

# Polimiositis y dermatomiositis refractaria en adultos: Opciones terapéuticas.

## Refractory dermatomyositis and polymyositis in adults: Treatment options.

María-Camila Guerrero-Oviedo<sup>1,a</sup>, Freddy Moreno-Gómez<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
2. Odontólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

María Camila Guerrero Oviedo  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7604-7898>  
Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali (Colombia).  
E-mail: [mariacgovi@javerianacali.edu.co](mailto:mariacgovi@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 12 de junio de 2021.  
ACEPTADO: 30 de noviembre de 2022.

### RESUMEN

La dermatomiositis y polimiositis son enfermedades autoinmunes raras, clasificadas dentro de las miopatías inflamatorias, y caracterizadas clínicamente por debilidad muscular, frecuentemente acompañada de manifestaciones extramusculares. Los pacientes usualmente logran la remisión o niveles bajos de actividad de la enfermedad con el tratamiento inicial con glucocorticoides (pueden o no estar asociados a inmunomoduladores), cuando este falla se considera una dermatomiositis y polimiositis refractarias (antes se debe realizar una nueva biopsia muscular para descartar diagnósticos alternativos) por lo cual se requerirán tratamientos adicionales para su manejo. El tratamiento de la dermatomiositis y polimiositis refractarias continúa siendo un reto debido a la falta de evidencia científica que permita validar la efectividad de fármacos alternativos. Esta revisión presenta algunas de las alternativas terapéuticas. Se encontró en la literatura como prometedoras para disminuir la morbimortalidad en ambas patologías las terapias biológicas, especialmente el rituximab y abatacept.

**Palabras clave:** Dermatomiositis, polimiositis, terapéutica, acciones farmacológicas, miositis.

### ABSTRACT

Dermatomyositis and polymyositis are rare autoimmune diseases, classified as inflammatory myopathies, clinically characterized by muscle weakness, frequently accompanied by extramuscular manifestations. Patients usually achieve remission or low levels of disease activity with initial treatment with glucocorticoids (may or may not be combined with immunomodulators), when this fails, it is considered refractory dermatomyositis and polymyositis (a new muscle biopsy must first be performed to rule out alternative diagnoses), thus additional treatments will be required for its management. The treatment of refractory dermatomyositis and polymyositis continues to be a challenge due to the lack of scientific evidence to validate the effectiveness of alternative drugs. This review presents some of the therapeutic alternatives. Biological therapies, especially rituximab and abatacept, were found in the literature as promising to reduce morbidity and mortality in both pathologies.

**Key words:** Polymyositis, dermatomyositis, treatment, pharmacotherapy, myositis.

Guerrero-Oviedo MC, Moreno-Gómez F. Polimiositis y dermatomiositis refractaria en adultos: Opciones terapéuticas. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(1):59-65.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias, también denominadas miositis, son un grupo de enfermedades sistémicas, crónicas y autoinmunes, que comparten hallazgos clínicos similares como consecuencia de injuria en los miocitos, evidenciándose por debilidad muscular, sin embargo, pueden presentarse manifestaciones extramusculares concomitantes, entre las que se encuentran: compromiso de piel, pulmonar y articular, entre otros. Históricamente estas patologías se clasifican en cuatro subgrupos: la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM), la miositis por cuerpos de inclusión (IBM), y la miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM), no obstante clasificaciones más recientes mencionan cinco subgrupos adicionando a los cuatro previos el síndrome antisintetasa. Actualmente se encuentra en discusión dicha clasificación, debido a que algunos autores sugieren que el hallazgo de autoanticuerpos específicos para diferentes fenotipos de las miositis, permitirían generar una nueva clasificación más acorde a la prognosis de la enfermedad, además de menos confusa.<sup>1-5</sup>

La dermatomiositis y la polimiositis corresponden a las dos formas clásicas de las miopatías inflamatorias, que difieren en sus presentaciones clínicas, hallazgos histopatológicos, respuesta al tratamiento farmacológico y en su prognosis. Se evidencian clínicamente como debilidad muscular proximal, relativamente simétrica, de presentación subaguda y no asociada al compromiso del sensorio, ni a ptosis palpebral. Sin embargo, los hallazgos clínicos no se limitan a manifestaciones musculares, por el contrario es común el hallazgo de lesiones en piel, sobretodo en la DM, enfermedad intersticial pulmonar, compromiso cardiovascular e intestinal, además de estar comúnmente asociadas a malignidad.<sup>6</sup>

El tratamiento farmacológico para la PM y la DM de primera línea se basa en el uso de glucocorticoides (GO), siendo la prednisolona el fármaco de elección en la mayoría de los casos de miositis, a pesar de ello, el uso de la misma no está basado en estudios clínicos aleatorizados y controlados, si no en datos empíricos. Debido a la falta de este tipo de estudios, no se encuentra completamente estandarizada la dosis adecuada de prednisolona, su dosis inicial, y la eficacia del uso de altas dosis de GO en el control de la enfermedad, pero típicamente se usa a una dosis de 0,5-1,0mg/kg.<sup>7</sup> Si bien la terapia de elección son los glucocorticoides, dos estudios aleatorizados y controlados<sup>8,9</sup> evaluaron los efectos del metotrexato (MTX) y la azatioprina (AZA) en combinación a GO en el manejo inicial de la DM y PM, obteniendo tasas de supervivencia y de remisión superiores, en aquellos grupos que recibieron los inmunosupresores versus aquellos grupos que recibieron placebo. Si bien estos resultados son prometedores, se necesitan más estudios para demostrar la eficacia y la relación riesgo beneficio de la terapia combinada.<sup>10</sup> El objetivo del tratamiento de ambas patologías es mejorar la fuerza muscular, evitar el desarrollo de síntomas extramusculares,

y en el caso de estar presentes mejorarlos, o evitar su progresión.

Para evaluar la efectividad de la terapia el colegio americano de reumatología (ACR) y la liga europea contra el reumatismo (EULAR)<sup>11</sup> crearon en el 2016 una serie de criterios que permiten clasificar la respuesta clínica a la terapia entre: respuesta mínima, moderada, buena, y sin respuesta, al que se denomina puntaje de mejoría completa (TIS). La evaluación se basa en la mejoría o deterioro de la actividad física global, de la actividad global del paciente, en la prueba muscular manual, en el cuestionario de evaluación de salud, en la disminución o aumento de enzimas musculares séricas, y en la actividad extramuscular de la enfermedad. Cuando no hay respuesta o hay una respuesta mínima al tratamiento con glucocorticoides, se considera que la PM o DM es refractaria, o resistente, por lo que se deberían iniciar otras opciones terapéuticas para lograr la remisión de la enfermedad. Cabe recalcar que antes de determinar este diagnóstico, es necesario realizar una nueva biopsia muscular, y un nuevo muestreo de anticuerpos séricos para descartar patologías alternativas, como la miopatía por cuerpos de inclusión.<sup>12</sup>

Esta revisión pretende identificar las alternativas terapéuticas actuales en el manejo de la polimiositis y dermatomiositis refractaria que permiten mejorar la morbimortalidad de esta enfermedad.

## TERAPÉUTICA ACTUAL EN DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS RE-FRACTARIA

### Inmunosupresores

Si bien, y como se mencionó previamente, el uso de inmunosupresores como el MTX y la AZA, podría estar relacionados a mejores tasas de supervivencia y remisión en DM y PM si son administrados en combinación a GO y como primera línea de manejo, no sucede lo mismo en la dermatomiositis y polimiositis refractaria. A pesar de su amplio uso empírico, en la literatura sólo se evidencia un estudio aleatorizado y controlado que haya evaluado la eficacia de este tipo de fármacos cuando falla la terapia inicial con glucocorticoides. Este estudio siguió a 358 pacientes por 56 semanas, y comparó el tratamiento con esteroides solos, versus el tratamiento con MTX (15-25 mg semanales) más esteroides, o ciclosporina (1-5 mg/kg/día) más esteroides, con el fin de evaluar mejoría en las características clínicas. Ibrahim *et al*<sup>13</sup> concluyeron que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos analizados. Por lo anterior, y ante la falta de estudios adicionales que permitan evaluar la eficacia de los inmunosupresores, estos no se recomiendan como terapia en dermatomiositis y polimiositis refractaria.

### Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina actúan sobre “las vías de se-

ñales intracelulares. Se unen a receptores intracelulares llamados inmunofilinas y estos complejos se unen a su vez a la calcineurina, inhibiendo su actividad. De esta forma no se puede producir la activación de los linfocitos T y la síntesis de citocinas<sup>14</sup> lo que promueve un efecto inmunosupresor. A este grupo de fármacos pertenecen el tacrolimus y la ciclosporina A usados ampliamente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

### **Ciclosporina A:**

Este fármaco ha sido utilizado en los últimos años como tratamiento tanto en DM y PM no refractaria, como refractaria. En la última década no se ha investigado su papel en el tratamiento de estas patologías. Sin embargo, un estudio realizado en el año 2000, en un grupo de seis pacientes con resistencia al tratamiento con glucocorticoides, MTX, AZA, y ciclofosfamida, a quienes se les administró una dosis de 3,5mg/kg, tuvieron mejoría de la fuerza en la cintura escapular.<sup>12</sup>

### **Tacrolimus:**

Ha sido estudiado con mayor frecuencia en la miopatía necrotizante inmunomediada y en el síndrome antisintetasa. No obstante algunos estudios han tenido resultados que permitirían avalar el uso de este fármaco en DM y PM, por ahora no se cuenta con recomendaciones sobre su posología. Uno de estos, fue un estudio prospectivo, abierto y no aleatorizado, que evaluó nueve pacientes, cinco de ellos con DM refractaria, y cuatro de ellos con PM refractaria, a los seis meses de iniciado el tratamiento con tacrolimus demostró ser beneficioso para la mayoría de los pacientes. Además demostró ser eficaz en cuatro de los pacientes que habían sido tratados previamente con otros inmunosupresores o inmunoglobulina intravenosa combinada con glucocorticoides.<sup>15</sup> Adicionalmente un estudio seriado de casos, que analizó a tres pacientes con miopatías refractarias, probó que la terapia con tacrolimus combinado con micofenolato de mofetil y corticosteroides logró la remisión completa de la enfermedad en todos los casos evaluados.<sup>16</sup>

### **Inmunoglobulina endovenosa**

La inmunoglobulina endovenosa (IVIG) es un medicamento que tiene múltiples efectos sobre el sistema inmunológico. Puede usarse para una variedad de trastornos inmunológicos, neurológicos y sistémicos. Actualmente se usa como un tratamiento de segunda línea para PM y DM refractaria a glucocorticoides, no obstante debido a la gran variedad de fenotipos en estas patologías, el esquema de tratamiento, y la respuesta variará. En dermatomiositis (DM), se ha demostrado que la IVIG reduce la actividad del complemento y la acumulación de inmunocomplejos, regula la expresión de moléculas de adhesión, la producción de citocinas y altera la expresión de genes musculares. El mecanismo de acción de la IgIV en la polimiositis no se ha establecido completamente. Sin embargo, podría funcionar inhibiendo la activación de las

células T, la translocación al tejido muscular, y regularía la producción de citocinas.<sup>17-18</sup>

Múltiples estudios aleatorizados y controlados, o retrospectivos han demostrado superioridad estadísticamente significativa de esta terapia versus placebo en la DM y PM refractaria. Tanto para mejorar manifestaciones cutáneas solas o asociadas a manifestaciones extramusculares. como para lograr la disminución del uso de glucocorticoides en DM refractaria, lograr remisión y aumentar el pronóstico en ambas patologías.<sup>19-21</sup>

No obstante, un estudio aleatorizado, controlado, y doble ciego en Japón realizado a 26 pacientes, no demostró mejoría estadísticamente significativa en las pruebas musculares manuales, en las puntuaciones de actividad global y física, y en los niveles de enzimas musculares séricas de aquellos pacientes que recibieron IVIG versus aquellos que recibieron placebo.<sup>22</sup>

### **Micofenolato de mofetil**

El micofenolato de mofetil es metabolizado a ácido de micofenolato, este metabolito activo es un potente inhibidor de la enzima deshidrogenasa inosin monofosfato, la cual es clave en la síntesis de purinas, ejerciendo así un efecto citostático en las células T y B, además es de ser un inductor de apoptosis de clones de células T, también inhibe la expresión de moléculas de adhesión. Si bien su principal uso terapéutico se da en el trasplante renal, este medicamento se usa comúnmente para el tratamiento de enfermedades reumáticas.<sup>23</sup> Y el uso como tratamiento en la DM y PM resistentes no es la excepción, pues ha sido utilizado con éxito para el tratamiento de miopatías refractarias en diversos estudios tanto aleatorizados, como en series retrospectivas.

Una serie retrospectiva que incluyó 20 adultos diagnosticados con miopatías refractarias, de los cuales 13 presentaban DM o PM refractaria, demostró que el uso de micofenolato a una dosis media de 2mg/kg por día, es relativamente efectivo para la mejoría de síntomas clínicos y parámetros de laboratorio en estas patologías, ya sea usada como monoterapia o como terapia coadyuvante.<sup>24</sup> Otros estudios han evaluado la efectividad de este medicamento como terapia coadyuvante en las miopatías inflamatorias refractarias, los resultados encontrados sugieren que el uso concomitante a inhibidores de la calcineurina podrían aumentar su efectividad en la reducción de CK sérica.<sup>25</sup>

### **Ciclofosfamida**

La ciclofosfamida es un alquilante que “tiene efectos inmunomoduladores sobre las células en reposo y en división activa. Las cifras de linfocitos T-CD4+ circulantes y, en menor grado, de linfocitos T-CD8+ están reducidas, lo que disminuye el cociente CD4/CD8. A pesar de un aumento aparente de las células secre-

toras de inmunoglobulinas, la función de los linfocitos B resulta suprimida y disminuye la síntesis global de inmunoglobulinas.<sup>26</sup> A pesar de contar con estudios que han demostrado su eficacia mejorando la fuerza muscular, la función muscular, y los niveles de CK séricos en las miopatías refractarias, su utilidad clínica suele ser limitada debido al alto potencial toxicológico de este fármaco.<sup>27,28</sup> Además, se ha investigado su papel en la enfermedad intersticial pulmonar asociada a la DM y PM. Se evidenció que la administración de ciclofosfamida comparada con placebo mejora la función pulmonar de los pacientes afectados por esta patología. Sin embargo, estos hallazgos aún requieren de estudios aleatorizados y controlados para confirmar su eficacia.<sup>29,30</sup>

## Terapias biológicas

### **Rituximab:**

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la proteína de la membrana celular CD20 expresada en los linfocitos tipo B, lo que promueve citotoxicidad en este tipo de células mediante la activación del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la inducción de la apoptosis.<sup>31</sup> Este fármaco es un agente prometedor en el manejo de la DM y PM refractaria, por lo que en la práctica clínica su uso con este fin es frecuente. Múltiples estudios, con regímenes de dosificación diferentes, se han realizado para demostrar la efectividad de este fármaco probando buena eficacia, sin embargo, aún se requiere de estudios complementarios para conclusiones definitivas.<sup>12</sup>

La eficacia de este anti-CD20 fue ilustrada en un ensayo clínico aleatorizado realizado a 200 pacientes con DM, PM y DM juvenil refractaria a glucocorticoides, y una segunda línea de inmunosupresores. Los pacientes se dividieron en dos grupos, para recibir rituximab temprana o tardíamente. Se utilizó una posología basada en el área corporal (BSA), en aquellos pacientes con una BSA menor de 1,5m<sup>2</sup> se administró a una dosis de 575mg/m<sup>2</sup> en cada infusión, y en aquellos pacientes con una BSA mayor de 1,5m<sup>2</sup> administró a una dosis de 750mg/m<sup>2</sup> en cada infusión. Este estudio demostró que a la finalización del tratamiento el 83% de los pacientes adultos y juveniles con miositis refractaria lograron criterios de respuesta (mejoría clínica y de laboratorios séricos), aunque no se demostraron diferencias en el retraso del tratamiento.<sup>32</sup>

Por otra parte estudios retrospectivos más pequeños han evidenciado la eficacia del rituximab en pacientes con DM y PM refractarias, sobretudo en overlaps con el síndrome de antisintetasa, tanto para la mejoría de marcadores séricos, como en la mejoría clínica (fuerza muscular y nivel de actividad).<sup>33-34</sup> También diversos reportes de caso han demostrado la eficacia de este anti-CD20.<sup>35-38</sup>

### **Abatacept:**

El abatacept “es una proteína de fusión recombinante que mime-

tiza la porción extracelular de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Como tal, se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos para prevenir el acoplamiento de moléculas coestimuladoras con CD28 en las células T, inhibiendo así la entrega de la segunda señal de activación.”<sup>39</sup> Este es otro fármaco propuesto como prometedor en el manejo de la DM y PM resistente.

Este medicamento contó con el ensayo clínico aleatorizado (AR-TEMISA), el cual fue realizado en 20 pacientes con DM y PM refractaria, la posología se basó en el peso de los participantes, en aquellos con un peso <60kg se administró a una dosis de 500 mg, los pacientes con un peso de entre 60-100kg recibieron una dosis de 750mg, finalmente los participantes con un peso mayor a 100kg recibieron 1000 mg, a cada uno de los pacientes se les administró un total de siete infusiones endovenosas en las semanas 0, 2, 4, 8, 12, 16 y 20, o en las 12, 14, 16, 20, 24, 28 y 32 del tratamiento, el cual tuvo una duración de 6 meses. Demostró que el 50% de los participantes logró mejoría clínica y un aumento significativo en las células T reguladoras, aunque no se evidenció algún otro cambio en las biopsias musculares.<sup>40</sup>

Además se encuentran en la literatura tres reportes de caso, en los cuales se probó que el tratamiento con abatacept solo, o en terapia combinada, en pacientes con polimiositis refractaria, lograría mejorar la fuerza muscular, y podría evitar la progresión de otras manifestaciones extramusculares. 41-43

### **Tocilizumab:**

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG contra el receptor de IL-6 humana, por lo que inhibe eficazmente las interacciones causadas por esta citoquina, además puede interactuar con las formas solubles del complemento.<sup>44</sup> A pesar de su uso en múltiples patologías reumatológicas, y la efectividad en el tratamiento de la miopatía necrotizante inmunomediada, un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, y controlado, realizado en 36 pacientes con DM y PM refractaria, no demostró la efectividad de este fármaco frente al placebo en la mejoría de criterios de respuesta terapéutica (ACR/EULAR).<sup>45</sup>

### **Infliximab:**

El infliximab es un anticuerpo monoclonal anti-factor de necrosis tumoral alfa utilizado en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades inflamatorias, que se une a las formas solubles y transmembranales del TNF- $\alpha$  interrumpiendo la cascada de la inflamación, lo que implica una regulación a la baja de citoquinas proinflamatorias, y reduce la migración de linfocitos y leucocitos.<sup>46</sup> Una revisión sistemática que incluyó 12 reportes de caso, dos estudios *open-label*, tres estudios retrospectivos, y un ensayo controlado y aleatorizado, encontró que el infliximab es parcialmente efectivo en pacientes con miopatías inflamatorias para mejorar la fuerza y que el 67% de los pacientes con DM

experimentaron mejoría lesiones cutáneas. Sin embargo, debido a la experiencia limitada y variable con esta terapia, se necesita de estudios adicionales para comprobar su efectividad en DM y PM refractarias.<sup>47</sup>

### Inhibidores Janus kinasa (tofacitinib)

El tofacitinib es un inhibidor parcial y reversible de la quinasa janus, las cuales son un grupo de enzimas involucradas en la hematopoyesis, y regulación del sistema inmune.<sup>48</sup>

En dermatomiositis refractaria la efectividad de este fármaco ha sido evaluada mediante diferentes tipos de estudios, pero por ahora no se cuenta con estudios aleatorizados y controlados que permitan confirmar su eficacia. Un estudio de serie de casos demostró que el uso de tofacitinib a una dosis de 5mg/TD en 4 pacientes con DM multirresistente, mejora significativamente los hallazgos cutáneos severos y atrofia inflamatoria.<sup>49</sup>

También un estudio piloto open label, evaluó sobre los criterios de respuesta terapéutica (ACR/EULAR) la efectividad del tofacitinib a una dosis diaria de 11mg (XR) en 10 participantes con DM refractaria. Se demostró que todos los sujetos del estudio lograron mejorar los índices de respuesta en 12 semanas. Además biopsias de piel realizadas a tres de los diez pacientes presentaron disminución en la señalización de STAT1.<sup>50</sup>

### Plasmaféresis

La plasmaféresis ha sido un tratamiento poco estudiado como terapia para la DM y PM refractarias, por lo que se encuentran poca literatura que soporte su uso en estas patologías. Un estudio de serie de casos, que incluyó a tres pacientes compromiso severo del tono muscular faringoesofágico, en fase aguda de dermatomiositis/polimiositis refractaria a glucocorticoides e inmunosupresores convencionales, a quienes se realizó plasmaféresis como terapia coadyuvante durante una media de 15 semanas, demostró que esta terapia podría ser efectiva en la mejoría del tono muscular, y lograr la remisión de la enfermedad.<sup>51</sup> El papel de esta terapia ha sido mayormente estudiada para la enfermedad intersticial pulmonar asociada a DM/PM refractarias, y positivas para anticuerpos anti-MDA5, dos estudios retrospectivos que evaluaron en conjunto un total de 28 pacientes, demostró que la plasmaféresis serie efectiva en aumentar la supervivencia a un año, y en mejorar la capacidad pulmonar, sin embargo, aún con la terapia la tasa de fatalidad asociada era mayor del 30%.<sup>52,53</sup>

### CONCLUSIONES

La terapéutica de dermatomiositis y polimiositis refractarias al tratamiento convencional con glucocorticoides e inmunosupresores continúa siendo un reto debido a la complejidad de estas

patologías, tanto por los diferentes fenotipos asociados, como por la falta de evidencia científica debido a la escasez de estudios clínicos que permitan comprobar la efectividad de los diferentes tratamientos.

A pesar de la deficiente evidencia científica que permitiría corroborar la eficacia de las diferentes terapias farmacológicas estas patologías. Las terapias biológicas parecen ser las más efectivas en lograr la disminución de las manifestaciones clínicas, y mejorar la morbimortalidad, especialmente el rituximab y abatacept.

Existe una clara necesidad de agentes alternativos a los existentes que permitan mejorar las tasas de morbimortalidad en DM y PM refractarias.

### REFERENCIAS

1. Amato AA, Greenberg SA. Inflammatory Myopathies. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2013; (6):1615-33. DOI: 10.1212/01.CON.0000440662.26427.bd
2. Atluri R. Inflammatory Myopathies. Mo med. 2016; 113(2):127-3.
3. Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. Journal of Internal Medicine. 2016; (1):39-51. DOI: 10.1111/joim.12524
4. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, GrauJunyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. The Lancet Neurology. 2018; (9):816-28. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30254-0
5. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, *et al.* Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. JAMA Neurology. 2018; (12):1528. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.2598
6. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. Muscle & Nerve. 2015; (5):638-56. DOI: 10.1002/mus.24566
7. Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, *et al.* Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. Modern Rheumatology. 2018; (1):1-19. DOI: 10.1080/14397595.2018.1521185
8. Keyßer G, Zierz S, Kornhuber M. Treatment of adult idiopathic inflammatory myopathies with conventional immunosuppressive drugs. Zeitschrift für Rheumatologie. 2018; (2):183-9. DOI: 10.1007/s00393-018-0471-0
9. Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, Crofford LJ, Somers EC. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. Arthritis Research & Therapy. 2012; 1: R22. DOI: 10.1186/ar3704
10. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant

- and im-munomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD003643.pub4
11. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM *et al*. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017; (5):792-801. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211400
  12. Miller M, MD. Treatment of recurrent and resistant dermatomyositis and polymyositis in adults. *Uptodate*. 2021. Disponible en: <https://n9.c/48blz>
  13. Ibrahim F, Choy E, Gordon P, Doré CJ, Hakim A, Kitaz G, *et al*. Second-line agents in myositis: 1-year factorial trial of additional immunosuppression in patients who have partially responded to steroids. *Rheumatology*. 2014; (6):1050-5. DOI: 10.1093/rheumatology/keu442
  14. Antonio CC, Juan RG. Tratado de medicina intensiva + acceso web (Spanish Edition). Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2017.
  15. Matsubara S, Kondo K, Sugaya K, Miyamoto K. Effects of tacrolimus on dermatomyositis and polymyositis: a prospective, open, non-randomized study of nine patients and a review of the literature. *Clinical Rheumatology*. 2012; (10):1493-8. DOI: 10.1007/s10067-012-2044-y
  16. Rotella K, Alvarez MR, Saperstein Y, Bhamra MS, Leon SZ, Feoktistov A *et al*. Tacrolimus Induced Remission in Drug Resistant Inflammatory Myopathy: A Case Series. *Rheumatology: Current Research*. 2018; (02). DOI: 10.4172/2161-1149.1000238
  17. Quick A, Tandan R. Mechanisms of Action of Intravenous Immunoglobulin in Inflammatory Muscle Disease. *Current Rheumatology Reports*. 2011; (3):192-8. DOI: 10.1007/s11926-011-0171-0
  18. Patwardhan A. The Value of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Idiopathic Inflammatory Myositis in the Current Transformed Era of Biologics. *Cureus*. 2020; (2): 19;12. DOI: 10.7759/cureus.7049
  19. Galimberti F, Kooistra L, Li Y, Chatterjee S, Fernandez AP. Intravenous immunoglobulin is an effective treatment for refractory cutaneous dermatomyositis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2018; (8):906-12. DOI: 10.1111/ced.13607
  20. Foreman C, Russo P, Davies N, Hissaria P, Proudman S, Hughes T *et al*. Use of intravenous immunoglobulin therapy for myositis: an audit in South Australian patients. *Internal Medicine Journal*. 2017; (1):112-5. DOI: 10.1111/imj.13308
  21. Kampylafka EI, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Dalakas M, Moutsopoulos HM, Tzioufraz AG. The effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment on patients with dermatomyositis: a 4-year follow-up study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012; 30(3):397-401.
  22. Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Modern Rheumatology*. 2012; 3:382-93. DOI: 10.3109/s10165-011-0534-4
  23. Walkiewicz-Pielaszek K, Swacha M, Bułło-Piontecka B, Rutkowski B, Olesińska M. Mycophenolate mofetil-20 years of experience in treatment of rheumatic diseases. 2015; 6:69:176-87.
  24. Olivo Pallo PA, de Souza FHC, Miozzi R, Shinjo SK. Mycophenolate mofetil in patients with refractory systemic autoimmune myopathies: case series. *Advances in Rheumatology*. 2018; 1. DOI: 10.1186/s42358-018-0035-7
  25. Hanaoka H, Iida H, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Kawahata K. Mycophenolate mofetil treatment with or without a calcineurin inhibitor in resistant inflammatory myopathy. *Clinical Rheumatology*. 2018; (2):585-90. DOI: 10.1007/s10067-018-4294-9
  26. Robert RM, Thomas FMFF, William SMP, Anthony FMF, Cornelia WMP. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Fifth edition. Elsevier; 2019.
  27. Nagappa M, Taly AB, Sinha S, Gayathri N, Bindu PS, Mahadevan A, *et al*. Efficacy and Limitations of Pulse Cyclophosphamide Therapy in Polymyositis and Dermatomyositis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2013; 4:161-8. DOI: 10.1097/CND.0b013e31828ee91
  28. Bae S, Charles-Schoeman C. Oral cyclophosphamide in treatment of patients with refractory idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective observational study. *Clinical Rheumatology*. 2018; (8):2113-23. DOI: 10.1007/s10067-018-4174-3
  29. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD010908.pub2
  30. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clinical Rheumatology*. 2014; (1):99-105. DOI: 10.1007/s10067-014-2803-z
  31. Gary FM, Ralph BM, Sherine GMMs, Iain MPFFm, James OM. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Tenth Edition. Elsevier; 2017.
  32. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC *et al*. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized, placebo phase trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2013; (2):314-24. DOI: 10.1002/art.37754
  33. Muñoz-Beamud F, Isenberg DA. Rituximab as an effective alternative therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; (6)31:896-903.
  34. Aggarwal R. Rituximab in myositis. *Rheumatology*. 2011; (12):2155-6. Disponible en: DOI: 10.1093/rheumatology/ker138
  35. Sánchez-Fernández SÁ, Carrasco Fernández JA, Rojas Vargas LM. Eficacia de rituximab en dermatomyositis y polimiositis refractarias al tratamiento convencional. *Reumatología Clínica*. 2013; (2):117-9. DOI: 10.1016/j.reuma.2012.02.007
  36. Abdul Halim S, Mohd Yusoff S. Refractory polymyositis with prolonged respiratory failure successfully treated with rituximab

- therapy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017; 263-4. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.751
37. Innami K, Mukai T, Kodama S, Morita Y. Successful treatment using rituximab in a patient with refractory polymyositis complicated by scleroderma renal crisis. *BMJ Case Reports* [Internet]. 2017; bcr-2017-221205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-221205>
  38. Gheita TA, Gheita HA, Kenawy SA. Rituximab restored the muscle power and rescued from a refractory fatal respiratory failure in a patient with elderly onset polymyositis. *Joint Bone Spine*. 2012; (1):101-2. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.06.006
  39. Wesley BM A, Stephen HMDF, Robyn OM, Leonard BM, David, Gurjit KHMP *et al.* *Middleton's Allergy: Principles and Practice (middletons Allergy Principles and Practice)*. Ninth edition. Elsevier; 2020.
  40. Tjärnlund A, Tang Q, Wick C, Dastmalchi M, Mann H, Tomasová Studýnková J, *et al.* Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed start trial. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2017; (1):55-62. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211751
  41. Çağlayan M, Işik H, Oktayoglu P. A Case of Refractory Polymyositis Successfully Treated with Abatacept Monotherapy. *Archives of Rheumatology*. 2020; (4):618-22. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7406
  42. Kerola AM, Kauppi MJ. Abatacept as a successful therapy for myositis. A case-based review. *Clinical Rheumatology*. 2014; (3):609-12. DOI: 10.1007/s10067-014-2507-4
  43. Musuruana JL, Cavallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine*. 2011; (4):431-2. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.03.022
  44. Gary FM, Ralph BM, Sherine GMMs, Iain MPFFFm, James OM. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Tenth edition. Elsevier; 2018.
  45. Aggarwal R, Rockette H, Venturupalli S, Marder G, Dimachkie M, Gazeley D, Ernste FC, Crofford L, Moghadam-Kia S, Koontz D, Zhu L, Oddis C. Tocilizumab in Myositis: Results of a Phase IIb Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2020; 72 (suplemento 10).
  46. Infliximab: Uses, Interactions, Mechanism of Action. DrugBank Online. Database for Drug and Drug Target Info. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00065>
  47. Ge Y, Li S, Chen F, He L, Li C, Lu X, *et al.* The effects of infliximab in treating idio-pathic inflammatory myopathies: A review article. *Dermatologic Therapy*. 2021; e14976. DOI: 10.1111/dth.14976
  48. Tofacitinib: Uses, Interactions, Mechanism of Action. DrugBank Online. Database for Drug and Drug Target Info. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08895>
  49. Moghadam-Kia S, Charlton D, Aggarwal R, Oddis CV. Management of refractory cutaneous dermatomyositis: potential role of Janus kinase inhibition with tofacitinib. *Rheumatology*. 2019; (6):1011-5. DOI: 10.1093/rheumatology/key366
  50. Paik JJ, Casciola-Rosen L, Shin JY, Albayda J, Tiniakou E, Leung DG, *et al.* Study of Tofacitinib in Refractory Dermatomyositis: An Open-Label Pilot Study of Ten Patients. *Arthritis & Rheumatology*. 2021; (5):858-65. DOI: 10.1002/art.41602
  51. Cozzi F, Marson P, Pigatto E, Tison T, Polito P, Galozzi P, *et al.* Plasma exchange as a "rescue therapy" for dermato/polymyositis in acute phase. Experience in three young patients. *Transfusion and Apheresis Science*. 2015; (3):368-72. DOI: 10.1016/j.transci.2015.07.005
  52. Ning Y, Yang G, Sun Y, Chen S, Liu Y, Shi G. Efficiency of Therapeutic Plasma-Exchange in Acute Interstitial Lung Disease, Associated with Polymyositis/Dermatomyositis Resistant to Glucocorticoids and Immunosuppressive Drugs: A Retrospective Study. *Frontiers in Medicine*. 2019; (6):239 DOI: 10.3389/fmed.2019.00239
  53. Abe Y, Kusaoi M, Tada K, Yamaji K, Tamura N. Successful treatment of anti-MDA5 antibody positive refractory interstitial lung disease with plasma exchange therapy. *Rheumatology*. 2019; (4):767-71. DOI: 10.1093/rheumatology/kez357