{42,43}. La incidencia de cáncer está incrementada en las DM, sugiriendo una relación patogénica entre ambas entidades ^{44,45}. De hecho, la DM ha sido considerada por algunos autores como un síndrome paraneoplásico, debido a la predisposición a la aparición de cáncer previo al desarrollo de síntomas musculares, a diferencia de las PM ⁴⁶. La asociación entre malignidad y PM está menos establecida, mientras que no se ha encontrado asociación con las miositis por cuerpos de inclusión o las MII juveniles, existiendo únicamente casos aislados. Sin embargo, las

neoplasias aparecen en pacientes adultos con MII de todas las edades, pudiendo preceder, coexistir o aparecer tras el diagnóstico de miositis, siendo más frecuente en los primeros años de la enfermedad ^{47,48}.

Se acepta que el tipo de cáncer desarrollado en pacientes con MII está relacionado con la edad de los pacientes, por lo que cualquier síntoma o signo anormal no relacionado con el cuadro de miopatía debe guiar una búsqueda selectiva de una neoplasia. Existe un mayor riesgo de padecer cáncer de ovario, cáncer de pulmón, neoplasias linfoproliferativas, especialmente linfoma no Hodgkin, y cáncer colorrectal. Curiosamente, en pacientes asiáticos parece haber una mayor frecuencia de carcinoma nasofaríngeo, mientras que los pacientes afroamericanos tienen una mayor predisposición a padecer cáncer de próstata ⁴⁹. El descubrimiento del anticuerpo anti-155/140 se ha relacionado con una mayor predisposición a la aparición de malignidad, especialmente en pacientes con negatividad para otros anticuerpos específicos o asociados con miositis, sugiriendo una entidad y patogenia diferentes en relación con las MII no paraneoplásicas ⁵⁰.

2.6. Pruebas complementarias

Electromiografía

El estudio neurofisiológico del músculo permite diferenciar los trastornos miopáticos de los neuropáticos, conocer la distribución y gravedad de la enfermedad y seleccionar la localización más idónea para la realización de biopsias musculares.

Los hallazgos electromiográficos típicos de las MII son el incremento de la actividad insercional con potenciales polifásicos de poca amplitud y corta duración, la fibrilación espontánea y las descargas repetitivas. El patrón electromiográfico se modifica con la progresión de la enfermedad, de modo que en las formas crónicas los potenciales polifásicos se hacen de mayor duración y amplitud en las fibras reinervadas, y tanto el reclutamiento como la actividad insercional se reducen en proporción al número de unidades motoras dañadas o reemplazadas por tejido graso o fibroso, siendo en ocasiones difícil la distinción entre una miositis crónica y una atrofia neurógena crónica. Sin embargo, un 10-30% de los pacientes con MII pueden tener un electromiograma (EMG) normal o no concluyente y, por otra parte, hallazgos similares pueden verse en otras enfermedades musculares.

Biopsia muscular

La biopsia muscular es esencial para establecer un diagnóstico definitivo de MII y para excluir otras enfermedades neuromusculares, y es considera el "gold standard" de las pruebas diagnósticas ⁵¹. Generalmente, la biopsia se realiza en la musculatura proximal de extremidades, en áreas con afectación muscular moderadamente débil, evitando las zonas atróficas. Los músculos más afectados son habitualmente los de las cinturas escapular y pélvica y los de las raíces de las extremidades, intentando evitar las zonas en las que la afectación es muy severa, ya que el músculo suele estar muy dañado, lo que dificultaría la interpretación de los resultados. Debido a que la enfermedad suele ser simétrica, a menudo el músculo se localiza mejor mediante la prueba EMG del lado contralateral (por lo que no contamina el sitio de la biopsia con la aguja EMG), ocasionalmente guiada por los hallazgos en resonancia magnética para aumentar el grado de precisión. Es preferible una biopsia muscular abierta sobre una biopsia con aguja, pues proporciona una cantidad adecuada para la evaluación inmunohistoquímica, ultraestructural, bioquímica y genética.

La distribución de las lesiones en las MII es parcheada, y técnicas como la resonancia magnética nuclear o los ultrasonidos pueden ayudar a localizar la zona muscular inflamada. Sin embargo, a pesar de realizar la selección del músculo a biopsiar siguiendo las recomendaciones anteriores, hasta un 10% de los casos presentan biopsias musculares normales o con cambios inespecíficos. Las MII se caracterizan por presentar una combinación de tres procesos histopatológicos básicos: necrosis segmentaria de fibras musculares, inflamación intersticial y vasculopatía. Los cambios miopáticos incluyen variaciones en el tamaño de las fibras, internalización de los núcleos, fibrosis, necrosis asociada con fagocitosis, infiltrado de células inflamatorias endomisial y perimisial y sustitución por tejido graso o fibrótico. La combinación de técnicas histológicas e histoquímicas usualmente establece el diagnóstico diferencial entre un proceso miopático y uno neuropático.

Los hallazgos característicos de la DM son atrofia perifascicular, infartos musculares y necrosis con depósito del complejo de ataque de membrana en las paredes del vaso. Los resultados de la biopsia también revelan infiltrados inflamatorios en los septos, alrededor de los vasos o dentro de los fascículos, aunque en algunos casos la inflamación puede no ser significativa, en cuyo caso el diagnóstico se basa en la presencia de atrofia perifascicular y disminución de la densidad capilar. Los hallazgos característicos de la PM son la invasión parcial de las fibras musculares no necróticas por las células T citotóxicas CD8 y macrófagos activados. También se observa la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I en las superficies de las fibras musculares, que no se ve alterado por el uso de tratamiento inmunosupresor⁵².

Los rasgos característicos de las MCI incluyen vacuolas ribeteadas subsarcolémicas ricas en amiloide y puestas de manifiesto mediante la tinción de rojo Congo o la presencia de filamentos de amiloide en la microscopia electrónica. Los cambios histopatológicos en PM y MCI, especialmente los cambios inflamatorios, pueden ser muy similares, y las vacuolas o las inclusiones pueden no ser evidentes en la histología. En estos casos, un exceso de fibras COX-negativo orienta en la biopsia a un diagnóstico de MCI.

Las MNIM también pueden ser diagnosticadas erróneamente como PM en la biopsia muscular. Las MNIM se caracterizan por la presencia de fibras musculares necróticas dispersas con miofagocitosis y generalmente sin infiltrados inflamatorios. En ocasiones es posible encontrar mínimos infiltrados inflamatorios linfocíticos de células T que, a diferencia de las PM, se limitan a las miofibras necróticas.

Tabla 1: Diferencias entre los distintos subtipos de miopatía inflamatoria autoinmune

	DM	PM	MCI	MNIM
Sexo	₽>♂	₽>♂	₽<♂	Q= σ *
Edad debut	Infancia, adultos	Adultos	>50 años	Adultos
Patrón	Proximal> distal	Proximal> distal	Proximal y distal	Proximal> distal
de debilidad				
СК	Normal/个(<50X)	个(<50X)	Normal/个(<10X)	↑(>10X)
Biopsia muscular	Infiltrado	Infiltrado	Infiltrado	Necrosis,
	inflamatorio	inflamatorio	inflamatorio	regeneración,
	perimisial	endomisial	endomisial,	sin infiltrado
			vacuolas	inflamatorio
			ribeteadas,	
			depósito amiloide	
Infiltrado celular	CD4+, células B,	CD8+, macrófagos,	macrófagos, CD8+, macrófagos, Ningu	
	macrófagos	células dendríticas	células dendríticas	

Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética es considerada el "gold estándar" entre las pruebas de imagen, pues aporta una visualización detallada de la extensión y del grado de daño muscular, detectando la inflamación muscular de forma precoz y distinguiendo el tipo de lesión, ya sea edema, fibrosis, grasa o calcificación 53,51. No es una prueba invasiva, no emite radiaciones ionizantes y ofrece la posibilidad de localizar la zona muscular inflamada para la realización de biopsias musculares guiadas, aumentando así el rendimiento de las mismas. Sin embargo, la utilidad en el seguimiento de la enfermedad es controvertida, fundamentalmente debido a la afectación parcheada de la enfermedad y al elevado coste de la técnica.

2.7. Diagnóstico

Los criterios de clasificación de Bohan y Peter⁵⁴ fueron desarrollados específicamente para diferenciar PM de DM y permitieron, por primera vez, una aproximación más sistemática al estudio de las MII. Sin embargo, estos criterios han sido criticados por un sobrediagnóstico de las PM, la vaga definición de las MII en superposición con otras conectivopatías, la heterogeneidad clínica, inmunológica y genética entre los subgrupos, la falta de consideración de las MCI y MNIM, identificadas con posterioridad, y por la posible confusión con otras patologías musculares, fundamentalmente las distrofias⁵⁵. Se han propuesto otros esquemas de clasificación (tabla 2) en un intento de homogeneizar los grupos en función del pronóstico y la respuesta al tratamiento, algunos basados en la histología, otros en hallazgos de la inmunología. Actualmente no hay consenso sobre un sistema único de clasificación, ya que ninguno de los criterios de clasificación descritos ha sido probado plenamente para la sensibilidad y la especificidad contra los posibles factores de confusión, tanto para clasificar a los pacientes con MII como para identificar subgrupos que permitan en el futuro desarrollar nuevas y mejores terapias. En este sentido, se han publicado los nuevos criterios EULAR/ACR de clasificación, realizados a través del Proyecto Internacional de Criterios de Clasificación de Miositis (IMCCP), del registro Euromiositis, y del estudio de biomarcadores de la cohorte de dermatomiositis juvenil (JDRG) (Reino Unido e Irlanda) ⁵⁶.

Hay que tener en cuenta que los criterios de clasificación se desarrollan para su uso en la investigación clínica, con el fin de permitir comparar diferentes estudios de pacientes con MII establecida, y frecuentemente se utilizan de forma incorrecta como una herramienta de diagnóstico. Los criterios diagnósticos deben basarse en las manifestaciones clínicas y de laboratorio que están presentes en los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad, y la confirmación del diagnóstico de MII se hará evidente con el tiempo. Por lo tanto, los criterios de clasificación no se recomiendan para el diagnóstico, al menos para casos de nuevo diagnóstico. Sin embargo, en pacientes sin lesión cutánea típica de DM, se considera necesaria la realización de una biopsia muscular para confirmar signos de inflamación y excluir otros posibles diagnósticos diferenciales.

Como se ha indicado previamente, además de los subtipos clásicamente descritos en las MII (PM, DM, miositis asociada a cáncer, MII juvenil, síndrome de solapamiento y MCI), se han identificado otros subtipos de MII, que incluyen la DMA⁵⁷ y la MNIM³⁶ (ver anexo para criterios de clasificación).

Tabla 2: características de los principales criterios de clasificación de MII

	Año	EMG	ВІОР	ENZ	CUT	MSA	DEF
Bohan&Peter ⁵⁴	1975	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	-	SÍ
Dalakas et al. ⁵⁸	1991	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Tanimoto et al. ⁵⁹	1995	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Targoff et al. ⁶⁰	1997	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	-
Dalakas&Hohlfeld ⁶¹	2003	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	-	-
Van der Meulen et al. ⁶²	2003	-	SÍ	SÍ	SÍ	-	-
Hoogenkijk et al. ³⁶	2004	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	-	-
Oddis et al. ⁶³	2005	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	-	SÍ
Troyanov et al. ⁵⁵	2005	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	-
Lundberg et al. ⁵⁶	2017	-	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

BIOP: biopsia muscular; ENZ: elevación de enzimas musculares; CUT: rasgos cutáneos; MSA: anticuerpos específicos de miositis; DEF: definición de miositis (posible, probable, definitivo).

2.8. Tratamiento

Dada la elevada morbimortalidad de estos pacientes, el tratamiento debe ser individualizado. Los objetivos terapéuticos son mejorar la calidad de vida y disminuir la morbilidad y mortalidad originadas por la afectación muscular y extramuscular. Los *glucocorticoides* todavía siguen siendo el tratamiento de primera línea en los pacientes con MII, con una aplicación empírica aún hoy en día. Diferentes grupos de estudio recomiendan añadir un tratamiento de fondo, independientemente de la respuesta inicial a los esteroides como efecto ahorrador de esteroides, dadas las complicaciones a corto y largo plazo de los mismos y teniendo en cuenta que hasta un 40% de los pacientes pueden ser resistentes al efecto de los esteroides. Los más utilizados, por su eficacia, son el metotrexato y la azatioprina, seguido de rituximab y ciclofosfamida IV²⁶.

2.9. Pronóstico

A pesar de que el pronóstico de la enfermedad ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, al menos un tercio de los pacientes presentan una discapacidad moderada o severa, fundamentalmente debida a la afectación pulmonar, al desarrollo de calcinosis y a la debilidad muscular. Antes de la introducción de los glucocorticoides, la mortalidad de las MII alcanzaba el 50%. Estudios posteriores sugirieron una mejoría en el pronóstico y supervivencia, con variabilidad entre los trabajos dependiendo del tipo de estudio, del año y país, de los criterios de inclusión utilizados, de las enfermedades

asociadas y del tiempo de seguimiento de los pacientes. Las causas más frecuentes de muerte en pacientes con MII son las neoplasias, las infecciones, la enfermedad cardiovascular y los efectos de la debilidad muscular, variando el orden entre las diferentes series dependiendo fundamentalmente de los criterios de inclusión empleados.

Entre los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con MII, el principal factor presente en la mayor parte de las series es la edad, con un peor pronóstico en los pacientes con mayor edad al diagnóstico de la enfermedad, los varones en algunas series, razas no caucásicas, la afectación cardiovascular, la enfermedad pulmonar intersticial, la afectación de la musculatura respiratoria o deglutoria, o bien la presencia de cáncer, que se asocia a incremento de la mortalidad en la mayor parte de las series, con una variabilidad entre el 16% y el 50% 41,64.

2.10. Actividad, daño y calidad de vida

IMACS ha desarrollado un consenso sobre un conjunto de dominios básicos y medidas para la evaluación de la actividad de la enfermedad, el daño de la enfermedad y los desenlaces sugeridos por los pacientes tanto en adultos como en miositis juvenil. Son los siguientes:

Medidas de actividad de la enfermedad:

- Actividad Global del Médico Escala Analógica Visual/Likert.
 - o En PM/DM juvenil y del adulto (no validado en miositis por cuerpo de inclusión).
- Actividad Global del Paciente/Padres Escala Analógica Visual/Likert.
 - o En PM/DM juvenil y del adulto (no validado en miositis por cuerpo de inclusión).
- Fuerza Muscular Manual Muscle Testing (MMT).
 - o En PM/DM juvenil y del adulto (no validado en MCI)
 - o No diferencia la alteración en la fuerza si es por daño(atrofia) o por afectación aguda
 - Se recomienda hacer en práctica clínica y ensayos el MMT8.
- Función Física Health Assessment Questionnaire (HAQ), Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS).
 - o CHAQ en PM/DM juvenil
 - o HAQ en adultos con PM/DM (no validado en MCI).
- Laboratorio Enzimas musculares.
 - CK, GOT, GPT, LDH
- Herramienta de evaluación de actividad de la miositis (Myositis Disease Activity Assessment Tool-MDAAT-): MyoAct, MITAX
 - El MDAAT incluye dos índices que son el MYOACT y MITAX y valora la afectación extramuscular y muscular (no validado en MCI)

- Afectación pulmonar: Aunque se evalúa en el MDAAT, lo que recomienda el "Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) — Report from OMERACT CTD-ILD Working Group"⁶⁵ es:
 - o Extensión global de EPID en TACAR.
 - Capacidad vital forzada.
 - o Difusión.
 - Supervivencia (todas las causas).
 - Disnea (medida por la escala de disnea crónica del MRC) o por Disnea 12 o por UCSD-SBQ (University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire).
 - o Tos (medida por monito Leicester).
 - o Calidad de vida en relación a la afectación pulmonar (SF36).
- Afectación cutánea: se valora en el índice MDAAT en la parte de MITAX, pero se han desarrollado varios índices específicos de la afectación cutánea sobre todo en DM juvenil como DAS y CAT, pero no está claro cuál es mejor.

Criterios de respuesta según ACR/EULAR:

 ACR/EULAR ha desarrollado criterios de repuesta para la miositis del adulto y juvenil, que combinan estas medidas de actividad de la enfermedad y definen mejoría leve, moderada e importante. Se sugiere que sea medida de resultado para todos los ensayos terapéuticos en miositis de adultos y juveniles (anexo 3).

Medidas de daño de la enfermedad (disease Damage Core Set Measures):

- Índice de Daño de miositis (Myositis Damage Index): Recomendado para PM/DM en adultos y juvenil.
 No validado en MCI.
- Daño global del médico (Physician Global Damage) Escala Analógica Visual Analogue/Likert.
 - o Para PM/DM juvenil, y en adultos (no validado en MCI).
- Valoración del daño por paciente/padres Escala Analógica Visual Analogue/Likert
 - o Para PM/DM juvenil, y en adultos (no validado en MCI).
- Fuerza muscular (Muscle Strength MMT): Similar a actividad.
- Función física: [C]HAQ Similar a actividad.

Medidas de calidad de vida

- <u>Calidad de vida: Patient Reported Outcomes:</u>
- Health Related Quality of Life: SF-12, SF-36, CHQ-PF50 y PedsQL.
 - O De los tres, el SF36 es más utilizado en adultos que en niños, muy conocido en otras enfermedades, pero está limitada la validación en miositis.

El CHQ-PF50 está validado solo para DM juvenil.

3. Justificación

Las manifestaciones clínicas de las MII, así como su evolución y pronóstico son enormemente heterogéneos, lo que, unido a su baja prevalencia, dificulta no solo la adquisición de experiencia clínica suficiente, sino también el estudio de la enfermedad. Hasta la fecha no se han realizado estudios prospectivos multicéntricos de MII a nivel nacional en Reumatología, aunque sí se dispone de un estudio transversal de un centro terciario con análisis de supervivencia, mortalidad y causas de muerte en las MII⁶⁴, y un registro retrospectivo y multicéntrico de 12 hospitales de la Comunidad de Madrid²⁶.

Todos estos hechos explican la necesidad de aumentar el conocimiento de las MII en nuestro entorno clínico. Sería interesante conocer aspectos como el porcentaje de pacientes con miopatías secundarias a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, la comorbilidad más frecuente, el grado de actividad, el daño acumulado, el grado de discapacidad, el manejo terapéutico, la respuesta al tratamiento, las diferencias clínicas entre formas incidentes y prevalentes y los factores de mal pronóstico. En última instancia, la disponibilidad de un registro prospectivo multicéntrico de MII puede permitir conocer la realidad de las MII en nuestro país, en una enfermedad cuya rareza limita de forma considerable la obtención de datos significativos o extrapolables a partir de estudios no multicéntricos.

4. Objetivos

4.1. Objetivo principal

Analizar la evolución y el manejo de una cohorte de pacientes con MII atendidos en servicios de Reumatología en España.

4.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios son:

- Estimar tanto la prevalencia de manifestaciones clínicas, presencia de anticuerpos, comorbilidades y asociación con otras enfermedades reumáticas autoinmunes a nivel basal, como la incidencia de nuevas comorbilidades y otros eventos de interés durante el curso de las MII.
- Determinar factores pronósticos de actividad de la enfermedad, daño, discapacidad, calidad de vida y mortalidad en todos los tipos de miopatías.
- Analizar diferencias clínicas, serológicas, de actividad de la enfermedad, discapacidad, calidad de vida, y de tratamiento entre las MII completas o definidas (cumple criterios de clasificación) y las formas incompletas o no definidas (no cumple criterios de clasificación).

4.3. Objetivos operativos

- Establecer una cohorte de MII.
- Realizar un estudio prospectivo de pacientes con MII.
- Crear un registro para la recogida de datos que permita incorporar proyectos posteriores.

5. Metodología

5.1. Diseño

Estudio observacional, longitudinal y ambispectivo de una cohorte de pacientes con MII atendidos en los servicios de Reumatología de España. Se invitará a participar a todos los hospitales con atención especializada en Reumatología que pertenezcan al grupo de trabajo de enfermedades autoinmunes sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (GTEAS-SER) o bien a miembros de la Sociedad Española de Reumatología (SER) interesados. Por lo que, no sólo se incluirán hospitales terciarios. No se espera un sesgo de selección, puesto que no existe ningún centro de referencia para la derivación de pacientes con MII en España.

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de MII en seguimiento habitual por los servicios de Reumatología, sin tener en cuenta la edad de inicio del proceso, así como los síndromes antisintetasa (con o sin miopatía asociada). Los casos incidentes serán todos los pacientes que al inicio del estudio estén diagnosticados desde hace menos de 12 meses y casos prevalentes, todos los que estén diagnosticados desde hace más de 12 meses. El periodo de reclutamiento será de un año y medio. Se construirá un registro de base hospitalaria en el que se incluirá los datos basales, del seguimiento al año y dos años. La recogida de la información clínica será tanto retrospectiva (casos prevalentes) a partir de la historia clínica, como prospectiva (casos prevalentes e incidentes) obtenida de las visitas anuales. Se solicitará consentimiento informado a los pacientes incluidos, así como compromiso de confidencialidad por parte de investigadores principales y colaboradores.

5.2. Pacientes

5.2.1. <u>Población Diana</u>

Todos los pacientes diagnosticados de MII y síndrome antisintetasa y atendidos en el sistema de salud español.

5.2.2. Población Accesible

En el estudio se incluirán pacientes con MII en seguimiento activo en los servicios de Reumatología participantes. Se incluirán tanto hospitales terciarios como otros centros sanitarios con interés en participación.

5.2.3. Criterios de selección de los sujetos

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de MII o síndrome antisintetasa, según criterio del facultativo responsable. Los tipos de MII pueden ser: DM, PM, DM juvenil, DMA, MCI, MNIM, miositis asociada a cáncer y síndrome de solapamiento con miositis (ver anexos).

Los pacientes pueden ser mayores de edad o menores de edad, y estarán en plenas facultades para poder contestar y participar en la recogida de los datos que se soliciten (por ejemplo, cuestionarios autoadministrados) en el momento de la recogida de datos. En caso de menor no maduro, dichos cuestionarios serán contestados por sus padres o tutores.

Criterios de exclusión

- Pacientes que, a juicio del investigador, tengan dificultades para acudir a las visitas o rellenar los formularios.
- Individuos con diagnóstico de miopatías de causa tóxica o infecciosa o secundaria a enfermedad neuromuscular.
- Cuando los datos completos requeridos para los criterios de clasificación o un diagnóstico médico final no estén disponibles.

5.2.4. Muestreo

Todos los hospitales participantes en el estudio elaborarán una base de datos según un modelo proporcionado por los coordinadores del estudio, que garantice el anonimato, en la que incluirán a todos los pacientes valorados en su hospital que cumplan criterios de inclusión. Con el fin de asegurar la exhaustividad del registro se utilizarán las fuentes de información que aseguren la máxima detección de casos. En este sentido, se seleccionarán todos los pacientes con MII o síndrome antisintetasa en seguimiento activo en las unidades o servicios de Reumatología de los hospitales participantes, mediante consulta de las bases de datos administrativas o clínicas de los centros.

5.2.5. <u>Selección y reclutamiento de los ce</u>ntros

Se invita a participar a todos los socios de la SER en una convocatoria pública mediante un cuestionario de viabilidad del centro al que pertenecen.

Los criterios para la selección de centros son la capacidad de reclutamiento, la experiencia en el manejo de estas patologías, así como la experiencia en investigación.

5.2.6. Reclutamiento de los pacientes

Se pretende reclutar a todos los pacientes con diagnóstico de MII y síndrome antisintetasa que cumplan criterios de inclusión, exceptuando los que no firmen el consentimiento informado.

A los pacientes que rechacen participar (no firmen consentimiento informado), se les realizará una entrevista estructurada breve que recogerá los datos fundamentales para estudiar posibles diferencias entre los pacientes que participan y los que no.

5.2.7. Representatividad

Se incluirán tanto centros de atención secundaria como terciaria. Aunque lo ideal sería conseguir una muestra constituida por todos los pacientes con MII o síndrome antisintetasa de cada centro, se intentará alcanzar una tasa de cobertura lo más aproximada al 80%.

5.2.8. <u>Aspectos éticos</u>

El proyecto estará sujeto a las normas de buena práctica clínica y cumplirá en todo momento los preceptos éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, con sus últimas actualizaciones, incluyendo el convenio de Oviedo. El estudio no implica la realización de ningún ensayo en humanos ni ninguna prueba extraordinaria. A los pacientes en seguimiento habitual (pacientes no considerados como pérdidas) se les entregará un documento con información sobre los objetivos del estudio y el tipo de datos a recoger y se solicitará su consentimiento firmado antes del inicio de la recogida de datos. Todos los investigadores firmarán un documento de compromiso con referencia expresa al respeto de los principios éticos y a sus responsabilidades en el estudio.

Los datos serán tratados de forma confidencial en todo momento, de acuerdo con el RD 1720/2007 que desarrolla la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

El fichero con los datos identificativos de todos los pacientes (Listado de pacientes) será responsabilidad del investigador principal con nivel de seguridad elevado. Este fichero únicamente podrá ser utilizado para comprobar la existencia de duplicados entre centros, extraer la muestra aleatoria por centros y comunicar a los responsables de cada centro su listado de pacientes seleccionados. Del mismo modo, el registro mantendrá en todo momento el carácter de confidencialidad limitando el acceso a la información mediante claves, al personal directamente implicado en la gestión de los datos y en los estudios de investigación relacionados con el registro.

El proyecto se someterá a la aprobación del Comité de Ética de los investigadores principales, y en caso necesario a la aprobación de los Comités de Ética de los hospitales participantes en los que la legislación local así lo exija.

5.2.9. Recogida de datos

En cada centro se designará un responsable del estudio que será además el encargado de recoger los datos de los pacientes y que firmará el compromiso del investigador. Este investigador (médico de la plantilla/residente/becario) deberá tener experiencia en la evaluación de pacientes con MII y/o síndrome antisintetasa y haber recibido instrucción básica en el uso de índices de valoración de estas enfermedades y haber participado en las sesiones de entrenamiento previstas en el protocolo del estudio.

Los datos médicos se obtendrán de las historias clínicas, y directamente por entrevista con el paciente durante la consulta. Para facilitar la recogida de datos se desarrollará un manual del investigador y una guía rápida de las preguntas a realizar para obtener los datos el día de la consulta con el paciente.

No será necesario solicitar pruebas complementarias que el paciente no se haya realizado y que su médico no considere necesario. El registro y almacenamiento de los datos se llevará a cabo en un cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado en formato electrónico. Tras la finalización del periodo de reclutamiento, se unificarán todas los CRD de cada centro en un solo registro, que constituirá la fuente para realizar el estudio estadístico y extraer resultados. Con el fin de facilitar la utilización de la aplicación, se redactará un manual de recogida de datos y se llevarán a cabo sesiones previas de formación y estandarización.

Se considerará que una visita está cerrada cuando se han introducido todos los datos de la historia, la visita, las pruebas complementarias y los cuestionarios auto-administrados.

Codificación

El código de cada paciente está formado por la sucesión del código del centro y del paciente en el centro:

- 1. IDENTIFICACIÓN DEL CENTRO: Código del centro participante (entre 01 y 99). El código de centro se asigna por orden cronológico de participación en el estudio.
- 2. CODIGO: Código del paciente en el centro (entre 001 y 999). Lo cumplimenta el responsable del registro en cada centro a partir de un documento nota en la plataforma informática, denominado: "Listado de Pacientes.xls" y que actúa a modo de planilla de reclutamiento. Dado que en este documento aparece el nombre del paciente junto a su código, se utilizará solo bajo condiciones de máxima seguridad, y a la cual sólo tendrá acceso el representante del centro concreto.

Así, el paciente 1º del centro 01 llevará el código 01001.

Ninguna de las tablas de datos del proyecto, ni la utilizada para el análisis ni para los informes periódicos, llevará datos identificativos de los pacientes, sino sólo los códigos asignados. Únicamente los responsables de datos conocerán a qué paciente corresponde cada código, y sólo según los términos especificados en el apartado de *confidencialidad* (ver apartado Aspectos éticos).

Registro de datos

El registro y almacenamiento de los datos se llevará a cabo en formato electrónico, que contendrá filtros, rangos, menús y diálogos de ayuda para mejorar la fiabilidad de los datos. Se designará un administrador y un monitor. Se redactará un manual de Instrucciones o del Investigador para explicar su funcionamiento.

Libro de códigos

Para facilitar el diseño de la base de datos informatizada y el análisis se elaborará un libro de códigos. El libro incluirá la siguiente información:

- Variable: datos recogidos en la aplicación o calculados por el sistema.
- Descripción de la variable.
- Tipo: alfanumérica (texto), numérica, categórica.
- Valores: rango, explicación de las categorías o valores que puede tomar la variable.
- Insertada por: el responsable de la recogida de datos, el sistema o el monitor.
- Comentario /Reglas de validación: importante a la hora de aplicar filtros o de crear nuevas variables a partir de otras.
- Código: interno para el sistema; corresponde al orden en el CRD o pantallas.

El objetivo del libro es facilitar el trabajo tanto de desarrollo de la aplicación como de análisis posterior.

5.3. Variables

El objetivo fundamental del registro es obtener una caracterización lo más precisa y completa posible de las manifestaciones clínicas, características evolutivas y desarrollo de comorbilidades de los pacientes con MII o síndrome antisintetasa, así como del manejo del mismo. Por lo que no se definirá variable de desenlace principal concreta. Se recogerán todos los conjuntos de variables que a continuación se detallan y que están definidas en el cuaderno de recogida de datos.

5.3.1. Características generales, de inclusión y sociodemográficas

Para la descripción de los pacientes y para poder realizar análisis de subgrupos o de factores modificadores o de confusión, se incluirán los siguientes datos sociodemográficos:

- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Raza.
- Nivel de estudios.
- Criterios de clasificación de MII que cumple.
- Tipo de MII.
- Fecha de inicio de los síntomas de miopatía inflamatoria: primer síntoma atribuible.
- Fecha de diagnóstico de miopatía inflamatoria: según criterio del investigador responsable.
- Fecha de inclusión en el registro.

Fecha de pérdida de seguimiento y causa

A partir de las fechas se calcularán diversas variables de edad (en el momento del diagnóstico, a la entrada en la cohorte, al inicio de la enfermedad), tiempo de evolución, tiempo de latencia hasta el diagnóstico, etc...

5.3.2. Criterios de clasificación

A pesar de que el diagnóstico se establece según criterio del investigador responsable de cada centro, se incluirán las variables contenidas en los principales criterios de clasificación utilizados habitualmente:

- Forma de inicio de la MII.
- Debilidad proximal de las extremidades superiores, inferior, y flexores-extensores del cuello.
- Elevación de los niveles de enzimas musculares.
- Dolor muscular a la presión o dolor muscular espontáneo.
- Manifestaciones articulares.
- Manifestaciones digestivas.
- Manifestaciones sistémicas.
- Presencia de anticuerpos específicos.
- Biopsia muscular específica: evidencia de miositis (infiltrado endomisial de células mononucleares alrededor de miocitos, infiltrado de células mononucleares perimisial y/o perivascular, atrofia perifascicular, vacuolas ribeteadas, y necrosis muscular). Clasificación en 4 subgrupos según hallazgos anatomo-patológicos: PM, DM, MCI, y MNI.
- EMG: la tríada típica de miopatía:
 - o Potenciales de unidades polifásicas cortas, pequeñas y de baja amplitud.
 - o Potenciales de fibrilación, incluso en reposo.
 - Descargas repetitivas de alta frecuencia.
 Categorización según resultado en: miopatía sin datos de miositis, miositis activa, neuropatía.
- Alteración muscular característica por RMN.
- Erupción típica de DM (eritema en Heliotropo, pápulas o signo de Gottron):

Para la clasificación de los pacientes en el subgrupo de MCI o MNIM, se basará en los criterios de clasificación correspondientes (descrito en el Anexo 1), siendo fundamental para el diagnóstico el hallazgo histopatológico.

El diagnóstico de DMCA, se apoyará en los criterios habitualmente utilizados (Anexo 1).

5.3.3. Característica clínicas

Incluye manifestaciones específicas de especial interés de la enfermedad.

- Manifestaciones cutáneas activas (ulceración cutánea, paniculitis, rash eritematoso, cambios macroscópicos en capilares periungueales, alopecia, manos de mecánico, vasculitis cutánea, esclerodactilia, fenómeno de Raynaud y otras).
- Manifestaciones articulares (artritis o artralgia).
- Manifestaciones gastrointestinales (disfagia o dismotilidad esofágica).
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (patrón de EPID según resultado de TACAR).
- Pruebas de función respiratoria (CVF y DLCO) y necesidad de oxígeno crónico domiciliario.

• Manifestaciones cardiacas (pericarditis, miocarditis o arritmia).

5.3.4 Características adicionales

- Laboratorio (ferritina y reactante de fase aguda basales).
- Manifestaciones serológicas:
 - Se realizará a todos los pacientes los siguientes anticuerpos asociados: anticuerpos anti-RNP, anti-Ro/SS-A (subunidad 52kDa y 60kDa), anti-La/SS-B y anti-PM-ScI (75 y 100 kDa).
 - Además, se realizarán los anticuerpos específicos anti-sintetasa, anti-MDA5, anti-Mi2, anti-SRP, Anti-TIF1-γ y anti-NXP2.
 - Otros anticuerpos más específicos se realizarán en función de la sospecha clínica razonada y en función de la accesibilidad a dichas pruebas en el hospital/centro sanitario u hospital de referencia.

Anticuerpos específicos de miositis	Anticuerpos asociados a miositis
 Anti-aminoacyl-tRNA sintetasas: 	Anti-SSA/Ro
o Anti-Jo-1	Anti-Ro52
o Anti-PL-7	 Anti-Ro60
o Anti-PL-12	Anti-La
o Anti-EJ	Anti-PM-Scl 75
o Anti-OJ	Anti-PM-Scl 100
o Anti-KS	Anti-Ku
o Anti-Zo	Anti-U1RNP
o Anti-YRS	Anti-cN-1A
Anti-Mi-2	7 3.10 = 2.1
Anti-SRP	
• Anti-TIF1-γ	
Anti-NXP-2	
Anti-MDA5	
Anti-SAE	
Anti-HMGCR	
Anti-FHL1	

Comorbilidad:

- Enfermedad cardiovascular: enfermedad arterial o tromboembólica venosa o pulmonar, cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral o hipertensión pulmonar.
- Hipertensión arterial (HTA).
- Diabetes mellitus (DM).
- Dislipemia.
- Tabaquismo: actual, exfumador, no fumador.
- Infecciones graves: definidas por la necesidad de hospitalización o causantes de fallecimiento.
- Neoplasias malignas.
- Asociación con otras enfermedades autoinmunes (Anexo II): LES, esclerosis sitémica, AR, EMTC
 y Síndrome de Sjögren.

Exitus

Fecha del fallecimiento.

 Causas (infección, cáncer, EPOD, evento cardiovascular, actividad de la enfermedad, eventos adversos por el tratamiento y otras).

Hospitalización:

- Fecha de hospitalización:
- Causa de hospitalización (por actividad de la enfermedad, infección, comorbilidades, no relacionado con la MII ni comorbilidades y otras).

• Tratamientos utilizados:

- Corticoides, antipalúdicos, inmunosupresores sintéticos, inmunosupresores biológicos, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis (fecha de inicio, fecha de finalización y causa de suspensión).
- Estatinas: fecha inicio y fecha finalización.

5.4. Grado de afectación de la enfermedad

El grado de actividad, daño, discapacidad, calidad de vida o mejoría de la enfermedad se medirá mediante diversos índices validados, de modo que sea posible realizar con posterioridad análisis comparativos con otros estudios. Algunos de estos cuestionarios son autoadministrados y deberán ser completados por el paciente, mientras que otros podrán ser calculados mediante la información recogida en la historia clínica y la obtenida específicamente para este estudio. Se recomiendan la realización de las siguientes enzimas musculares para evaluar la actividad de la enfermedad: creatinin kinasa, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotrasferasa, alanina aminotrasferasa y aldolasa.

5.4.1. Evaluación de la actividad

5.4.1.1. Valoración de la actividad global por el médico

Esta herramienta mide la evaluación por parte del médico de la actividad global de la enfermedad con una medida de 10 cm en escala visual analógica y una escala Likert de 5 puntos.

VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL MÉDICO³⁶

La actividad se define como patología o fisiología potencialmente reversible resultante de la miositis. Los hallazgos clínicos conocidos o sospechosos de ser debidos a otros procesos no deben ser considerados en esta evaluación. La evaluación global de la actividad de la enfermedad se debe juzgar a partir de toda la información disponible hoy, incluyendo el aspecto del paciente, historia clínica, examen físico, pruebas diagnósticas de laboratorio y el tratamiento médico resultante.

Por favor clasifique su evaluación global (total) de la actividad de la enfermedad dibujando una marca vertical en los 10 cm, línea de abajo según la siguiente escala: extremo izquierdo de la línea = no hay evidencia de actividad de la enfermedad, punto medio de la línea = actividad moderada de la enfermedad y extremo derecho de la línea = actividad extremadamente activa o grave de la enfermedad.

Sin evidencia de actividad Actividad de la enfermedad extremadamente activa o grave

También clasificar la actividad global de la enfermedad en una escala de Likert de 5 puntos:
0 = ninguno
1 = actividad leve
2 = actividad moderada
3 = actividad grave
4 = actividad extremadamente grave

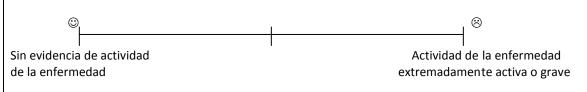
5.4.1.2. Valoración de la actividad global por el paciente o los padres

Esta herramienta mide la evaluación por el paciente, o por los padres si el paciente es menor, de la actividad global de la enfermedad utilizando una medida de 10 cm en escala visual analógica.

VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL PACIENTE O LOS PADRES³⁶

Su miositis es el resultado de los efectos combinados de muchos procesos de la enfermedad. Uno de ellos es la actividad de la enfermedad, que es una inflamación activa de los músculos, piel, articulaciones, intestino, corazón, pulmones u otras partes de su cuerpo o el cuerpo de su hijo, pudiendo mejorar cuando se trata con medicamentos.

1. Teniendo en cuenta todas las formas en que la miositis le afecta a usted /hijo/a, por favor calcule la actividad general de su enfermedad/ de la enfermedad de su hijo/a en el día de hoy colocando una marca en la línea de abajo.



5.4.1.3. Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT)

El MDAAT (ver Anexo 3) es una herramienta desarrollada por los miembros de IMACS que evalúa la actividad de la enfermedad a nivel extramuscular y muscular en pacientes con DM juvenil, PM y MCI. Incluye la Myositis Disease Activity Assessment (MYOACT) en una escala visual analógica (EVA), la valoración de actividad de la enfermedad por el médico en EVA de 10 cm, la valoración global de la actividad extramuscular por el médico en EVA de 10 cm, valoración de la actividad muscular por el médico en EVA de 10 cm, valoración global de la actividad (muscular y extramuscular) por el médico en EVA de 10 cm, y el Myositis Intention to Treat Activities Index (MITAX). El MYOACT consiste en una EVA de 10 cm por cada órgano/sistema, puntuando finalmente la gravedad conjunta de los 6 órganos/sistemas evaluados (constitucional, cutáneo, esquelético, gastrointestinal, pulmonar y cardíaco). En este proyecto, incluiremos todos los componentes de la herramienta MDAAT excepto el MITAX que está diseñado para realizar en el contexto de ensayos clínicos.

5.4.2. Evaluación de la fuerza muscular

5.4.2.1. Manual Muscle Testing sobre 8 grupos musculares (MMT-8)

Esta herramienta evalúa la fuerza muscular mediante la prueba muscular manual abreviada de 8 grupos musculares. Se propone una escala de 0 a 10 puntos para valorar la fuerza de forma bilateral de músculos a nivel proximal (deltoides, bíceps, glúteo máximo, glúteo medio y cuádriceps), distal (extensores del carpo y dorsi-flexores del tobillo) y axial (flexores del cuello). La puntuación es de 0-80. Esta prueba muscular abreviada se realiza de forma similar a la prueba muscular manual de 24 grupos musculares. Se utiliza para medir la fuerza muscular como parte del examen físico, y no se necesita equipo adicional. Se realiza midiendo la fuerza contra la resistencia del explorador o rangos variables de movimiento en la posición eliminada por gravedad en 8 grupos musculares unilaterales (proximal, distal y axial) y se les otorga una puntuación en una escala de Kendall de 0 a 10. Un grupo muscular graduado de 0-3 en la escala de Kendall indica debilidad severa, grado 4-6 indica debilidad moderada, grado 7-9 indica debilidad leve y grado 10 indica ausencia de debilidad detectable. El MMT8 se realiza en 5 minutos. MMT no se puede utilizar para evaluar a niños de < 5 años por la posible falta de cooperación. Al igual que otras medidas de fuerza y función, el MMT no discrimina entre actividad y daño muscular.

5.4.3. Evaluación de la capacidad funcional

Estas son herramientas que evalúan la función física. El índice de discapacidad de Health Assessment Questionnaire (HAQ) debe ser usado para adultos y el HAQ infantil (CHAQ) en niños.

5.4.3.1. HAQ

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) ³⁶									
Por favor, señale la respuesta que mejor describe sus habilidades habituales en la semana pasada:									
Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de	Sin dificultad 0	Con alguna dificultad 1	Con mucha dificultad 2	Incapaz de hacerlo 3					
VESTIRSE Y ASEARSE -vestirse sólo, incluyendo abrocharse los Botones y atarse los cordones de los zapatos?									
-enjabonarse la cabeza?									
LEVANTARSE									
-levantarse de una silla sin brazos?									
-acostarse y levantarse de la cama?									
COMER									
-cortar un filete de carne?									
-abrir un cartón de leche nuevo?									

-servirse la bebida?									
CAMINAR									
-caminar fuera de casa por terreno llano	? 🗆								
- subir cinco escalones?									
Por favor, señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente para alguna de estas actividades:									
☐ Bastón [Dispositivos utilizados para vestirse (gancho de botón, tirador de cremallera, calzador, etc.)							
Andador[Utensilios	o dispositivos espe	eciales						
☐ Muletas [Sillas espe	ciales o dispositivo	s para caminar						
Silla de ruedas	Otros (esp	ecificar:)					
Por favor, señale para qué actividades necesita habitualmente la AYUDA DE OTRA PERSONA:									
☐ Vestirse y asearse		omer							
☐ Levantarse		aminar							
Por favor, señale la respuesta que mejo	r describe sus	habilidades habitu	uales en la semana p	asada:					
Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de	Sin dificulta	Con alguna d 0 dificultad		Incapaz de 2 hacerlo 3					
HIGIENE -lavarse y secarse todo el cuerpo?									
-ducharse?									
-sentarse y levantarse del retrete?									
ALCANZAR -coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?									
-agacharse y recoger ropa del suelo?									
PRENSIÓN -abrir la puerta de un coche?									
-abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?									

- abrir y cerrar los grifos?						
OTRAS ACTIVIDADES -hacer los recados y las compras?	П					
	П	П	П			
-entrar y salir de un coche?	_	Ш		_		
-hacer tareas como pasar la aspiradora o trabajar en el jardín?						
Por favor, señale si utiliza alguno de esto	os utensilios habitua	Ilmente para cual	quier actividad:			
Action to although a second section to		Dawn and sid up	l- l- °			
☐ Asiento alto para el retrete		Barra especial par	ra la banera			
Asiento especial para el baño		Aparato de mang	o largo para alcanzar			
Abridor (para tarros previament	e abiertos)	Aparato de mang	go largo en el baño			
		Otros (especificar)		
Por favor, señale para qué actividades n	ecesita habitualmer	nte la AYUDA DE (OTRA PERSONA:			
☐ Higiene ☐	Abrir y cerrar cos	sas (prensión)				
☐ Alcanzar ☐	Recados y tareas					
También estamos interesados en saber s	i usted tiene dolor o	no debido a su en	fermedad.			
¿Cuánto dolor ha tenido debido a su enf	ermedad en la ÚLTI	MA SEMANA?:				
COLOCAR UNA MARCA VERTICA	L EN LA LÍNEA PARA	INDICAR LA GRA	VEDAD DEL DOLOR			
SIN DOLOR DOLOR						
0				100		

5.4.3.2. CHAQ

CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (cHAQ) 36

En esta sección estamos interesados en saber cómo la enfermedad de su hijo/a afecta a su capacidad funcional en la vida diaria. Por favor, siéntase libre de añadir cualquier comentario en el reverso de esta página. En las

siguientes preguntas, marque la respuesta que mejor describa las actividades habituales de su hijo/a (promedio durante un día entero) EN LA SEMANA PASADA. SÓLO TENGA EN CUENTA LAS DIFICULTADES O LIMITACIONES QUE SE DEBEN A LA ENFERMEDAD. Si no se espera que la mayoría de los niños a la edad de su hijo/a realice una actividad determinada, marque "No aplicable". Por ejemplo, si su hijo/a tiene dificultad en hacer cierta actividad o no puede hacerlo porque es demasiado joven, pero NO porque está LIMITADO POR LA ENFERMEDAD, marque "No es aplicable". Por favor, señale la respuesta que mejor describe sus habilidades habituales en la semana pasada: Durante la última semana, ¿ha sido Con alguna Con mucha No Sin Incapaz de dificultad 0 dificultad 1 dificultad 2 hacerlo 3 aplicable su hijo/a capaz de.. **VESTIRSE Y ASEARSE** -vestirse sólo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos? П П П -enjabonarse la cabeza? П -cortarse las uñas? -quitarse los calcetines? П П **LEVANTARSE** П -levantarse de una silla sin brazos? -acostarse y levantarse de la cama? П **COMER** П -cortar un filete de carne? -abrir un cartón de leche nuevo? П П -servirse la bebida? **CAMINAR** П П -caminar fuera de casa por terreno llano? П П П - subir cinco escalones? Por favor, señale si su hijo utiliza alguno de estos utensilios habitualmente para cualquiera las estas actividades anteriores: Bastón Dispositivos utilizados para vestirse (gancho de botón, tirador de cremallera, calzador, etc.) Andador ☐ Utensilios especiales

Sillas o utensilios especiales para caminar

Muletas

	Silla de ruedas O	tros (e	especifi	car:)		
Por favor, señale cualquier categoría para la que su hijo habitualmente necesita AYUDA DE OTRA PERSONA debido a la enfermedad:									
	Vestirse y asearse		Come	er					
	Levantarse		Camir	nar					
	e la última semana, ¿ha sido capaz de	Sir dificu	n ltad 0	Con alguna dificultad 1	Con mucha dificultad 2	Incapaz de hacerlo 3	No aplicable		
HIGIEN -lavarse	E e y secarse todo el cuerpo?								
-bañars	se (entrar y salir de la bañera?								
-sentar	se y levantarse del retrete o del orinal?	•							
- cepilla	arse los dientes?								
- peinar	rse/cepillarse el pelo?								
o un lib	ZAR un objeto pesado como un gran juego ro colocado en una estantería cima de su cabeza?								
-agacha	arse y recoger ropa del suelo?								
-poners	se un suéter por la cabeza?								
_	l cuello para mirar hacia atrás cima del hombro?								
PRENSI -escribi	ÓN r o garabatear con bolígrafo o lápiz	[
-abrir la	a puerta de un coche?	[
	arros cerrados que ya antes sido abiertos?								
- abrir y	cerrar los grifos?								
- abrir ι	una puerta girando el pomo de la puert	:a? [
	ACTIVIDADES os recados y las compras?								
-entrar	y salir de un coche?								

-hacer tareas como pasar la aspiradora o trabajar en el jardín?								
-montar en bicicleta o triciclo?								
-hacer las tareas domésticas (por ejempl Lavar los platos, sacar la basura, aspirar, hacer la cama, limpiar la habitación)?	o,							
Por favor, señale si su hijo utiliza alguno de estos utensilios habitualmente para cualquiera las estas actividades anteriores:								
Asiento alto para el retrete		Barra especia	l para la bañera					
Asiento especial para el baño		Aparato de m	ango largo para	alcanzar				
Abridor (para tarros previamen	te abiertos)	Aparato de m	ango largo en e	l baño				
Otros (especificar) Por favor, señale cualquier categoría para la que su hijo habitualmente necesita AYUDA DE OTRA PERSONA debido a la enfermedad:								
☐ Higiene [Abrir y cerrar co	osas (prensión)						
☐ Alcanzar [Recados y tarea	S						
También estamos interesados en saber s	si su hijo/a tiene dolo	or o no debido a	su enfermedad					
¿Cuánto dolor cree que su hijo/a ha ten	ido debido a su enf	ermedad en la l	ÚLTIMA SEMAN	A?:				
COLOCAR UNA MARCĄ VERTICA	L EN LA LÍNEA PARA	A INDICAR LA GI	RAVEDAD DEL D	OLOR				
SIN DOLOR			DO	LOR MÁXIMO	0			
0				10	0			
Teniendo en cuenta todas las formas en que la miositis afecta a su hijo/a, califique cómo es el estado de salud de su hijo/a en la siguiente escala colocando una marca en la línea.								
MUY BUENO MUY MALO								
0				10	0			

5.4.4. Evaluación del daño muscular

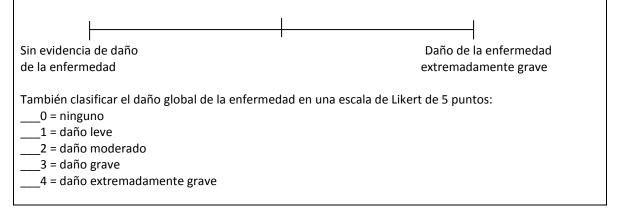
5.4.4.1. Valoración del daño global de la enfermedad por el médico

Esta herramienta mide la evaluación por parte del médico del daño global de la enfermedad en el momento de la evaluación utilizando una escala visual analógica y una escala Likert de 5 puntos.

VALORACIÓN DEL DAÑO GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL MÉDICO³⁶

El daño de la enfermedad se define como cambios persistentes en anatomía, patología, fisiología o función, como fibrosis, cicatrices o atrofia, que resultan de cualquier causa (incluyendo el tratamiento previo) desde el inicio de la miositis. Las características del daño se determinan mediante la evaluación clínica y deben estar presentes durante al menos 6 meses (o la patología que condujo a la característica debe haber estado presente durante al menos 6 meses) a pesar de la terapia inmunosupresora u otra, incluyendo ejercicio y rehabilitación. Para la evaluación global del daño de la enfermedad se debe considerar toda la información disponible hoy incluyendo el aspecto del paciente, historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio de diagnóstico y su tratamiento médico.

Por favor clasifique su evaluación global (total) del daño actual de la enfermedad dibujando una marca vertical en los 10 cm, línea de abajo según la siguiente escala: extremo izquierdo de la línea = no hay evidencia de daño de la enfermedad, punto medio de la línea = daño moderada de la enfermedad y extremo derecho de la línea = daño extremadamente activa o grave de la enfermedad.



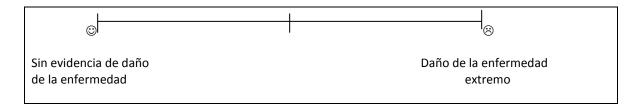
5.4.4.2. Valoración del daño global por el paciente/ padres:

Esta herramienta mide la evaluación global por el paciente, o por los padres, si el paciente es menor de edad, del daño general de la enfermedad en el momento de la evaluación usando una medida de 10 cm en escala analógica visual.

VALORACIÓN DEL DAÑO GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL PACIENTE O LOS PADRES³⁶

Otro proceso que afecta a la salud es el daño de la enfermedad, que es el efecto en su cuerpo de la actividad de la enfermedad previa y los tratamientos para la miositis. El daño de la enfermedad dura al menos seis meses (y a veces siempre) y es difícil (y a veces imposible) mejorar.

1. Teniendo en cuenta todas las formas en que la miositis le afecta a usted/ hijo/a, por favor, califique la cantidad total de daño que la miositis le ha causado a usted / hijo/a en su cuerpo colocando una marca en la línea de abajo.



5.4.4.3. Myositis Damage Index (MDI)

Esta herramienta mide el grado y gravedad del daño de todos los sistemas y órganos. Se compone de una serie de preguntas específicas de órganos relacionadas con la presencia o ausencia de un signo o síntoma o problema para medir el grado de daño, y una calificación global del daño de la enfermedad de cada sistema usando una medida de 10 cm en EVA para medir la gravedad (ver Anexo 3). En este proyecto únicamente evaluaremos la gravedad de daño.

5.4.5. Calidad de vida

Se utilizará el cuestionario SF 12 de calidad de vida.

5.4.6. Protocolo

Casos incidentes:

- Basal: EMG, biopsia muscular, ecocardiograma, ECG, pruebas de función respiratoria (espirometría, pletismografía y difusión), analítica (ferritina, PCR, VSG, bioquímica con determinación de función hepática, LDH, CPK, y panel inmunológico), Rx tórax, TACAR si sospecha de EPID, evaluación de la actividad muscular (MMT-8), actividad global de la miositis (MDAAT sin MITAX), HAQ, índice de daño de miositis (MDI), SF12 y valoración de la actividad y daño por el médico y el paciente.
- 12 meses: pruebas de función respiratoria (espirometría, pletismografía y difusión), TACAR si sospecha de EPID o EPID, ecocardiograma-cateterismo si sospecha de hipertensión arterial pulmonar, analítica (bioquímica con determinación de función hepática, LDH, CPK, y panel inmunológico (si no realizado previamente)), evaluación de la actividad muscular (MMT-8), actividad global de la miositis (MDAAT sin MITAX), HAQ, índice de daño de miositis (MDI), SF12 y valoración de la actividad y daño por el médico y el paciente.
- 24 meses: pruebas de función respiratoria (espirometría, pletismografía y difusión), TACAR si sospecha de EPID o EPID, ecocardiograma-cateterismo si sospecha de hipertensión arterial pulmonar, analítica (bioquímica con determinación de función hepática, LDH, CPK, y panel inmunológico (si no realizado previamente)), evaluación de la actividad muscular (MMT-8), actividad global de la miositis (MDAAT sin MITAX), HAQ, índice de daño de miositis (MDI), SF12 y valoración de la actividad y daño por el médico y el paciente.

Casos prevalentes

 Basal: pruebas de función respiratoria (espirometría, pletismografía y difusión), TACAR si sospecha de EPID o EPID, ecocardiograma-cateterismo si sospecha de hipertensión arterial pulmonar, analítica (PCR, VSG, bioquímica con determinación de función hepática, LDH, CPK, y panel inmunológico (si no realizado previamente)), evaluación de la actividad muscular (MMT-

- 8), actividad global de la miositis (MDAAT sin MITAX), HAQ, índice de daño de miositis (MDI), SF12 y valoración de la actividad y daño por el médico y el paciente.
- 12 meses: pruebas de función respiratoria (espirometría, pletismografía y difusión), TACAR si sospecha de EPID o EPID, ecocardiograma-cateterismo si sospecha de hipertensión arterial pulmonar, analítica (bioquímica con determinación de función hepática, LDH, CPK, y panel inmunológico (si no realizado previamente), evaluación de la actividad muscular (MMT-8), actividad global de la miositis (MDAAT sin MITAX), HAQ, índice de daño de miositis (MDI), SF12 y valoración de la actividad y daño por el médico y el paciente.
- 24 meses: pruebas de función respiratoria (espirometría, pletismografía y difusión), TACAR si sospecha de EPID o EPID, ecocardiograma-cateterismo si sospecha de hipertensión arterial pulmonar, analítica (bioquímica con determinación de función hepática, LDH, CPK, y panel inmunológico (si no realizado previamente), evaluación de la actividad muscular (MMT-8), actividad global de la miositis (MDAAT sin MITAX), HAQ, índice de daño de miositis (MDI), SF12 y valoración de la actividad y daño por el médico y el paciente.

6. Control de calidad

Se abordará mediante distintas estrategias. En primer lugar, se llevará a cabo una estandarización de los procedimientos. En segundo lugar, se realizará un estudio piloto para probar los CRDs así como los diversos materiales del estudio. Por último, se hará un seguimiento de la calidad de la recogida de los datos por parte de cada responsable en cada centro. Con el fin de homogeneizar y optimizar la calidad de los datos, se realizará un programa de formación y consenso de las distintas escalas de evaluación que se usaran en el registro mediante:

- Reunión inicial de investigadores para explicar todos los procedimientos, objetivos y mediciones a realizar.
- Redacción de un manual del investigador, que incluirá:
 - Explicación de todos los procedimientos.
 - Características de cada índice con instrucciones detalladas sobre su uso adecuado.
 - o Glosarios con definiciones precisas de cada variable.
 - o Instrucciones sobre el manejo de la base de datos.
- Todos los investigadores del registro firmarán el documento de compromiso garantizando que los datos introducidos son fidedignos y responden a la información existente en la historia clínica. Si se sospechara que el cumplimiento del investigador no es el óptimo, se adoptarán medidas para evaluar la situación, identificar el problema e implementar un plan de acción específico para corregir la situación.

7. Consideraciones estadísticas

7.1. Tamaño muestral

No se ha realizado estimación del tamaño muestral, ya que se incluirán en el estudio todos los pacientes de cada centro con objeto de realizar un registro completo de los pacientes estudiados en los centros participantes que cumplan los criterios de inclusión. Se estima, en base a una encuesta previa, que el número total de pacientes estará en torno a 400, un número por tanto suficiente para el objetivo principal

de esta fase. Además, se realizará un muestreo aleatorio de todos los pacientes de cada centro para calcular la fiabilidad de las distintas manifestaciones en la recogida retrospectiva de datos.

7.2. Plan de análisis

Con el fin de evaluar la validez externa del registro se calcularán su grado de representatividad como el porcentaje de pacientes identificados en las bases de datos administrativas o clínicas que han sido incluidos en el registro y que deberá ser de al menos el 80%. Además, se analizará la tasa de exhaustividad o proporción de cumplimentación de las variables de interés, tanto global como por centros. Para todos los análisis estadísticos se prefijará un nivel α =0.05. Se realizará un análisis por centro para ver si existen diferencias importantes, en cuyo caso, cualquier estimación se ajustará al muestreo por centros.

Se estimarán tasas de prevalencia por 100 pacientes de las distintas manifestaciones clínicas, presencia de anticuerpos, comorbilidades y asociación a enfermedades reumáticas autoinmunes a nivel basal, y de incidencia por 100 pacientes-año para la aparición de nuevas comorbilidades y otros eventos de interés durante el curso de la enfermedad, en ambos casos con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El efecto de los posibles factores determinantes sobre la progresión de la morbilidad, la actividad de la enfermedad, el daño acumulado, la discapacidad, la mortalidad, el número de ingresos y el deterioro de la calidad de vida se analizará a través de análisis de regresión logística bivariante y multivariante.

Análisis secundarios

Para acceder a los datos globales del registro, se deberá presentar un proyecto de explotación de los datos, en forma de memoria breve, que deberá ser aprobado por los investigadores principales y el comité científico. El comité velará por el cumplimiento de la normativa del registro, incluyendo la previsión de autorías en caso de publicación, evitando duplicidades.

También se contempla la posibilidad de llevar a cabo proyectos para los que se soliciten nuevos datos a los centros que deseen participar, además de los ya contenidos en el registro, que se regirán por las mismas normas previamente expuestas.

8. Factibilidad y limitaciones

La factibilidad del registro de MII se fundamenta en la amplia y acreditada experiencia de los investigadores principales e investigadores colaboradores y en las previsiones de inclusión de pacientes (alrededor de 400). La estimación de este número de pacientes se ha realizado tras encuesta online previa con evaluación de posibles pérdidas. Además, este número de casos permitiría tener tamaños muéstrales adecuados para responder a múltiples preguntas de investigación.

El estudio es susceptible de presentar sesgos de selección fundamentalmente relacionados con el método de elección de centros. Es posible, por ejemplo, que los enfermos de los centros interesados en participar sean más graves o estén mejor estudiados. Sin embargo, este sesgo se ve limitado por el hecho de que el presente estudio está abierto también a centros de especialidades en los que existan consultas de Reumatología, donde previsiblemente habrá casos más benignos, así como por el hecho de que las MII son enfermedades de larga evolución y con una elevada morbilidad, lo cual hace probable que la mayor parte de los casos sean derivados a centros terciarios en algún momento durante la evolución de la enfermedad.

Por otra parte, el diseño retrospectivo de los casos prevalentes presentes en el estudio impide el control sobre la calidad de los datos, facilita la aparición de errores de medición y la disponibilidad de información sobre importantes variables de confusión. Dado que se trata de un grupo de enfermedades con una baja incidencia, no sería posible el diseño de un estudio prospectivo sólo de casos incidentes para evitar este sesgo. Además, la inclusión de pacientes en el estudio se iniciará en 2018, y se incluirán pacientes con MII en seguimiento activo en consultas de Reumatología, lo cual incluye pacientes diagnosticados en este periodo, así como aquellos diagnosticados antes de 2018. Por tanto, es posible que hayamos seleccionado inadvertidamente aquellos casos con mejor pronóstico, y que pacientes con enfermedades más graves hubieran fallecido antes de 2018, introduciendo así un sesgo de supervivencia.

9. Fidelización

Se informará periódicamente a los participantes de la marcha del registro y la consecución de los diferentes avances en el desarrollo del estudio. La diseminación precoz de resultados, también contribuirá a fidelizar a los diferentes investigadores.

9.1. Informes periódicos

El comité científico se compromete a presentar periódicamente, resultados preliminares descriptivos, a disposición de los integrantes del grupo y los miembros de la SER que lo soliciten. El propio sistema generará análisis descriptivos básicos sobre los datos mínimos esenciales. Cada centro participante tendrá acceso ilimitado a sus propios datos y a los análisis descriptivos globales de la cohorte.

9.2. Estrategias de fidelización

Los investigadores recibirán información sobre la marcha del registro y la consecución de los diferentes objetivos de forma periódica. La política de llevar a cabo subproyectos, con diferentes responsables facilitara el desarrollo de los objetivos secundarios del registro. La diseminación precoz de resultados, con una distribución equitativa de las autorías, con la presentación de los trabajos en los diferentes congresos, además del envío de artículos a revistas científicas, también contribuirá a fidelizar a los diferentes investigadores colaboradores del registro.

10. Investigadores y funciones

10.1. Investigadores principales

Responsables del diseño y elaboración del protocolo, cuaderno de códigos y materiales necesarios para el desarrollo del estudio bajo la supervisión de la Unidad de Investigación de la SER. Asimismo, establecimiento del plan de trabajo y del comité científico del proyecto, difusión del estudio y búsqueda de financiación.

Laura Nuño Nuño

Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Correo electrónico: laura.nuno@salud.madrid.org.

Tatiana Cobo Ibáñez

Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

Correo electrónico: mtcoboiba@yahoo.es.

10.2. Comité científico

Responsables de apoyar y ayudar a los investigadores principales en el diseño y difusión del registro. Se ha realizado una preselección de los participantes en el comité científico.

- Iván Castellví Barranco. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)
- Fredeswinda Romero Bueno. Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
- Ernesto Trallero Araguás. Hospital Vall d'Hebrón (Madrid)

10.3. Coordinación

Las investigadoras principales del estudio serán responsables de las labores de coordinación relacionadas con el estudio, incluyendo el contacto con los investigadores participantes y la elaboración de los informes del estudio.

La Unidad de Investigación de la SER, y quien en ella se designe específicamente, apoyará a las investigadoras en la revisión de materiales y asesoría para el correcto desarrollo del proyecto. Además, el personal de la Unidad de Investigación se ocupará del análisis estadístico.

Por otra parte, la Unidad de Gestión Operativa de la SER se responsabilizará de los contratos con los centros y de la gestión económica del proyecto.

11. Centros participantes

Se ha realizado una preselección de los 33 centros siguientes, aunque finalmente en el estudio participarán 33 centros.

ANDALUCÍA

- Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla)
- Complejo Hospitalario de Jaén
- Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

CASTILLA-LEON

Hospital Clínico Universitario de Salamanca

CATALUÑA

- Hospital Universitario Germans Trials i Pujol (Barcelona)
- Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

- Hospital General de Granollers (Barcelona)
- Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona)
- Hospital del Mar (Barcelona)
- Hospital de Vall d'Hebron (Barcelona)

ISLAS CANARIAS

- Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín
- Hospital Universitario de Canarias

ISLAS BALEARES

Hospital Son LLàtzer

EXTREMADURA

CHU de Badajoz, Hospital Infanta Cristina

COMUNIDAD DE MADRID

- Hospital Universitario Doce de Octubre
- Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón
- Hospital Universitario Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes)
- Hospital Universitario La Paz
- Hospital Universitario La Princesa
- Hospital Universitario HM Sanchinarro
- Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda).
- Hospital Universitario Ramón y Cajal
- Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares)

MURCIA

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

COMUNIDAD VALENCIANA

- Hospital General Universitario de Alicante
- Hospital General Universitario de Elda
- Hospital Clínico Universitario de Valencia

GALICIA

- Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
- Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
- Complejo Hospital Universitario de Santiago de Compostela

PAIS VASCO

- Hospital Universitario Basurto (Bilbao)
- Hospital Universitario de Donostia

12. Difusión de resultados y criterios de autoría

Se desarrollarán los criterios de difusión de la información y resultados procedentes del registro, elaborando informes descriptivos con los que se redactarán comunicaciones a los diferentes foros de la especialidad y publicaciones si procediese.

Estos informes se colgarán en la web del proyecto.

Toda comunicación, ponencia o publicación que use los datos del registro deberá mencionar expresamente a la SER y al registro.

La política de autorías se regirá por las normas generales de la SER, aplicadas ya con éxito en otros registros. Concretamente:

- 1. Todos los autores del trabajo se comprometen a la lectura del artículo y a la revisión crítica del borrador final en un plazo máximo de 15 días.
- 2. El primer autor de la publicación se compromete a:
 - a. Coordinarse con los técnicos de la unidad de investigación para establecer la metodología adecuada.
 - b. Redactar y preparar el manuscrito.
 - c. Enviar la versión final a todos los autores antes que a la revista.
 - d. Enviar la versión final del manuscrito a la revista elegida.
 - e. Mantener informado a los autores y responsables de la unidad de investigación de la SER durante todo el proceso editorial.
 - f. El autor de correspondencia será preferentemente el primer autor o quien él designe.
- 3. El segundo autor corresponderá al miembro de la Unidad de Investigación que se haya significado de forma más activa en el artículo. Es responsabilidad de la SER:
 - a. Ofrecer soporte técnico: metodológico y estadístico durante el desarrollo del trabajo.
 - b. Coordinar, impulsar y garantizar la consecución de los compromisos de publicación hasta completar el trabajo.
 - d. Gestionar los aspectos relacionados con la autoría, normas y con los investigadores participantes en el proyecto.
- 4. El tercer a quinto autor serán los colaboradores propuestos por el primer autor y deben comprometerse a participar en el análisis, interpretación y lectura crítica del trabajo.
- 5. Los siguientes autores, hasta un máximo de veinte (en el anexo de autorías figurarán todos los investigadores que hayan participado), serán elegidos entre los investigadores participantes en el estudio. Aquí se podrán incluir también a los miembros de la Unidad de Investigación (estadístico, monitor, documentalista...) que el IP considere que ha participado de forma relevante en el proyecto. Los criterios que se sugieren para elegir a los investigadores para ser incluidos en las autorías son:
 - i. Participación activa en el reclutamiento de pacientes y en la recogida y registro de información en el estudio (número de pacientes registrados en el último año).
 - ii. Calidad de los datos registrados determinada en función del porcentaje de incidencias detectadas en la monitorización.
 - iii. Contar con experiencia clínica e interés científico en la línea de investigación en la que se enmarca el estudio.
 - a. El orden de estos autores vendrá determinado por las condiciones anteriormente expuestas.
 - b. Se establecerá un turno rotatorio en las siguientes publicaciones con el objetivo que todos los investigadores figures en las autorías, en al menos uno de los trabajos que se generen.

- c. En cualquier caso, la autoría final de estos investigadores quedará a expensas del cumplimiento del punto 1 de las normas de autoría.
- 6. El último puesto en la publicación corresponderá al Investigador Principal (IP) del proyecto. El IP será también responsable de la evaluación de la hipótesis del trabajo, la supervisión del trabajo, así como la revisión crítica del borrador final del manuscrito.
- 7. Otros investigadores participantes en el proyecto, pero que no hayan contribuido directamente a la publicación, serán incluidos en un anexo normalizado como miembros del Grupo del proyecto.
- 8. Aquellos colaboradores, investigadores o cualquier otra persona que haya participado en alguna etapa del proyecto figurarán en un documento anexo a la publicación.
- 9. El nombre del grupo del proyecto, así como la afiliación estarán normalizados y serán revisados antes de su envío a publicación.
- 10. En este proyecto hay dos investigadoras principales, por lo que en aquellas publicaciones en las que ninguna de las investigadoras principales sean primer autor, una de las dos será el último autor y la otra irá como segundo o tercer autor.

13. ANEXOS

ANEXO I: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE SUBTIPOS DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS DE ORIGEN AUTOINMUNE

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS DE BOHAN Y PETER 1975⁵⁴

Ítems			
Debilidad muscular	Afectación en la mayoría de los casos de cintura escapular y pelviana. En casos		
simétrica y proximal	agudos o de larga evolución puede existir también debilidad distal.		
Elevación sérica de	Marcadores de lesión muscular: CPK, LDH, GOT, GPT o aldolasa.		
enzimas musculares			
Alteraciones	 Aumento de la actividad de inserción, con presencia de actividad en reposo, 		
electromiográficas	manifestada por fibrilaciones y ondas agudas positivas (diente de sierra)		
compatibles	Potenciales de unidad motora de características miopáticas con disminución de		
	la amplitud y duración y aumento de la polifásica		
	 Descargas peculiares repetitivas de alta frecuencia (pseudomiotónicas). 		
Biopsia muscular	Presencia de fibras degeneradas y necróticas, junto a un infiltrado inflamatorio		
compatible	formado por linfocitos y macrófagos con algunas células plasmáticas y,		
	ocasionalmente, PMN en fases iniciales. El infiltrado se localiza perivascular y		
	perifascicular.		
Lesiones cutáneas	 Erupción eritematosa de color rojo violáceo, moteada o difusa, localizada en 		
típicas	párpados superiores (eritema heliotropo), mejillas, puente de la nariz, zona		
	superior del tórax y proximal de los brazos.		
	 Pápulas de Gottron: pápulas o placas eritematosas violáceas que aparecen 		
	sobre prominencias óseas, especialmente sobre articulaciones MCFs, IFPs, y		
	IFDs, pero también sobre los codos, rodillas o maléolos.		
Polimiositis:	<u>Dermatomiositis</u> (el criterio 5 siempre presente):		
- Definida: 4 criterios	- Definida: 3 criterios		
- Probable: 3 criterios	- Probable: 2 criterios		
- Posible: 2 criterios	- Posible: 1 criterio.		

Se requiere la exclusión de enfermedad neurológica central o periférica, infecciones del músculo, intesta de fármacos o tóxicos, enfermedades musculares metabólicas, rabdomiólisis de causa conocida, enfermedades endocrinas, historia familiar demostrativa de distrofia muscular y la presencia de granulomas sarcoideos en la biopsia.

CRITERIOS 2017 EULAR/ACR DE CLASIFICACIÓN DE MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA DEL ADULTO Y JUVENIL Y OTROS SUBGRUPOS⁵⁶

Variable	Puntuación sin biopsia	Puntuación con biopsia	Definición
	muscular	muscular	
Edad de debut ≥18 años y <40 años.	1,3	1,5	Edad al inicio del primer síntoma relacionado con la enfermedad ≥18 años y <40 años.
≥40 años.	2,1	2,2	Edad al inicio del primer síntoma relacionado con la enfermedad ≥40 años.
Debilidad muscular Debilidad simétrica objetiva, generalmente progresiva, de las extremidades superiores proximales.	0,7	0,7	Debilidad de las extremidades superiores proximales tal como se define mediante prueba muscular manual u otra prueba de fuerza objetiva, que está presente en ambos lados y generalmente es progresiva a lo largo del tiempo.
Debilidad simétrica objetiva, generalmente progresiva, de las extremidades inferiores proximales.	0,8	0,5	Debilidad de las extremidades inferiores proximales tal como se define mediante pruebas musculares manuales u otras pruebas de fuerza objetiva, que está presente en ambos lados y generalmente es progresiva a lo largo del tiempo.
La musculatura flexora del cuello es relativamente más débil que la extensora del cuello.	1,9	1,6	Los grados musculares para los flexores del cuello son relativamente más bajos que los extensores del cuello, tal como se define mediante pruebas musculares manuales u otras pruebas objetivas de la fuerza.
En las extremidades inferiores, los músculos proximales son relativamente más débiles que los músculos distales.	0,9	1,2	Los grados musculares para los músculos proximales en las extremidades inferiores son relativamente más bajos que los músculos distales en las piernas, tal como se define en las pruebas musculares manuales u otras pruebas de fuerza objetiva.
Manifestaciones cutáneas Rash en heliotropo.	3,1	3,2	Manchas de color morado, lila o eritematosas sobre los párpados o con distribución periorbitaria, a menudo asociados con edema periorbitario.
Pápulas de Gottron.	2,1	2,7	Pápulas eritematosas a violáceas sobre las superficies extensoras de las articulaciones, que a veces son escamosas. Puede aparecer sobre las articulaciones de los dedos, los codos, las rodillas, los maléolos y los dedos de

			los pies.
Signo de Gottron.	3,3	3,7	Máculas eritematosas a violáceas sobre las superficies extensoras de las articulaciones, que no son palpables.
Otras manifestaciones			, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
clínicas	0,7	0,6	Dificultad para tragar o evidencia
Disfagia o dismotilidad			objetiva de motilidad anormal del
esofágica.			esófago.
Pruebas de laboratorio			
Anticuerpo anti-Jo-1 (anti-histidil-tRNA	3,9	3,8	Prueba de autoanticuerpos en suero realizada con prueba estandarizada y
sintetasa) positivo.			validada, que muestra un resultado positivo.
Niveles séricos elevados	1,3	1,4	Los valores de laboratorio más
de creatinin-quinasa (CK)			anormales durante la evolución de la
* o lactato			enfermedad (nivel absoluto más
deshidrogenasa (LDH) * o			elevado de enzimas) por encima del
aspartato			límite superior de la normalidad.
aminotransferasa			
(ASAT/AST/SGOT) * o			
alanina aminotransferasa (ALAT/ALT/SGPT) *.			
Biopsia muscular con rasgos			
o características de:			
Infiltración endomisial	-	1,7	La biopsia muscular muestra células
de células			mononucleares endomisiales contiguo
mononucleares que			al sarcolema de fibras musculares no
rodean, pero no invaden,			necróticas sanas, sin una clara invasión
miofibras.			de las fibras musculares.
Infiltración perimisial y/o	-	1,2	Las células mononucleares se localizan
perivascular de células			en el perimisio y/o se localizan
mononucleares.			alrededor de los vasos sanguíneos (en vasos perimisiales o endomisiales).
Atrofia perifascicular.	-	1,9	La biopsia muscular muestra varias filas
·		·	de fibras musculares, que son más
			pequeñas en la región perifascicular
			que las fibras más céntricas.
Vacuolas ribeteadas.	-	3,1	Las vacuolas ribeteadas son azuladas
			por tinción con H&E y rojizas por
			tinción modificada de tricrómico de
		<u> </u>	Gomori.

- **MII posible:** Puntuación ≥5,3 <5,5 (sin biopsia); ≥6,5 <6,7 (con biopsia) (≥50% <55%)
- **MII probable:** Puntuación ≥5,5 <7,5 (sin biopsia); ≥6,7- <8,7 (con biopsia) (≥55%-<90%)
- MII definido: Puntuación ≥ 7,5 (sin biopsia); ≥ 8,7 (con biopsia) (≥90% probabilidad)

El mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad se encontró para un score entre \geq 5,5 y \leq 5,7 (\geq 7,7 y \leq 7,6 con biopsia disponible)

^{*} Niveles séricos por encima del límite superior de la normalidad.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIOSITIS NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA, propuesto por el Grupo de Estudio Muscular en 2004 (Hoogendijk et al.)³⁶

Items	Subítems
 Debilidad muscular severa, inicio subagudo o agudo Afectación proximal>distal, musculatura flexora cuello>extensora 	
Elevación importante de CK	
Biopsia muscular	 necrosis y degeneración de células musculares escaso/nulo infiltrado inflamatorio
Al menos 1:	 EMG: Irritabilidad muscular RMN con STIR: Incremento difuso o parcheado de señal Anticuerpos específicos de miositis

DEFINICIONES DE DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA⁶⁶

Dermatomiositis amiopática (DMA):

Un subconjunto de pacientes con DM caracterizados por manifestaciones cutáneas confirmadas por biopsia de DM clásica que ocurren durante 6 meses o más sin evidencia clínica de debilidad muscular proximal y ausencia de alteraciones en las enzimas musculares del suero. Si se realizan pruebas musculares más extensas, los resultados deben estar dentro de los límites normales.

Los criterios de exclusión para DM amiopática incluyen los siguientes:

- 1. Tratamiento inmunosupresor durante ≥2 meses consecutivos durante los primeros 6 meses posteriores a la aparición de la enfermedad de la piel (tal terapia podría prevenir el desarrollo de miositis clínicamente significativa).
- 2. El uso de fármacos en el momento del inicio de la enfermedad cutánea que se sabe son capaces de producir cambios aislados de la piel tipo DM (por ejemplo, hidroxiurea)

Dermatomiositis hipomiopática (DMH):

Pacientes con DM cutánea y sin evidencia clínica de enfermedad muscular (es decir, debilidad) durante≥ 6 meses, que durante la evaluación se encontró evidencia subclínica de miositis en el laboratorio (por ejemplo, enzimas musculares elevadas), electrofisiológicas (con patrón de miopatía en el EMG) y / o Evaluación radiológica (RM muscular). Los mismos criterios de exclusión listados para la DM amiopática se aplican aquí también.

Dermatomiositis clínicamente amiopática (DMCA):

Una designación funcional utilizada para referirse a DM amiopática (DMA) y/o pacientes con dermatomiositis hipomiopática (DMH). La designación DMCA ha sido acuñada para enfatizar el hecho de que el problema clínico predominante es la enfermedad prolongada de la piel en los pacientes afectados.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN (Griggs et al⁶⁷)

Ítems	Subítems	
Características	 Duración> 6 meses 	
clínicas	 Edad de inicio> 30 años 	
	- Debilidad proximal y distal de los brazos y las piernas y debe presentar al meno	s
	uno de los siguientes:	
	 Debilidad de los flexores de los dedos 	
	 Flexores de la muñeca> extensores 	
	 Debilidad del cuadriceps ≤ Grado 4 MRC 	
Características del	 Creatina quinasa <12x o normal 	
laboratorio	 Biopsia muscular: 	
	 Miopatía inflamatoria (con invasión parcial) 	
	 Vacuolas ribeteadas 	
	 Uno de los 2 siguientes: 	
	 Depósitos amiloides intracelulares 	
	 Tubulofilamentos de 15 a 18 nm por ME 	

Criterios diagnósticos: (i) MCI definida = todas las características de la biopsia muscular. Ninguna de las características clínicas / de laboratorio son obligatorias y (ii) MCI posible = invasión parcial sin otras características patológicas + característica y otras características de laboratorio.

MCI: miositis del cuerpo de inclusión; ME: microscopía electrónica.

ANEXO II: CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS ASOCIADAS A LA MIOPATÍA INFLAMATORIA DE ORIGEN AUTOINMUNE

CRITERIOS ACR/EULAR 2010 PARA LA CLASIFICACIÓN DE AR⁷²

Población objetivo: Pacientes que:

- 1) tienen al menos 1 articulación con sinovitis clínica definida (inflamación) *
- 2) sinovitis no explicada por otra enfermedad †

Es necesaria una puntuación de ≥ 6/10 para la clasificación de un paciente como AR definido)

		Score
A.	Afectación articular [§]	
	1) Articulación grande¶	0
	2) 2-10 grandes articulaciones	1
	3) 1-3 pequeñas articulaciones (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
	4) 4-10 pequeñas articulaciones	3
	5) >10 articulaciones (al menos 1 pequeña articulación)**	5
В.	Serología (al menos se necesita 1 test para clasificación) ††	
	 FR negativo y ACPA negativo FR bajo positivo o ACPA bajo positivo FR alto positivo o ACPA alto positivo 	0 2 3
A.	Reactantes de fase aguda (al menos se necesita 1 resultado para la clasificación) ^{‡‡} 1) PCR normal y VSG normal 2) PCR anormal y VSG anormal	0
	2) FCN anormally V3G anormal	1
D.	Duración de los síntomas [#]	
	1) <6 semanas	0
	2) ≥6 semanas	1

^{*} Los criterios están dirigidos a la clasificación de pacientes reciente inicio. Además, los pacientes con enfermedad erosiva típica de la artritis reumatoide (AR) con antecedentes compatibles con el cumplimiento previo de los criterios de 2010 deben ser clasificados como AR. Los pacientes con enfermedad de larga duración, incluyendo aquellos cuya enfermedad está inactiva (con o sin tratamiento) que, con los datos retrospectivamente disponibles, han cumplido previamente con los criterios de 2010, deben ser clasificados como RA.

§ La afectación articular se refiere a cualquier articulación inflamada o dolorosa a la exploración física, que puede ser confirmada por la evidencia de la sinovitis por imágenes. Las articulaciones interfalángicas distales, las primeras articulaciones carpometacarpianas y las primeras articulaciones metatarsofalángicas están excluidas de la evaluación. Las categorías de distribución de las articulaciones se clasifican de acuerdo con la ubicación y el número de articulaciones involucradas, con la clasificación en la categoría más alta posible en función del patrón de compromiso articular.

^{¶&}quot;Articulaciones grandes" se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

- # "Pequeñas articulaciones" se refiere a las articulaciones metacarpofalángicas, las articulaciones interfalángicas proximales, de segunda a quinta articulaciones metatarsofalángicas, las articulaciones interfalángicas del pulgar y las muñecas.
- ** En esta categoría, al menos 1 de las articulaciones involucradas debe ser una pequeña articulación; Las otras articulaciones pueden incluir cualquier combinación de grandes y pequeñas articulaciones adicionales, así como otras articulaciones no específicamente enumeradas en otra parte (por ejemplo, temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).
- †† Negativo se refiere a valores ≤ al límite superior de la normalidad (LSN); Bajo-positivo se refiere a valores de UI que son más altos que el LSN, pero ≤3 veces el LSN; Alto positivo se refiere a valores que son ≥3 veces la LSN. Cuando la información del factor reumatoide (FR) sólo está disponible como positiva o negativa, un resultado positivo debe ser calificado como poco bajo positivo para FR.
- ‡‡ Normal / anormal está determinado por los estándares de laboratorio locales.

La duración de los síntomas se refiere a la duración de los signos o síntomas de sinovitis relatado por el paciente (por ejemplo, dolor, hinchazón, sensibilidad) de las articulaciones clínicamente involucradas en el momento de la evaluación, independientemente del estado del tratamiento.

CRITERIOS DEL SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS GROUP (SLICC) PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)⁷³

a. Criterios clínicos:

1. Lupus cutáneo agudo, incluyendo:

- Eritema malar lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide).
- Lupus ampolloso .
- Necrolisis epidérmica tóxica como variante de LES.
- Eritema lúpico maculopapula.
- Eritema lúpico fotosensible.
- En ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo (lesiones policíclicas anulares y/o psoriasiformes no induradas que resuelven sin cicatriz, aunque ocasionalmente dejen despigmentación postinflamatoria o telangiectasias).

2. Lupus cutáneo crónico, incluyendo:

- Lupus discoide clásico:
 - Localizado (por encima del cuello).
 - o Generalizado (por encima y debajo del cuello).
- Lupus hipertrófico (verrucoso).
- Paniculitis lúpica (lupus profundus).
- Lupus mucoso .
- Lupus eritematoso tumidus.
- Lupus pernio (lupus chilblain).
- Superposición lupus discoide/liquen plano.

3. Úlceras orales

- Paladar:
 - Bucales
 - Lengua o úlceras nasales

En ausencia de otras causas tales como vasculitis, Behçet, infecciosas como herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comidas ácidas.

- <u>4. Alopecia no cicatrizante</u> (adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con cabello visiblemente roto)
 En ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro o alopecia androgénica.
- <u>5. Sinovitis</u> en 2 o más articulaciones, que se caracteriza por derrame o edema Dolor en 2 o más articulaciones y rigidez matutina de > 30 min.

6. Serositis

- Dolor pleurítico típico por más de un día, o derrame pleural, o roce pleural.
- Dolor pericárdico típico (dolor al recostarse que mejora al inclinarse hacia adelante) por más de 1 día, o derrame pericárdico, o roce pericárdico, o pericarditis por electrocardiografía.

En ausencia de otras causas como infección, uremia o síndrome de Dressler

<u>7. Renal:</u> cociente proteínas/creatinina en orina (o proteinuria de 24 h) equivalente > 500 mg de proteínas/24 h o cilindros hemáticos.

8. Neurológico

- Convulsiones.
- Psicosis.
- Mononeuritis múltiple.
- En ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria.
- Mielitis.
- Neuropatía craneal o periférica.
- En ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus
- Estado confusional agudo. En ausencia de otras causas como uremia, fármacos y toxicometabólicas

9. Anemia hemolítica

10. Leucopenia o linfopenia

- Leucopenia (< 1.000/μlal menos 1 vez).
 - En ausencia de otras causas como síndrome de Felty, fármacos e hipertensión portal, o
- Linfopenia (< 1.000/μl al menos 1 vez).
 - En ausencia de otras causas como esteroides, fármacos e infección.

11. Trombocitopenia (< 100.000 μl al menos 1 vez)

En ausencia de otras causas como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica

b. Criterios inmunológicos:

- 1. ANA por encima del rango de referencia del laboratorio.
- 2. Anticuerpos anti-ADN de doble cadena por encima del rango de referencia del laboratorio (o > 2 veces el rango de referencia si es por ELISA).
- 3. Anti-Sm: presencia de anticuerpos frente al antígeno nuclear Sm.
- 4. Positividad de anticuerpos antifosfolípidos determinada por alguno de los siguientes:
 - Anticoagulante lúpico.

- VDRL falso positivo.
- Anticardiolipina (IgM, IgG o IgA) título medio o alto.
- Anti-β2-glucoproteína I (IgA, IgM o IgG).
- 5. Complemento bajo: C3, C4 o CH50.
- 6. Test de Coombs directo positivo, en ausencia de anemia hemolítica.

Para hacer un diagnóstico de LES se requiere la presencia de 4 de los 17 criterios propuestos, incluyendo al menos un criterio clínico y uno inmunológico, o el diagnóstico de nefritis confirmada por biopsia compatible con LES y presencia de ANA o anti-ADN.

Los criterios son acumulativos y no requieren estar presentes de manera simultánea.

ANA: anticuerpos antinucleares; VDRL: venereal disease research laboratory.

CRITERIOS ACR/EULAR 2016 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)⁷⁴

Item	Peso/puntuación
Glándula salivar labial con sialoadenitis linfocítica focal y presencia de ≥1 foco / 4 mm2‡	3
Anti-SSA/Ro-positivo	3
Puntuación de tinción ocular ≥5 (o puntuación de Van Bijsterveld ≥4) en al menos un ojo§¶	1
Test de Schirmmer ≤5 mm /5 minutos en al menos un ojo§	1
Tasa de flujo salivar no estimulado ≤0.1 mL/min§**	1

La clasificación del síndrome de Sjögren primario (SS) se aplica a cualquier individuo que cumpla los criterios de inclusión, * no tiene ninguna de las condiciones enumeradas como criterios de exclusión, † y tiene una puntuación de ≥4 cuando los pesos de los cinco ítems de los criterios siguientes son sumados.

*Los criterios de inclusión son aplicables a cualquier paciente con al menos un síntoma de sequedad ocular u oral, definida como una respuesta positiva a al menos una de las siguientes preguntas:

- (1) ¿Has tenido diariamente, de forma persistente, sensación de ojo seco por un periodo superior a 3 meses?
- (2) ¿Tienes sensación de arenilla en los ojos de forma recurrente?
- (3) ¿Usas lagrimas artificiales más de 3 veces al día?
- (4) ¿Has tenido sensación de boca seca por un periodo superior a 3 meses?
- (5) ¿Bebe con frecuencia líquidos para ayudar a tragar alimentos secos? O en quienes se sospecha el síndrome de Sjögren (SS) por el cuestionario del Índice de Actividad de la Enfermedad SS de EULAR (al menos un dominio con un elemento positivo).

†Los criterios de exclusión contienen diagnóstico previo de cualquiera de las siguientes condiciones, las cuales excluirían el diagnóstico de SS y la participación en estudios o ensayos clínicos debido a la superposición de las características clínicas o la interferencia con los criterios de pruebas:

- (1)Antecedente de radioterapia de cabeza o de cuello
- (2) Infección activa por VHC confirmada por PCR
- (3) SIDA
- (4)Sarcoidosis
- (5)Amiloidosis
- (6)Enfermedad de injerto contra el huésped
- (7) Enfermedad relacionada con la IgG 4

‡El examen anatomo-patológico debe ser realizado por un patólogo con experiencia en el diagnóstico de sialadenitis linfocítica focal y en contar la puntuación del foco, utilizando el protocolo descrito por Daniels et al (1)

§Los pacientes que están tomando normalmente anticolinérgicos deben ser evaluados para detectar signos objetivos de hipofunción salival y sequedad ocular después de un intervalo suficiente sin estos medicamentos para que estos componentes sean una medida válida de sequedad oral y ocular.

- ¶ La puntuación de tinción ocular descrita por Whitcher et al (2). La puntuación de Van Bijsterveld descrita por Van Bijsterveld (3).
- ** Medición no estimulada del caudal total de la saliva descrita por Navazesh y Kumar (4)

Referencias: (1) Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. Arthritis Rheum 2011; 63: 2021–30. (2) Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. Am J Ophthalmol 2010; 149: 405–15. (3) Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1969;82: 10–14. (4) Navazesh M, Kumar SK, University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. J Am Dent Assoc 2008;139 (Suppl): 35S–40S.

CRITERIOS ACR/EULAR 2013 PARA LA CLASIFICACIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA⁷⁵

ltem	Subítem	Puntuación
Engrosamiento cutáneo de los	-	9
dedos de ambas manos,		
extendiéndose proximalmente a		
las articulaciones MCFs (criterio		
suficiente)		
Engrosamiento cutáneo de los	Dedos hinchados	2
dedos de las manos (solo se tiene	 Esclerodactilia (distal a las 	4
en cuenta la puntuación más alta)	articulaciones MCFs, pero	
	proximal a las IFPs)	
Lesiones en pulpejos (sólo se	 Úlceras en pulpejos 	2
tiene en cuenta la puntuación	 Cicatrices puntiformes en 	3
más alta)	pulpejos	

Telangiectasia	-	2
Alteraciones en capilaroscopia	-	2
Hipertensión arterial pulmonar	 Hipertensión arterial 	2
y/o enfermedad pulmonar	pulmonar	2
intersticial (la puntuación máxima	Enfermedad pulmonar	
es 2)	intersticial	
Fenómeno de Raynaud	-	3
Anticuerpos relacionados con la	 Anticentrómero 	3
esclerosis sistémica (la	Antitopoisomerasa I	3
puntuación máxima es 3)	Anti-ARN polimerasa III	

Estos criterios son aplicables a pacientes que se pretenda incluir en estudios de esclerosis sistémica. No son aplicables a pacientes con engrosamiento cutáneo en una localización distinta a los dedos o a pacientes en los que un síndrome esclerodermiforme explique mejor sus manifestaciones (p.ej., dermopatía esclerosante nefrogénica, morfea generalizada, fascitis eosinofílica, escleredema diabético, escleromixedema, eritromelalgia, porfiria, liquen escleroso, enfermedad del injerto contra huésped, quiroartropatía diabética). La puntuación total se determina por la suma total del peso máximo de cada categoría.

Los pacientes con una puntuación de ≥9 se clasifican como esclerosis sistémica definitiva.

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (ALARCÓN SEGOVIA)⁷⁶

Ítem	Subítem
Criterio serológico	Anti-RNP(+)>1/1600 (por hemaglutinación)
Criterios clínicos	Edema de manos
	Sinovitis
	Miositis (probada por datos de laboratorio o mediante biopsia)
	Fenómeno de Raynaud Acrosclerosis (con o sin esclerodermia proximal)

Para diagnosticar a un paciente de EMTC se requiere la presencia del criterio serológico y al menos 3 clínicos. La asociación de edema de manos, Raynaud y acrosclerosis requiere la adición de, al menos, 1 de los otros 2 criterios.

ANEXO III: MEDIDAS PARA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON MIOPATIAS INFLAMATORIAS AUTOINMUNES

DOMINIO	DEFINICIÓN	REFERENCIAS
Actividad de la enfermedad		
Actividad global por el médico	Physician Global Activity; se evalúa por escala Liker o por escala visual analógica.	68,69
Actividad global por el paciente/padres	Patient/Parent Global Activity; se evalúa por Liker o por escala visual analógica.	68,69
Actividad extra-muscular	Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT): evaluación integral de la actividad de la enfermedad en la afectación constitucional, cutánea, esquelética, gastrointestinal, pulmonar y cardiaca.	68,69
Medidas pulmonares por Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)	 Capacidad vital forzada (CVF) y difusión (DLCO). Necesidad de oxígeno. Extensión global de la EPID en el TACAR. Test de la marcha de los 6 minutos. Escala de disnea y tos. 	69,65
Medidas cutáneas por dermatomiositis (DM)	Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI) modificado; mide por separado la actividad y el daño en la piel de los pacientes con DM	68,69,70
Fuerza muscular		
	Manual Muscle Testing 8 (MMT8); escala de 0 a 10 puntos que evalúa 8 músculos a nivel proximal, distal y axial.	68,69
Función física		
	Health Assessment Questionnaire (HAQ), y Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ): cuestionario del paciente/padres de actividades de la vida diaria.	68,69
Laboratorio		
	Al menos dos enzimas musculares: creatinin kinasa, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotrasferasa, alanina aminotrasferasa y aldolasa.	69
Daño		
Daño global por el médico	Physician Global Damage: evaluación por el médico del daño global de la enfermedad utilizando escala visual analógica o escala liker.	68,69
Herramienta de daño global	Myositis Damage Index; evalúa grado de daño orgánico por escala visual analógica.	68,69

Calidad de vida		
	Cuestionario de calidad de vida SF-36	68 <i>,</i> 69

CRITERIOS 2016 ACR/EULAR DE RESPUESTA CLÍNICA LEVE, MODERADA E IMPORTANTE EN LA DERMATOMIOSITIS, POLIMIOSITIS DEL ADULTO Y DERMATOMIOSITIS JUVENIL 71

Conjunto de medidas, nivel de mejoría basado en el cambio de porcentaje	Puntuación de la mejoría
absoluto	
Actividad global de la enfermedad por el médico	
De empeoramiento a 5% de mejoría	0
>5-15% de mejoría	7,5
> 15-25% de mejoría	15
> 25-40% de mejoría	17,5
> 40% de mejoría	20
Actividad global de la enfermedad por el paciente/padre	
De empeoramiento a 5% de mejoría	0
>5-15% de mejoría	2,5
> 15-25% de mejoría	5
> 25-40% de mejoría	7,5
> 40% de mejoría	10
MMT	
De empeoramiento a 5% de mejoría	0
>5-15% de mejoría	10
> 15-25% de mejoría	20
> 25-40% de mejoría	27,5
> 40% de mejoría	32,5
HAQ	
De empeoramiento a 5% de mejoría	0
>5-15% de mejoría	5
> 15-25% de mejoría	7,5
> 25-40% de mejoría	7,5
> 40% de mejoría	10
Enzima (más alterada)	
De empeoramiento a 5% de mejoría	0
>5-15% de mejoría	2,5
> 15-25% de mejoría	5
> 25-40% de mejoría	7,5
> 40% de mejoría	7,5
Actividad extramuscular	
De empeoramiento a 5% de mejoría	0
>5-15% de mejoría	7,5
> 15-25% de mejoría	12,5
> 25-40% de mejoría	15
> 40% de mejoría	20

La puntuación de mejoría global es la suma de la puntuación de mejoría de las 6 medidas asociado con el cambio en cada conjunto de medidas. Una puntuación ≥20 representa una mejora mínima, una puntuación de ≥40 representa una mejoría moderada y una puntuación de ≥60 representa una mejoría importante. Hay que tener en cuenta que estos criterios de respuesta también se proponen para su uso en ensayos combinados de DM / PM en adultos y DM juveniles. A modo de comparación, los umbrales de mejoría en la puntuación de mejoría global para DM juvenil son ≥30 para una mejoría mínima, ≥45 para mejoría moderada y ≥70 para mejoría importante.

MYOSITIS DISEASE ACTIVITY ASSESSMENT TOOL (MDAAT) – 2005, VERSION 2

	(Ausente)	(Máxi	mo)	,		.,					
Actividad de la enfermedad constitucional]			ación máxi		r on come	a y una incapacidad		
emermedad constitucional	l	I	<u> </u> cm		lizar auto c		nigiria esta	i en came	a y una incapacidad		
. Pirexia – fiebre documenta	ada > 38° Centígrados			0	1	2	3	4	NE		
2. Pérdida de peso – no inter	ncionada > 5%			0	1	2	3	4	NE		
3. Fatiga/mal estar/letargo				0	1	2	3	4	NE		
	(Ausente)	(Máxi	mo)								
Actividad de la enfermedad	cutánea					nción máxir ar tendino					
Cutanea						 - Ulceración muscular, tendinosa o ósea; n - Eritrodermia generalizada 					
. Ulceración cutánea				0	1	2	3	4	NE		
. Eritrodermia				0	1	2	3	4	NE		
. Paniculitis				0	1	2	3	4	NE		
. Rash eritematoso:											
a. con cambios secundarios (e.j. acompañado por erosiones, cambio vesículo-bullosos o necrosis)						2	3	4	NE		
b. sin cambios secundari	ios			0	1	2	3	4	NE		
B. Eritema en Heliotropo				0	1	2	3	4	NE		
). Pápulas de Gottron /signo				0	1	2	3	4	NE		
0. Cambios en capilares perio	ungueales			0	1	2	3	4	NE		
1. Alopecia:											
 a. Pérdida de pelo difus 	a			0	1	2	3	4	NE		
b. Focal, irregular con e	eritema			0	1	2	3	4	NE		
2. Manos de mecánico				0	1	2	3	4	NE		
	(Ausente)	(Máx	imo)								
Actividad de la enfermedad						ación máxi					
esqueietica	esquelética					Artritis grave con pérdida significativa de la capacidad funcional (postrada en cama, incapacidad para el cuidado personal)					
3. Artritis:	ı			1							
a. Poliartritis activa grave				0	1	2	3	4	NE		
b. Artritis activa moderada	a .			0	1	2	3	4	NE		
c. Artritis leve				0	1	2	3	4	NE		

14. Artralgia	0	1	2	3	4	NE

	(Ausente)	(Máxim	o)						
Actividad de la enfermedad Gastrointestinal	-		cm	Ejemplos de puntuación máxima Crisis abdominal importante que requiere cirugía o cuidados intensivo				cuidados intensivos	
15. Disfagia:									
 a. Disfagia moderada/grav 	/e			0	1	2	3	4	NE
b. Disfagia leve				0	1	2	3	4	NE
16. Dolor abdominal relacionad	do con la miositis:								
a. Grave				0	1	2	3	4	NE
b. Moderado				0	1	2	3	4	NE
c. Leve				0	1	2	3	4	NE

		- / A	4.1		/B.E.' . \						
Act	ividad de la enfermedad pulmonar	(Al	usente)		(Máximo) 	Ejemplos o Enfermeda musculatur	d pulmona	r intersticia	l activa o d		
17.	Debilidad muscular respira	atoria	sin enfermedad pulmonar intersticial (EPI):								
	a. Disnea en reposo					0	1	2	3	4	NE
	b. Disnea de esfuerzo					0	1	2	3	4	NE
18.			ólo anomalías ventilatorias debidas a fibrosis s pruebas de función respiratorias y puntué c								
	a. Disnea o tos debida a E	ΕPI				0	1	2	3	4	NE
	 b. Anormalidades en el para vidrio deslustrado mosti 		quima en rx de tórax o TAC de alta resolución	n y/o		0	1	2	3	4	NE
			orias: cambio ≥ 10% de CVF o cambio ≥ 15%	% en DLCO		0	1	2	3	4	NE
19.	Disfonía: a. Moderada/ grave b. Leve					0 0	1 1	2 2	3 3	4 4	NE NE

	(Ausente)	(Máximo)							
Actividad de la enfermedad cardiovascular	-	cm	Miocard	Ejemplos de puntuación máxima Miocarditis, pericarditis o arritmia grave precisando unidad de cuidad intensivos					
20. Pericarditis			0	1	2	3	4	NE	
21. Miocarditis			0	1	2	3	4	NE	
22. Arritmia:									
 a. Arritmia grave 			0	1	2	3	4	NE	
b. Otras arritmias, except	o taquicardia sinusal		0	1	2	3	4	NE	
23. Taquicardia sinusal			0	1	2	3	4	NE	
	(Ausente)	(Máximo)							
Otra actividad de la enfermedad		cm	Activida				important	e impacto en la	
	(Ausente)	(Máximo)	Evaluaci	ón global c	le la activid	ad de la er	nfermedad	l en todos los sistemas	
	(Ausente)	(Máximo)	Evaluaci	ón global c	le la activid	ad de la er	nfermedad	l en todos los sistemas	
Valoración global extra-muscular				tra-musculares (EXCLUYENDO ACTIVIDAD DE LA ENFERMDAD					
extra-musculai		cm	MUSCU	LAR)					
	(Ausente)	(Máximo)							
Actividad de la enfermedad	1	1			ación máxii				
muscular		cm		lizar el aut		origina est	lai en can	na y una incapacidad	
25. Miositis:									
25. Miositis: a. Inflamación muscula	r grave		0	1	2	3	4	NE	
			0	1 1	2 2	3	4 4	NE NE	
a. Inflamación muscula	r moderada			•					

	(Ausente)	(Máxin	10)	Evaluación global para la totalidad de actividad de la enfermedad en
Actividad global de la enfermedad		-	cm	TODOS los sistemas; INCLUYENDO ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD MUSCULAR

NE: NO EVALUABLE

MYOSITIS DAMAGE INDEX (MDI)

	(Ausente)		(Máximo)		Cuío	de valor mávima (Fiamples de puntuación mávima)
<u>DAÑO</u>		1			Guia	de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima)
MUSCULAR		I	I	Atrofia	dobilidad	muscular grave que obliga a estar en cama y una incapacidad
			cm	Allolla	uebilluau	para realizar el cuidado personal
Atrofia muscular	r (clínica)			0	1	NE
2. Debilidad muscu	ular no atribuible a enfermedad muscular activ	a		0	1	NE
3. Disfunción muso	cular: descenso de la capacidad de ejercicio a	eróbico		0	1	NE
4. Atrofia muscular	r valorada por método radiológico			0	1	NE
5. Creatinina sérica	a baja e la creatinina = mg/dL o umol/L; límite ir	forior del valor pormal =	ma/dl o umol/l	0	1	NE
valor de	e la creatifilia = fing/dE o diffo//E, fiffile il		- •			
	(Ausente)		(Máximo)		Guía	de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima)
<u>DAÑO</u> ESQUELÉTICO						
ESQUELETICO		I	ı			- fracturas osteoporóticas con riesgo vital
			cm			- Necrosis avascular precisando artroplastia
6. Contracturas art	ticulares			0	1	NE
7. Osteoporosis co	on fractura o colapso vertebral (excluyendo neo	crosis avascular)		0	1	NE
8. Necrosis avascu	ılar			0	1	NE

9. A	Artropatía deforma	nte (incluyendo deformidades reducibles,									
	Excluyendo necro	osis avascular y contracturas)				0	1	NE			
		fractura clínica, requiriendo tratamiento de vimiento (grado en el rango de movimiento				0	1	NE			
		ón del codo (grados): RL de cadera (grados): RL				0 0	1 1	NE NE			
	c. Extensio	ón de rodilla (grados): RL				0	1	NE			
	d. Dorsifle.	xión de tobillo (grados)RL				0	1	NE			
	<u>DAÑO</u> CUTÁNEO	(Ausente)	-	(Máximo)	_ cm	Guía de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima) Calcinosis con extensión subcutánea exoesquelética originado pérdida intensa actividad (postrado en cama, incapacidad para cuidarse a sí mismo)					
12.	Calcinosis:					0	1	NE			
	a. Calcinos	sis, nódulos o placas superficiales				0	1	NE			
	b. Calcinos	sis, tumoral				0	1	NE			
	c. Calcinos	sis, planar				0	1	NE			
	d. Calcinos	sis, exoesquelética/calcinosis universal				0	1	NE			
13.	Alopecia					0	1	NE			
14.	Atrofia o cicatriz c	eutánea				0	1	NE			
15.	Poiquilodermia					0	1	NE			

16. Lipodistrofia 0 Ν (Máximo) (Ausente) Guía de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima) <u>DAÑO</u> **GASTROINTESTINAL** Disfunción intensa que requiere nutrición parenteral total 17. Disfagia 0 NE 18. Dismotilidad gastrointestinal, estreñimiento, diarrea o dolor abdominal NE 19. Infarto o resección del intestino o otros órganos gastrointestinales 0 1 NE 20. Esteatosis NE (Ausente) (Máximo) Guía de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima) <u>DAÑO</u> **PULMONAR** - Fibrosis que requiere apoyo ventilatorio; o __ _ . __ cm -Hipertensión pulmonar que resulta en la pérdida extrema de la función (postrado en cama, incapacidad para el autocuidado) 21. Disfonía NE 22. Deterioro de la función pulmonar debido a daño muscular respiratorio NE 23. Fibrosis pulmonar NE 1 24. Hipertensión pulmonar NE 25. Disminución de la función pulmonar:

a. DL-CO/Va (Capacidad de difusión de monóxido de carbono corregida por volumen alveolar)(% del valor teórico = __%)

NE

<u>DAÑO</u>	(Ausente)	(Máximo)		Guía	de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima)		
CARDIOVASCULAR		cm			ardica originando pérdida intensa de la función (postrado en d para el autocuidado)		
26. Hipertensión precis	sando tratamiento > 6 meses.		0	1	NE		
27. Disfunción ventricu	ular / cardiomiopatia		0	1	NE		
Valoración en paciente	es adultos > = 18 años:						
28. Angina o bypass	de arteria coronaria		0	1	NE		
29. Infarto de miocardi	io		0	1	NE		
<u>DAÑO</u>	(Ausente)	(Máximo)		Guía	de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima)		
VASCULAR PERIFÉRICO		cm	- Pérdida de miembros; O - Trombosis que requiere cuidados de la unidad de cuidados intensivos (UCI); O-enfermedad grave que resulta en la pérdida extrei de la función (postrado en cama, incapacidad para el autocuidado)				
30. Pérdida de tejido o	pulpejo		0	1	NE		
31. Pérdida o resecció	on de un dígito o extremidad		0	1	NE		

32. Trombosis venosa o arterial con hinchazón, ulceración o estasis venoso	0	1	NE
Valoración en pacientes adultos > = 18 años:			
33. Claudicación	0	1	NE

	(Ausente)	(Máximo)		Guía	de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima)
<u>DAÑO</u> ENDOCRINO		cm	amenaz	an la vida, t	a que origina cuidados en la UCI o complicaciones que tales como estancia en UCI para convulsiones o DKA; amputación.
Valoración en pacien	ntes con diagnóstico previo a los 18 años:				
34. Fallo del crecimie	ento		0	1	NE
35. retraso en el des	arrollo de las características sexuales secundarias.		0	1	NE
Valoración en pacien	ntes pediátricos y adultos:				
36. Hirsutismo o Hipe	ertricosis		0	1	NE
37. Menstruaciones i	irregulares		0	1	NE
38. Amenorrea prima	aria o secundaria		0	1	NE
39. Diabetes mellitus	3		0	1	NE

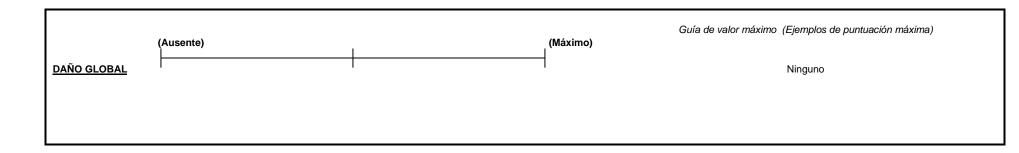
Valoración en pacientes adultos (> = 18 años y adolescentes cuando sea aplicable)

40. Hiperlipidemia (a pesar del tratamiento)

NE

41. Infertilidad (femenina o masculina)			0	1	NE		
42. Disfunción sexu	al		0	1	NE		
			1				
<u>DAÑO</u>	(Ausente)	(Máximo)	Guía de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima) Pérdida completa de visión en ambos ojos				
OFTALMOLÓGICO							
				,			
43. Catarata originando pérdida de visión			0	1	NE		
44. Pérdidas de visión, otros, no secundarios a cataratas.			0	1	NE		
INFECCIÓN	(Ausente) (Máximo)	1		Guía de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima)			
			Infección que origina shock séptico o complicaciones potencialmente mortales				
		cm					
45. Infección crónica			0	1	NE		
Especific	ar:	_					
Especific	ar:	_					
46. Múltiples infecci	ones		0	1	NE		
Especific	ar:	_					
Especific	ar:	-					

	(Ausente)		(Máximo)	Guía de valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima)			
CANCER				Cáncer que precisa cuidados en la UCI o complicaciones potencialmente mortales			
			cm				
47. Cualquier forma de	cáncer, especificar tipo, grado y etapa:			0	1	NE	
	(Ausente)		(Máximo)		Guía de	valor máximo (Ejemplos de puntuación máxima)	
ESPECIFICAR		 	cm	Daño intens	o de la ent	fermedad que da lugar a cuidados en la UCI o complicaciones potencialmente mortales	
48. Muerte				0	1	NE	
	erte:						



NE: No evaluable, UCI: unidad de cuidados intensivos.

14. Bibliografía

- Bohan A and Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med.1975;292:403-407.
- 2. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, and Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. Rheumatology (Oxford).2002;41:22-26.
- 3. Medsger TA, Jr., Robinson H, and Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. Arthritis Rheum.1971;14:249-258.
- 4. Hochberg MC, Feldman D, and Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. Semin Arthritis Rheum.1986;15:168-178.
- 5. Rider LG and Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am.1997;23:619-655.
- 6. Symmons DP, Sills JA, and Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. Br J Rheumatol.1995;34:732-736.
- 7. Gunawardena H. The Clinical Features of Myositis-Associated Autoantibodies: a Review. Clin Rev Allergy Immunol.2015;
- 8. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, and Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. Rheumatology (Oxford).2015;54:50-63.
- 9. Mastaglia FL and Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. Rheum Dis Clin North Am.2002;28:723-741.
- 10. Vargas-Leguas H, Selva-O'Callaghan A, Campins-Marti M, Hermosilla PE, Grau-Junyent JM, Martinez G, X, and Vaque RJ. [Polymyositis-dermatomyositis: incidence in Spain (1997-2004)]. Med Clin (Barc).2007;129:721-724.
- 11. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, and Pachman LM. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. Arthritis Rheum.2003;49:300-305.
- 12. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, and Medsger TA, Jr. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. J Rheumatol.1990;17:1329-1334.
- 13. Pachman LM. Inflammatory myopathy in children: Clinical and laboratory indicators of disease activity and chronicity. In Wortmann RL (ed): Diseases of Skeletal Muscle Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins.2000;87-110.
- 14. Love LA LRFDea. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine.1990;70:360-360.

- 15. Walker GL, Mastaglia FL, and Roberts DF. A search for genetic influence in idiopathic inflammatory myopathy. Acta Neurol Scand.1982;66:432-443.
- 16. Hirsch TJ, Enlow RW, Bias WB, and Arnett FC. HLA-D related (DR) antigens in various kinds of myositis. Hum Immunol.1981;3:181-186.
- 17. Genth E, Mierau R, Genetzky P, von Muhlen CA, Kaufmann S, von WH, Meurer M, Krieg T, Pollmann HJ, and Hartl PW. Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies. Arthritis Rheum.1990;33:657-665.
- 18. Goldstein R, Duvic M, Targoff IN, Reichlin M, McMenemy AM, Reveille JD, Warner NB, Pollack MS, and Arnett FC. HLA-D region genes associated with autoantibody responses to histidyl-transfer RNA synthetase (Jo-1) and other translation-related factors in myositis. Arthritis Rheum.1990;33:1240-1248.
- 19. Chinoy H, Lamb JA, Ollier WE, and Cooper RG. An update on the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathies: major histocompatibility complex and beyond. Curr Opin Rheumatol.2009;
- 20. Betteridge ZE, Gunawardena H, and McHugh NJ. Pathogenic mechanisms of disease in myositis: autoantigens as clues. Curr Opin Rheumatol.2009;
- 21. Medsger TA, Jr., Dawson WN, Jr., and Masi AT. The epidemiology of polymyositis. Am J Med.1970;48:715-723.
- 22. Christensen ML, Pachman LM, Schneiderman R, Patel DC, and Friedman JM. Prevalence of Coxsackie B virus antibodies in patients with juvenile dermatomyositis. Arthritis Rheum.1986;29:1365-1370.
- 23. Avcin T., Canova M., Guilpain P., Guillevin L., Kallenberg C.G., Tincani A., Tonon M., Zampieri S., and Doria A. Infections, connective tissue diseases and vasculitis. Clin Exp Rheumatol.2008;26:18-26.
- 24. Dalakas M. Immunopathogenesis of inflammatory myopathies. Ann Neurol. 1995;37:74-86.
- 25. Leff RL, Love LA, Miller FW, Greenberg SJ, Klein EA, Dalakas MC, and Plotz PH. Viruses in idiopathic inflammatory myopathies: absence of candidate viral genomes in muscle. Lancet.1992;339:1192-1195.
- 26. Nuño L., Jover B., Carreira P., Maldonado V., Larena C., Llorente I., Tomero E., Barbadillo M.C., García de la Peña P., Ruiz L., López Robledillo J.C., Moruno H., Pérez A., Cobo-Ibáñez T., Almodóvar R., Lojo L., Monteagudo I., García-De Yébenes M.J., and López-Longo F.J. Multicenter Registry on Inflammatory Myositis From the Rheumatology Society in Madrid, Spain: Descriptive Analysis. Reumatol Clin.2016;
- 27. Schwartz T, Diederichsen LP, Lundberg IE, Sjaastad I, and Sanner H. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. RMD Open.2016;2:e000291-
- 28. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, Devulder B, Herson S, Levesque H, and Courtois H. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum.2002;47:614-622.

- 29. DeMerieux P., Verity M.A., Clements P.J., and Paulus H.E. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis: clinical, radiographic and pathologic features. Arthritis Rheum.1983;26:961-968.
- 30. Ng KP, Ramos F, Sultan SM, and Isenberg DA. Concomitant diseases in a cohort of patients with idiopathic myositis during long-term follow-up. Clin Rheumatol.2009;28:947-953.
- 31. Tweezer-Zaks N, Ben-Horin S, Schiby G, Bank I, Levi Y, Livneh A, and Langevitz P. Severe gastrointestinal inflammation in adult dermatomyositis: characterization of a novel clinical association. Am J Med Sci.2006;332:308-313.
- 32. Yen TH, Lai PC, Chen CC, Hsueh S, and Huang JY. Renal involvement in patients with polymyositis and dermatomyositis. Int J Clin Pract. 2005;59:188-193.
- 33. Akashi Y, Inoh M, Gamo N, Kinashi M, Ohbayashi S, Miyake H, and Kurata N. Dermatomyositis associated with membranous nephropathy in a 43-year-old female. Am J Nephrol.2002;22:385-388.
- 34. Takizawa Y, Kanda H, Sato K, Kawahata K, Yamaguchi A, Uozaki H, Shimizu J, Tsuji S, Misaki Y, and Yamamoto K. Polymyositis associated with focal mesangial proliferative glomerulonephritis with depositions of immune complexes. Clin Rheumatol.2007;26:792-796.
- 35. Quinn C, Salameh JS, Smith T, and Souayah N. Necrotizing myopathies: an update. J Clin Neuromuscul Dis.2015;16:131-140.
- 36. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, de VM, and Hughes RA. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord.2004;14:337-345.
- 37. Basharat P and Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. Curr Rheumatol Rep.2015;17:72-
- 38. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, Yamasaki M, Azuma K, Ogawa H, Mizushima M, and Ozaki S. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. J Rheumatol.2011;38:1636-1643.
- 39. Chen IJ, Tsai WP, Wu YJ, Luo SF, Ho HH, Liou LB, Chen JY, Kuo CF, Chang HC, Yang CH, and Yu KH. Infections in polymyositis and dermatomyositis: analysis of 192 cases. Rheumatology (Oxford).2010;49:2429-2437.
- 40. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Hellot MF, Herson S, Levesque H, and Hatron PY. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum.2005;53:155-165.
- 41. Lundberg IE and Forbess CJ. Mortality in idiopathic inflammatory myopathies. Clin Exp Rheumatol.2008;26:S109-S114.
- 42. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, and Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine (Baltimore).1977;56:255-286.
- 43. Callen JP. Relation between dermatomyositis and polymyositis and cancer. Lancet.2001;357:85-86.

- 44. Airio A, Kautiainen H, and Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. Clin Rheumatol.2006;25:234-239.
- 45. Lundberg IE and Forbess CJ. Mortality in idiopathic inflammatory myopathies. Clin Exp Rheumatol.2008;26:S109-S114.
- 46. Zantos D, Zhang Y, and Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol.1994;21:1855-1859.
- 47. Callen JP. The value of malignancy evaluation in patients with dermatomyositis. J Am Acad Dermatol.1982;6:253-259.
- 48. Chow WH, Gridley G, Mellemkjaer L, McLaughlin JK, Olsen JH, and Fraumeni JF, Jr. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. Cancer Causes Control.1995;6:9-13.
- 49. Peng JC, Sheen TS, and Hsu MM. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Analysis of 12 cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.1995;121:1298-1301.
- 50. Danko K, Ponyi A, Molnar AP, Andras C, and Constantin T. Paraneoplastic myopathy. Curr Opin Rheumatol.2009;
- 51. Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, and Dalakas MC. Update on idiopathic inflammatory myopathies. Autoimmunity.2006;39:161-170.
- 52. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am.2002;28:779-98, vi.
- 53. Tomasova SJ, Charvat F, Jarosova K, and Vencovsky J. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. Rheumatology (Oxford).2007;46:1174-1179.
- 54. Bohan A and Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med.1975;292:344-347.
- 55. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, and Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. Medicine (Baltimore).2005;84:231-249.
- 56. LuLundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, 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. Ann Rheum Dis. 2017; 76(12):1955-1964.
- 57. Euwer RL and Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol.1991;24:959-966.
- 58. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med.1991;325:1487-1498.
- 59. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, Sato T, Kiuchi T, and Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol.1995;22:668-674.

- 60. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Jr., and Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol.1997;9:527-535.
- 61. Dalakas MC and Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet.2003;362:971-982.
- 62. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, Dinant HJ, Linssen WH, Wokke JH, and de VM. Polymyositis: an overdiagnosed entity. Neurology.2003;61:316-321.
- 63. Oddis CV, Rider LG, Reed AM, Ruperto N, Brunner HI, Koneru B, Feldman BM, Giannini EH, and Miller FW. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. Arthritis Rheum. 2005;52:2607-2615.
- 64. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gomez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, Cabello A, and Carreira PE. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. Autoimmunity.2006;39:205-215.
- 65. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, Brown K, Flaherty K, Wells AU, Seibold JR, and Strand V. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. J Rheumatol.2015;42:2168-2171.
- 66. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, and Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. J Am Acad Dermatol. 2006;54:597-613.
- 67. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, and Rowland LP. Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol.1995;38:705-713.
- 68. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, Herbelin L, Barohn R, Isenberg D, and Miller FW. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). Arthritis Care Res (Hoboken).2011;63 Suppl 11:S118-S157.
- 69. Benveniste O and Rider LG. 213th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in idiopathic inflammatory myopathies, Heemskerk, The Netherlands, 18-20 September 2015. Neuromuscul Disord.2016;26:523-534.
- 70. Anyanwu CO, Fiorentino DF, Chung L, Dzuong C, Wang Y, Okawa J, Carr K, Propert KJ, and Werth VP. Validation of the Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index: characterizing disease severity and assessing responsiveness to clinical change. Br J Dermatol.2015;173:969-974.
- 71. Aggarval R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, et al. 2016 American College of Rheumatology/EuropeanLeague Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Ann Rheum Dis. 2017;76(5):792-801

- 72. Aletaha D, Neogi T et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum.2010;62:2569-2581.
- 73. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012a; 64:2677–86.
- 74. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM), Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Ann Rheum Dis. 2017 Jan; 76 (1):9-16.
- 75. Van der Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1747-55.
- 76. Alarcón-Segovia D., Cardiel M.M. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. J Rheumatology 1989; 41: 768-77.