



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EN NIÑOS
MEXICANOS CON ENFERMEDADES
AUTOINMUNES (ESCLEROSIS SISTÉMICA,
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y
DERMATOMIOSITIS) Y SIN ELLAS.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

**INMUNOLOGÍA Y GENÉTICA EN DERMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

PRESENTA

CECILIA SERRANO PACHECO

TUTORA MARIA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ
CO-TUTOR MARCO ANTONIO YAMASAKI NAKASHIMADA

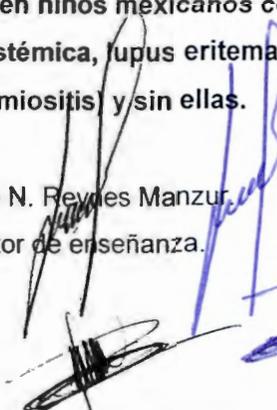


MÉXICO

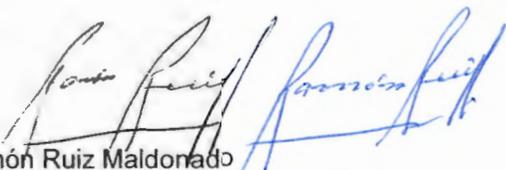
2011

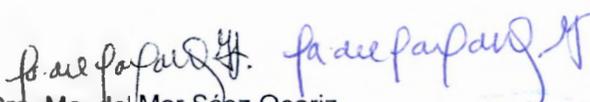
I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

Hallazgos capilaroscópicos en niños mexicanos con enfermedades autoinmunes (esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis) y sin ellas.


Dr. Jose N. Reyes Manzur,
Director de enseñanza.


Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del departamento de pre y posgrado.


Dr. Ramón Ruiz Maldonado
Profesor titular del curso


Dra. Ma. del Mar Sáez Ocariz.
Adscrita a dermatología pediátrica
Tutora de tesis.


Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada
Co-tutor de tesis


M. en C. Chiharu Murata
Asesor Metodológico



INDICE

Resumen.....	1
Antecedentes.....	2
Pregunta de investigación.....	10
Justificación.....	10
Objetivos.....	11
Hipótesis.....	12
Material métodos.....	13
Tipo y diseño del estudio.....	13
Material.....	13
Población.....	13
Criterios de selección.....	13
Método.....	14
Tamaño de la muestra.....	15
Análisis estadístico.....	16
Consideraciones éticas.....	18
Recursos.....	19
Cronograma.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	23
Conclusiones.....	26
Referencias.....	27
Tablas.....	30
Cuadros.....	32
Figuras.....	33
Anexos.....	38

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: El estudio de los capilares del pliegue ungueal proximal es útil para diagnosticar enfermedades reumáticas. Cada vez existen más estudios que apoyan su utilidad en población adulta proponiéndose patrones específicos para algunas de estas enfermedades. Existen pocos estudios de los patrones en niños, por lo que los datos en esta población son limitados. **Objetivos:** Describir los hallazgos capilaroscópicos en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedades autoinmunes (LES, DMJ, ESP) y sin ellas. Establecer si la capilaroscopia permite discriminar entre ellos, buscar asociación entre el tipo y la severidad de las enfermedades reumáticas y comparar los hallazgos capilaroscópicos entre pacientes de diferentes fototipos cutáneos. **Material y Métodos:** Se incluyeron dos grupos de pacientes, menores de 18 años, uno con enfermedades reumáticas y otro de sujetos sanos, pareados por edad, sexo y fototipo cutáneo. Se realizó capilaroscopia con dermatoscopio de luz polarizada y análisis posterior de imágenes por dos investigadores, clasificándolos de acuerdo a los hallazgos capilaroscópicos. **Análisis estadístico:** La asociación entre los hallazgos capilaroscópicos y el diagnóstico clínico establecido fue analizado por el análisis de frecuencias y el análisis de correspondencia. Se construyeron y compararon modelos discriminantes para integrar las variables que permitieran detectar los casos con la patología autoinmune y distinguir LES, DML y ESP. Se evaluó el grado de concordancia entre el resultado de los modelos discriminantes con el diagnóstico establecido por inmunología por medio de kappa simple. **Resultados:** Se estudiaron 92 pacientes y 90 controles sanos, edad promedio 13 años, 84% sexo femenino y 16% masculino. Sesenta y cuatro (70%) con diagnóstico de LES, 24 (26%) DMJ y 4 (4%) ESP. De los sanos, 17(19%) presentaron alteraciones menores y 4(4%) alteraciones mayores. En LES predominó el patrón de alteraciones menores y mayores y en DMJ y ESP el patrón de esclerodermia. La asociación entre patrón capilaroscópico y severidad de la enfermedad (en forma global) fue significativa ($p=0.0096$). **Conclusiones:** La capilaroscopia permite discriminar entre niños sanos y pacientes con enfermedades reumáticas. En LES predominan las alteraciones menores y mayores; y en DMJ predomina el patrón de esclerodermia y anomalías mayores. La severidad de la enfermedad y el patrón capilaroscópico en pacientes con LES sí muestra correlación. No existe asociación del fototipo con el patrón capilaroscópico.

ANTECEDENTES

1. Generalidades

La historia de la capilaroscopia inició hace más de 200 años, a mediados del siglo XIX, cuando Giovanni Rasori¹ observó la relación que había entre inflamación conjuntival y la presencia de “una intrincada red de asas capilares” que podían visualizarse a través de una lupa. Medio siglo más tarde, Hutchinson² realizó la distinción entre el fenómeno de Raynaud primario, y el que acompaña a otras enfermedades. En 1912, Lombard³ descubrió que los capilares periungueales de la piel podían ser visualizados utilizando un microscopio y aceite de inmersión. Y fue cuatro años más tarde cuando Weiss⁴ estandarizó la técnica de capilaroscopia y pudo tomar fotografías de los capilares.

En 1925, Brown y O’leary⁵ describieron las observaciones capilaroscópicas durante el fenómeno de Raynaud, en personas con Esclerosis Sistémica (ES). Sin embargo, Allen y Brown en 1932⁶ y Hunt en 1936⁷ criticaron la interpretación que había sido hecha de que el fenómeno de Raynaud se debía a alteraciones de la microvasculatura, argumentando que se requerían alteraciones macrovasculares para éste ocurriera. Después de estas observaciones, la capilaroscopia² cayó en desuso por décadas.

En 1973, Maricq y LeRoy⁹, publicaron el primer escrito que describía las alteraciones capilaroscópicas, y en 1976¹⁰ observaron la modificación continua del flujo capilar durante la exposición al frío, en los pacientes con fenómeno de Raynaud tanto primario como secundario.

Recientemente, Cutolo y cols¹¹ reclasificaron los 3 patrones capilaroscópicos mayores, que actualmente se consideran útiles en la evaluación de la aparición y evolución de la microangiopatía esclerodérmica, los cuales son: temprano, activo y tardío. El patrón temprano consiste en escasos capilares aumentados de tamaño, escasas hemorragias, y distribución relativamente normal de los capilares sin

pérdida evidente de los mismos. El patrón activo consiste en capilares gigantes y hemorragias frecuentes, leve desorganización de la arquitectura de los capilares, pérdida moderada de capilares, y capilares ramificados ó ausentes. El patrón tardío consiste en capilares irregularmente aumentados de tamaño, capilares gigantes escasos ó ausentes, hemorragias escasas ó ausentes, áreas avasculares extensas, capilares muy ramificados y desorganización de los capilares.

En términos generales, se considera que la capilaroscopia es útil para el diagnóstico temprano de las enfermedades del tejido conectivo, sobretodo en presencia de fenómeno de Raynaud y para estudios funcionales, en particular usando las modificaciones técnicas e implementaciones hechas en el siglo pasado.

Dentro de las enfermedades reumáticas, en particular esclerodermia, dermatomiositis y lupus, es la esclerodermia la que tiene un patrón más constante. El llamado patrón capilaroscópico de esclerodermia, consiste en la presencia de capilares aumentados de tamaño, microhemorragias, áreas avasculares y disminución en la densidad de capilares. Éste se presenta en aproximadamente el 80% de los pacientes con ES, pero sólo en el 2-12% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en presencia de anticuerpos anti- RNP U1^{12,13}.

Los hallazgos capilaroscópicos en LES suelen ser inespecíficos, observándose capilares serpenteantes y tortuosos, pocas veces dilatados, casi nunca hay áreas avasculares, y en ocasiones está incrementada la longitud de los capilares (patrón de lupus)¹⁴.

La frecuencia del patrón de esclerodermia en Dermatomiositis (DM), es similar a la descrita para ES y, se ha sugerido que en niños, algunos datos capilaroscópicos se relacionan con formas más severas de la enfermedad^{15, 16}.

Recientemente, Ingegnoli y cols¹⁷, publicaron un índice capilaroscópico pronóstico, para identificar a los pacientes con fenómeno de Raynaud que se encuentran en

riesgo de desarrollar enfermedades del espectro de la esclerodermia. Encontraron que los datos capilaroscópicos de valor pronóstico eran la presencia de capilares gigantes, microhemorragias y el número de capilares, siendo el número de capilares el de mayor pronóstico.

2. Hallazgos capilaroscópicos en pacientes pediátricos

a) Niños sanos

Existe un solo estudio de hallazgos capilaroscópicos en pacientes pediátricos, en el cual se incluyen exclusivamente niños sanos. En este estudio, Terrier y cols¹⁸ evaluaron las características capilaroscópicas en 329 niños y adolescentes sanos de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 2.1 y 16.7 años, que fueron clasificados como blancos y no blancos, dada la dificultad para la clasificación étnica en Brasil, lugar donde fue llevado a cabo el estudio.

En estos niños se evaluaron varios fenómenos microvasculares, de acuerdo a los propuestos por Andrade y cols¹⁹: microhemorragias, anomalías morfológicas de los capilares, agrandamiento de los capilares, desvascularización capilar, visibilidad del plexo venoso subpapilar, color en el fondo, visibilidad capilar general, y patrón morfológico dominante. Los hallazgos más importantes fueron que el 36% de los niños tenía una morfología capilar atípica-representada fundamentalmente por capilares bizarros, tortuosos o muy ramificados-, que hasta el 20% de los niños presentaba microhemorragias con distribución predominantemente focal, y que el 9% presento capilares aumentados de tamaño, sin llegar a observarse megacapilares.

b) Niños con enfermedades reumáticas:

Existen tres estudios fundamentales en los que se analizan los hallazgos capilaroscópicos en niños con diversas enfermedades reumáticas^{20, 22}, cuyos

resultados no son del todo comparables entre sí pues la metodología y los aspectos evaluados en cada uno de ellos son diferentes.

Pavlov–Dolijanovic S y cols²⁰ evaluaron el valor pronóstico de los hallazgos capilaroscópicos, para el desarrollo de enfermedades reumáticas en niños y adolescentes con fenómeno de Raynaud. Para tal efecto, evaluaron un total de 250 pacientes, a los cuales se les dio seguimiento por uno a seis años, después de realizar el estudio capilaroscópico. Los cambios capilaroscópicos se clasificaron como: normales, no específicos y esclerodermiformes. Encontraron que los cambios capilaroscópicos del tipo esclerodermiforme se correlacionaron con el desarrollo posterior de trastornos del espectro de la esclerodermia (ES, DM y esclerodermatomiositis).

Dolezalova y cols²¹ realizaron un estudio en el cual examinaron a 70 niños y 20 adultos. Los niños eran sanos (17) y con diversas enfermedades reumáticas como artritis idiopática juvenil, LES, DM, ES, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), fenómeno de Raynaud primario, vasculitis primaria, y otras enfermedades de tejido conectivo. De la comparación de hallazgos entre niños y adultos sanos, se encontró una menor densidad lineal de capilares en los niños.

La densidad capilar en niños con artritis juvenil idiopática, fenómeno de Raynaud primario y LES no difirió significativamente de la encontrada en los niños sanos, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura para adultos con estas enfermedades.

Sin embargo, los pacientes con DMJ, ES y EMTC mostraron una disminución en la densidad capilar, mayor anchura de capilares y capilares de morfología anormal. Las alteraciones morfológicas mas notables, con la presencia de capilares gigantes y masivamente tortuosos en casi todos los pliegues ungueales examinados, se presentaron en 5 de los 8 pacientes con DMJ.

Por su parte, Ingegnoli y cols²² estudiaron 118 niños italianos con diversas enfermedades reumáticas (artritis juvenil idiopática, LES, EMTC,ES, DM y fenómeno de Raynaud primario) y 70 controles sanos (50 niños y 20 adultos).

En este estudio, los patrones capilaroscópicos se clasificaron en patrón normal, anomalidades menores, anomalidades mayores y patrón de esclerodermia como puede verse en el cuadro 3.²²

De acuerdo con los patrones preestablecidos, en el grupo control el 40% presentó un patrón anormal, el 55.7% anomalidades menores, el 4.3% anomalidades mayores, y no hubo ningún caso con patrón de esclerodermia.

Del grupo de pacientes con enfermedades autoinmunes, los niños con artritis juvenil idiopática tuvieron anomalidades menores, sin integrarse un patrón específico. Los pacientes con fenómeno de Raynaud primario tuvieron hallazgos similares a los controles sanos, excepto por un paciente con patrón de esclerodermia. En el caso de los pacientes con EMTC y LES el porcentaje de anomalidades mayores se incrementó significativamente. Todos los pacientes con esclerodermia (8) mostraron patrones capilaroscópicos anormales: patrón de esclerodermia, anomalidades mayores y anomalidades menores.

En los pacientes con DM hubo un incremento significativo en anomalidades capilares mayores y se confirmó que las anomalidades capilares en DM son las más llamativas de todas las enfermedades del tejido conectivo. Además, las anomalidades de las asas capilares se correlacionaron con un curso clínico más severo, calcicosis y complicaciones ulcerativas. Por otra parte, estas anomalidades morfológicas características se han correlacionado con la microangiopatía presente en la biopsia de músculo.

En otros estudios se ha observado como otro hallazgo importante en pacientes con DM juvenil (DMJ), la presencia de capilares muy ramificados, rodeando un área avascular como dato de neovascularización.^{23,24.}

3. Correlación entre alteraciones capilaroscópicas y severidad de las alteraciones sistémicas en enfermedades reumáticas

Algunos estudios han sugerido que los datos capilaroscópicos pueden correlacionarse con el grado de severidad de algunas alteraciones sistémicas en enfermedades reumáticas, principalmente en DM y ES, tanto en niños como en adultos.

Selva O' llaghan y cols.,²⁵ estudiaron un grupo de pacientes adultos con miopatías inflamatorias, y se encontró que el grado de actividad y severidad de las enfermedades estudiadas, así como la afectación pulmonar intersticial, se correlacionó significativamente con un mayor número de alteraciones capilaroscópicas, lo cual había sido sugerido previamente por Silver RM y cols.,²⁶ quienes realizaron capilaroscopia del pliegue ungueal proximal, secuencialmente en 9 niños con DM y encontraron que las alteraciones capilaroscópicas se correlacionaron con el curso clínico.

Recientemente, Nascif y cols.²⁷, realizaron un estudio, en población pediátrica con DM y síndromes de sobreposición con miositis, en quienes demostraron que, las alteraciones capilaroscópicas eran más evidentes en fases activas de la enfermedad y, al encontrarse los pacientes en fase de remisión de la enfermedad, el patrón de capilaroscopia observado tendía a normalizarse.

Por otra parte, Caramaschi y cols.²⁸ estudiaron 103 adultos con ES, en quienes la severidad de la afectación sistémica tuvo correlación con la severidad de las alteraciones capilaroscópicas. Mientras que Ostojic y cols.²⁹, estudiaron 91 pacientes adultos con ES, en quienes observaron un mayor grado de alteración capilaroscópica en las formas difusas de la enfermedad, que en las formas limitadas.

En pacientes con ES se ha demostrado que la presencia de anticuerpos anti Scl-70 es mayor en la forma progresiva con patrón tardío de capilaroscopia, mientras que la de anticuerpos antinucleares es mas frecuente en pacientes con patrón capilaroscópico temprano.³⁰

Por lo que respecta al LES, también se ha encontrado correlación entre las alteraciones capilaroscópicas y marcadores de activación de las células endoteliales con las alteraciones sistémicas.^{31, 32.}

De forma tal que existe evidencia que indica que los hallazgos capilaroscópicos del pliegue ungueal proximal pueden ser marcadores de la severidad de las alteraciones sistémicas de algunas enfermedades reumáticas.

4. Ventajas de la capilaroscopia y diferentes instrumentos utilizados para realizarla:

a) Ventajas

Las ventajas de la capilaroscopia son:

No invasividad

Bajo costo

Posibilidad de llevarla a cabo con relativamente poco entrenamiento

Útil en el estudio *in vivo* de los capilares, que evita modificación de los mismos por técnicas usadas en la preparación de tejidos fijados para su estudio.

b) Instrumentos utilizados para llevar a cabo la capilaroscopia:

Se han descrito diferentes instrumentos, con los cuales puede llevarse a cabo el estudio capilaroscópico a nivel del pliegue ungueal proximal, tales como: microscopio de luz, oftalmoscopio, aparatos de epiluminiscencia digital, microscopio estereoscópico, sistemas de videocapilaroscopia, fotomacrografía y dermatoscopio.^{11, 25, 26}

Ante tal variedad de instrumentos de medición, se han llevado a cabo diversos estudios para determinar la confiabilidad de algunos de ellos. Baron y cols²⁷ evaluaron la confiabilidad de la capilaroscopia en 19 pacientes adultos con ES, utilizando 2 instrumentos de fácil acceso en el consultorio médico: oftalmoscopio y dermatoscopio de luz polarizada. Compararon los hallazgos obtenidos con oftalmoscopio y dermatoscopio, contra los obtenidos con microscopio de campo amplio como estándar de oro, en 62 dedos. Para la detección de capilares dilatados y megacapilares, la confiabilidad fue adecuada, sin embargo, no para la detección de áreas avasculares, lo cual sugiere la necesidad de un método de amplificación de imágenes.

Diversos autores han sugerido, sin embargo, que la evaluación capilaroscópica en pacientes con enfermedades reumáticas mediante dermatoscopio es de utilidad.^{25,28} Bergman y cols²⁵ realizaron estudio capilaroscópico con dermatoscopio de luz no polarizada en 106 pacientes con ES, DM, EMTC y un grupo de 170 personas sanas, determinando que los resultados obtenidos con el dermatoscopio son comparables a los obtenidos con otros instrumentos (p.ej. microscopio).

La capilaroscopia mediante aparatos de epiluminiscencia digital, permite mayor aumento (30x) que la realizada con dermatoscopio convencional (10x), y además, permite el almacenamiento y la comparación, mediante un software, de distintas imágenes obtenidas en tiempos diferentes. Sin embargo, este equipo tiene la desventaja de no ser portátil, y un costo mucho mayor que el dermatoscopio de luz polarizada²⁶. Además, con el dermatoscopio de luz polarizada, es posible realizar un registro de las alteraciones capilaroscópicas mediante el uso de aparatos fácilmente disponibles, como una cámara digital portátil²⁹, y posterior amplificación de las imágenes por computadora.

Para la correcta realización de la capilaroscopia, se deberán seguir estas recomendaciones:

Mantener el paciente en una habitación con temperatura de 20-25°C, por al menos 15 minutos antes de realizar el procedimiento. Como regla general, se recomienda la evaluación de todos los dedos. No se evaluarán los que hayan sufrido traumatismos recientes, sin embargo, las evaluaciones más precisas, suelen ser las del 4º y 5º dedos, ya que en éstos hay mayor transparencia de la piel.

Preferentemente, la persona que realiza la capilaroscopia, deberá desconocer el diagnóstico del paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los hallazgos capilaroscópicos en pacientes pediátricos mexicanos con y sin enfermedades reumáticas?

¿Son los hallazgos capilaroscópicos en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedades reumáticas útiles en la evaluación sistémica de los pacientes?

¿Existe asociación entre los hallazgos capilaroscópicos en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedades reumáticas con el tipo y la severidad de dichas enfermedades?

JUSTIFICACIÓN

El estudio capilaroscópico del pliegue ungueal proximal, es un método diagnóstico de bajo costo, no invasivo, fácil de realizar, que permite evaluar directamente el estado de la microvasculatura dérmica, e indirectamente el de la vasculatura sistémica en pacientes con enfermedades reumatológicas. Dado que algunos autores han sugerido que la severidad de los cambios microvasculares dérmicos, pudiera correlacionarse con la severidad de los cambios vasculares sistémicos,

este método diagnóstico es de gran utilidad, pero, ha sido subutilizado, tanto en población adulta como pediátrica.

Existen pocos estudios de capilaroscopia en pacientes pediátricos. Ninguno de ellos ha sido realizado en población mestiza con enfermedades reumatológicas. Debido al mestizaje presente en la población mexicana, el pliegue ungueal proximal tiende a presentar mayor pigmentación que en los caucásicos, lo cual podría establecer diferencias con los hallazgos capilaroscópicos descritos en la literatura.

Por otra parte, los estudios que describen los patrones capilaroscópicos en niños han incluido un número limitado de pacientes, por lo que, se requieren más estudios que avalen los hallazgos encontrados en ellos.

El describir los patrones capilaroscópicos en nuestra población, así como, el demostrar si tienen correlación con la severidad de la enfermedad, podría aportar una herramienta diagnóstica de gran utilidad y bajo costo, en la evaluación y seguimiento rutinario de estos pacientes.

Lo anterior beneficiaría a los pacientes, que padecen enfermedades reumáticas, al contar con una prueba no invasiva, no dolorosa, de bajo costo para complementación diagnóstica de sus padecimientos, y a los médicos e instituciones a cargo de dichos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo primario

1. Describir los hallazgos capilaroscópicos encontrados en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedades reumáticas (LES, DMJ, ESP) y sin ellas.

Objetivos secundarios

1. Establecer si en la población pediátrica mexicana la capilaroscopia permite discriminar entre niños afectados por enfermedades reumáticas (LES, DMJ, ESP) y niños sin estas enfermedades, con la posibilidad de en un estudio posterior, evaluar su utilidad como prueba diagnóstica.
2. Buscar la asociación entre el tipo y la severidad de las enfermedades reumáticas (LES, DMJ, ESP) y los hallazgos capilaroscópicos determinados en pacientes pediátricos mexicanos.
3. Evaluar la influencia del fototipo cutáneo en los hallazgos capilaroscópicos. (ver anexo 1)

HIPÓTESIS

Para el objetivo primario:

Los hallazgos capilaroscópicos en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedades reumáticas (LES, DMJ, ESP) y sin ellas, son semejantes a los descritos para la población pediátrica en la literatura.

Para los objetivos secundarios:

Los hallazgos capilaroscópicos permiten discriminar entre pacientes pediátricos mexicanos con enfermedades reumáticas (LES, DMJ, ESP) y pacientes sin ellas.

Existe asociación entre el tipo y la severidad de las enfermedades reumáticas (LES, DMJ, ESP) y los patrones capilaroscópicos determinados en pacientes pediátricos mexicanos.

Los hallazgos capilaroscópicos son diferentes de acuerdo al fototipo cutáneo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Estudio observacional, comparativo, prospectivo y transversal.

Población objetivo:

Pacientes con LES, DMJ y ESP, y niños sanos.

Población elegible:

Pacientes con diagnóstico establecido de LES, DMJ y ESP evaluados en los servicios de Inmunología y/o Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Personas sanas, de edad, sexo y fototipo cutáneo, pareados al de los pacientes con LES, DMJ y ESP, familiares de pacientes o de trabajadores del servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de inclusión:

Pacientes con enfermedades reumáticas (LES, ESP, DMJ)

Pacientes de cualquier sexo

De 0-18 años de edad

Con diagnóstico ES, DM o LES confirmado por criterios del Colegio Americano de Reumatología (ver anexo 2)

Pacientes que mediante firma de consentimiento informado de los padres, o de asentimiento (en mayores de 12 años) acepten participar en el estudio (ver Anexos 3 y 4)

Personas sanas

Cualquier sexo

De 0-18 años de edad

Pareados por edad, sexo y fototipo cutáneo con los pacientes con enfermedades reumáticas

Sin enfermedades reumáticas

Que no estén en tratamiento con medicamentos vasoactivos

Que cuenten con firma de consentimiento informado de los padres, o de asentimiento (en mayores de 12 años) para participar en el estudio

Criterios de exclusión (tanto en pacientes como en personas sanas)

Manicure excesivo

Piel del pliegue ungueal muy seca ó

Piel del pliegue ungueal muy engrosada.

Ubicación del estudio

Servicios de inmunología y dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Variables

Ver anexo 1

Procedimiento

1. Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de DMJ, LES y ESP el día de su cita a los servicios de inmunología y/o dermatología.
2. La severidad de la enfermedad se determinó por uno de los investigadores (MYN) y fue consignada en la hoja de recolección de datos (Anexo 5).

3. Se realizó estudio capilaroscópico, por cualquiera de las 2 dermatólogas (MSO, CSP) utilizando un dermatoscopio de la marca DermLite, modelo Pro II HR, mediante el cual, en conjunto con un adaptador y una cámara marca Sony, modelo DSC-W290, se capturaron imágenes fotográficas de las áreas de mejor visibilidad del 4to y 5to dedos de la mano no dominante. Dado que es difícil el cegamiento completo, pues por las características clínicas del paciente (facies, alteraciones cutáneas, disminución de la fuerza, entre otros) el diagnóstico puede inferirse por el investigador que realizó la capilaroscopia y toma de las imágenes fotográficas, las fotografías fueron almacenadas con números secuenciales (ej caso 1 – fotografía 1, fotografía 2, fotografía 3 -, caso 2 –fotografía 1, fotografía 2, fotografía 3-, etc) y al momento de ser analizadas se hizo de forma aleatoria por aleatorización simple.

4. Las imágenes se analizaron por separado por 2 investigadores (MSO, CSP), quienes consignaron los hallazgos en la hoja de recolección de datos (ver anexo 5).

5. Los puntos 3 y 4 se realizaron de igual manera para los sujetos sanos pareados por edad, sexo y fototipo cutáneo con los pacientes con enfermedades reumáticas.

Tamaño de muestra

Debido a la baja frecuencia de estas enfermedades en la población general, se estudiaron todos los casos que cumplieron los criterios de inclusión. En base a los registros de pacientes del servicio de inmunología, se calculó que se atienden 150 pacientes con enfermedades reumáticas (LES,DMJ,ESP), y consideramos que fuera factible incluir en el estudio por lo menos 100 pacientes para el grupo de enfermedad reumática y, otros 100 niños pareados en proporción de 1:1. El poder $(1-\beta)$ se calculó *post hoc*.

En caso de examinar 200 niños (100 niños con enfermedades reumáticas y 100 niños sanos) y esperando kappa de 0.8 y poder de $(1-\beta)$ de 0.8 se estableció la estimación con intervalo de confianza de 95% con límite inferior de 0.65.

$$1 - \beta = \Phi(Z_{1-\beta})$$

donde

$$Z_{1-\beta} = \sqrt{n \left\{ \frac{[\pi(1-\pi)(\kappa_1 - \kappa_0)]^2}{\pi^2 + \pi(1-\pi)\kappa_0} + \frac{2[\pi(1-\pi)(\kappa_1 - \kappa_0)]^2}{\pi(1-\pi)(1-\kappa_0)} + \frac{[\pi(1-\pi)(\kappa_1 - \kappa_0)]^2}{(1-\pi)^2 + \pi(1-\pi)\kappa_0} \right\}} - Z_{1-\alpha}$$

y $\Phi(\cdot)$ identifica la distribución normal estándar.

$$\alpha = 0.05, \beta = 0.02, \pi = 0.5, \kappa_0 = 0.65, \kappa_1 = 0.8$$

Análisis estadístico:

Previo al reporte de los resultados del análisis estadístico en busca de las asociaciones, se describió la distribución univariada de todas las variables estudiadas. De las variables cuantitativas (*edad, densidad capilar, longitud de los capilares, capilares de tamaño normal*) se reportaron la media y desviación estándar. Con las variables que presentaron discordancia importante ante la normalidad reportamos la mediana y el rango intercuartil, así como los valores máximo y mínimo. La discordancia de la distribución de las variables fue determinada por la prueba de bondad de ajuste de *Shapiro-Wilk*. Con las variables cualitativas (*grupo, sexo, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, fototipo cutáneo, capilares dilatados, megacapilares, morfología de los capilares, organización de los capilares, áreas avasculares, hemorragias patológicas, patrón de capilaroscopia*) reportamos la distribución de la frecuencia absoluta y relativa de las categorías establecidas para cada variable.

La homogeneidad de la distribución por sexo y fototipo cutáneo de los pacientes entre los dos grupos (*con enfermedad y sin enfermedad*) se evaluó mediante la prueba de χ^2 . Las medias de la edad entre ambos grupos se compararon mediante la prueba de *t* de student.

La asociación por separado de los hallazgos capilaroscópicos de variables cuantitativas (*densidad capilar, longitud de los capilares*) como variables dependientes con enfermedad reumática (*con enfermedad y sin enfermedad*), con el tipo de enfermedad (*esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis y sin enfermedad de colágena*) y con la severidad de la enfermedad (*No severo y Severo*) como variables independientes fué evaluada por medio de Análisis de Varianza (ANOVA) de un factor. Al ser estadísticamente significativa la asociación por ANOVA se realizó la comparación múltiple por la prueba de Tukey-Kramer para evitar subestimar la probabilidad del error tipo I en la comparación. La asociación de los hallazgos capilaroscópicos de variables cualitativas (*capilares dilatados, megacapilares, morfología de los capilares, organización de los capilares, áreas avasculares, hemorragias patológicas, patrón de capilaroscopia*) como variables dependientes con las mismas variables independientes arriba mencionadas fué analizada por el análisis de frecuencias con el uso de la prueba de χ^2 .

Con el fin de obtener modelos estadísticos para discriminar, primeramente, a los casos con la enfermedad autoinmune de los casos sanos, y posteriormente, para distinguir mutuamente a los casos con esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis dentro de los casos con enfermedad de colágena se procedió a realizar análisis discriminante. Las variables que optimizaron la función discriminante fueron seleccionadas por *stepwise* siendo la variable independiente el diagnóstico realizado en el Servicio de Inmunología por los médicos especialistas.

Para evaluar la concordancia entre las observaciones capilaroscópicas y diagnóstico establecido, primero realizamos el análisis de frecuencias con la prueba de χ^2 y el análisis de correspondencia para detectar y analizar las asociaciones entre las variables *patrón de capilaroscopia* (normal/patológico) y *grupo de sujetos* (sin enfermedad/con enfermedad), y entre las variables *patrón de capilaroscopia en su grado* (normal/ anormalidad menor/ anormalidad mayor/ patrón de esclerodermia) y *diagnóstico clínico de enfermedad de colágena* (sin enfermedad de colágena/ esclerosis sistémica/lupus eritematoso sistémico/ dermatomiositis), por un lado, y *severidad de enfermedad de colágena* (no severo/severo) por el otro. Una vez realizada una serie de análisis buscando de describir las asociaciones, evaluamos el grado de concordancia entre *patrón de capilaroscopia* (normal/patológico) y *grupo de sujetos* (sin enfermedad/con enfermedad) por medio de Kappa simple.

Para todas las estimaciones de parámetro construimos el intervalo de confianza de 95% y la significancia estadística fue reconocida con $\alpha < 0.05$.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico JMP8 de SAS Institute, Inc.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio es factible en personas, de acuerdo a la Ley General de Salud, y no se realizó intervención alguna en los pacientes como parte de este protocolo de investigación.

Los pacientes y los sujetos sanos, sólo se incluyeron en el estudio si los padres o tutores legales firmaban una carta de consentimiento informado (anexo 3), y en el caso de que el paciente fuera mayor de 12 años (y dependiendo de su condición cognoscitiva) una carta de asentimiento (anexo 4) donde se explicaba claramente el proyecto.

El protocolo contó, para poder llevarse a cabo, con la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

I N P
**CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN**

RECURSOS

Recursos humanos

3 Médicos, un Inmunólogo Pediatra y dos Dermatólogos

1 Maestro en Ciencias

Recursos materiales

1 Dermatoscopio , marca Dermlite , modelo Pro II HR

1 Cámara fotográfica marca Sony, modelo DSC W-290

Papel, computadora , para almacenaje de datos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

1. Realización del protocolo de investigación

1 mes y medio (octubre - noviembre 2009)

2. Solicitud de aprobación del protocolo de investigación

Noviembre 2009

3. Inclusión de pacientes y sujetos sanos realización de capilaroscopia

7 meses a partir de la aprobación (septiembre 2009 - marzo 2010)

4. Análisis de resultados

5 meses a partir de la conclusión del punto 3. (abril - agosto 2010)

5. Divulgación de los resultados

4 meses a partir de la conclusión del punto 4. (septiembre - diciembre 2010)

RESULTADOS

Se realizó el análisis capilaroscópico en 100 pacientes con enfermedades autoinmunes (LES, DMJ y ESP) y un número igual de niños sanos pareados por edad, sexo y fototipo cutáneo. La edad promedio fue de 13 (Desviación estándar [DE]: 3.5) años siendo 84% del sexo femenino y 16% del sexo masculino. Debido a una extensa pigmentación del pliegue ungueal no se pudieron observar las características capilaroscópicas en 10 controles sanos y 8 pacientes con LES, por lo que finalmente se incluyeron un total de 92 pacientes y 90 controles sanos en quienes no se detectaron diferencias estadísticas significativas para edad (prueba de t de student, $p=0.98$), sexo (prueba de χ^2 , $p= 0.74$) y fototipo cutáneo (prueba de χ^2 , $p= 0.94$).

Los hallazgos capilaroscópicos y los patrones observados al comparar los controles sanos y los pacientes con enfermedades reumáticas (como grupo) pueden verse en la cuadro 1.

De los 92 pacientes con enfermedades reumáticas, 64 (70%) correspondieron al diagnóstico de LES, 24 (26%) a DMJ y 4 (4%) a ESP. Los hallazgos capilaroscópicos y los patrones observados para cada una de las enfermedades reumáticas pueden verse en la cuadro 2.

La asociación entre patrón capilaroscópico y severidad de la enfermedad (en forma global) fue estadísticamente significativo ($p=0.0096$).

De los pacientes con LES ($n=64$), 40 (62%) tuvieron enfermedad severa y 24 (38%) enfermedad leve. De los pacientes con enfermedad severa 7 presentaron un patrón capilaroscópico normal, 13 anormalidades menores, 16 alteraciones mayores y 4 patrón de esclerodermia. En estos pacientes la asociación entre

patrón capilaroscópico y severidad de la enfermedad mostro significancia estadística ($p=0.025$).

En los pacientes con DMJ ($n=24$), 19 (79%) tuvieron enfermedad severa y 5 (21%) leve. De los pacientes con enfermedad severa 2 presentaron un patrón normal, 7 alteraciones menores y 10 alteraciones mayores. En estos pacientes la asociación entre patrón capilaroscópico y severidad de la enfermedad no mostró diferencias significativas ($p=0.21$).

Los cuatro pacientes con ESP ($n=4$), tuvieron enfermedad severa; de éstos 3 presentaron patrón de esclerodermia y 1 alteraciones menores.

A partir de los datos obtenidos se realizó análisis discriminante entre sanos y enfermos, y posteriormente sólo entre las diversas enfermedades (LES, DMJ, ESP).

Análisis discriminante entre sanos y enfermos: Se obtuvo el modelo discriminante significativo que consistió en las variables: megacapilares, áreas avasculares, forma de los capilares, densidad y longitud, con el cual se presentaron 38 de 182 casos mal clasificados (21%, 10 sanos clasificados como enfermos y 28 enfermos clasificados como sanos. Sensibilidad: 0.70; especificidad: 0.89). El nivel de concordancia entre las clasificaciones generadas por modelo y las agrupaciones verdaderas fue alta (Kappa: 0.58; IC95%: 0.46-0.70). Al utilizar el patrón capilaroscópico como única variable para construir el modelo discriminante significativo se presentaron 42 de 182 casos mal clasificados (23%, 21 sanos clasificados como enfermos y 21 enfermos clasificados como sanos. Sensibilidad: 0.77; especificidad: 0.76). El nivel de concordancia entre las clasificaciones generadas por el modelo y las agrupaciones verdaderas fue alta (Kappa: 0.54; IC95%: 0.42-0.66).

Análisis discriminante entre los diversos grupos de enfermos: Se obtuvo el modelo discriminante significativo que consistió en las variables: edad, megacapilares, áreas avasculares y hemorragias, con el cual se presentaron 13 de 92 casos mal clasificados (14%, 4 DMJ clasificados como LES, 3 LES clasificados como DMJ y 2 LES y 4 DMJ se clasificaron como ESP). El nivel de concordancia entre las

clasificaciones de enfermedades generadas por modelo y las agrupaciones verdaderas de éstas fue muy alta (Kappa: 0.70; IC95%: 0.56-0.84). Al utilizar el patrón capilaroscópico como única variable para construir el modelo discriminante significativo se presentaron 41 de 92 casos mal clasificados (45%, 3 DMJ y 1 de ESP como LES, 19 LES clasificados como DMJ y 5 LES y 13 DMJ se clasificaron como ESP). El nivel de concordancia entre las clasificaciones de enfermedades generadas por modelo y las agrupaciones verdaderas de éstas fue muy baja (Kappa: 0.23; IC95%: 0.09-0.37). Manteniendo el patrón capilaroscópico y agregando edad, megacapilares, áreas avasculares, hemorragias y forma de los capilares, siguiendo el procedimiento de Stepwise se presentaron 10 de 92 casos mal clasificados (9%, 3 DMJ y 1 ESP clasificados como LES, 3 LES y 3 ESP clasificados como DMJ y ninguno de los DMJ ni LES fueron mal clasificados como ESP). El nivel de concordancia entre las clasificaciones de enfermedades generadas por este modelo y las agrupaciones verdaderas de éstas fue muy alta (Kappa: 0.76; IC95%: 0.60-0.89). Considerando la presencia de la redundancia de información y eliminando de este último modelo las variables *hemorragias* y *forma de los capilares* se presentaron 12 de 92 casos mal clasificados (13%, 4 DMJ y 1 ESP clasificados como LES, 3 LES como DMJ y 1 LES y 3 DMJ como ESP). El nivel de concordancia entre las clasificaciones de enfermedades generadas por modelo y las agrupaciones verdaderas de éstas fue muy alta (Kappa: 0.71; IC95%: 0.56-0.86).

Para explorar el patrón de las variables que se mueven conjuntamente y su asociación con las enfermedades estudiadas, realizamos el análisis de conglomerado considerando solo el grupo de enfermos que consistió en 92 pacientes. Con el uso de las variables mencionadas en la sección de análisis estadístico se obtuvo un dendrograma (Grafica 1) en la cual se representa la similitud multivariada de los pacientes de acuerdo con la observación capilaroscópica. La conglomeración de los pacientes en dos grupos mostraron una clara diferencia de la característica de los pacientes tipificables como "pacientes con alteraciones capilaroscópicas generalizadas" y "pacientes con

menor nivel de alteraciones capilaroscópicas” (Grafica 2). Estas dos conglomeraciones de pacientes presentaron una asociación muy altamente significativa con las categorías de enfermedades autoinmunes “Con LES” versus “No LES (DM/ESP)” (Prueba de χ^2 : $p < 0.0001$) y la relación entre las categorías entre las dos variables fue visualizada claramente por medio del análisis de correspondencias (Grafica 3).

DISCUSIÓN

Los hallazgos capilaroscópicos encontrados en controles sanos y en pacientes con enfermedades autoinmunes nos ayudan a distinguir claramente entre ellos. Al igual que en la literatura^{9,15}, aunque en menor frecuencia, encontramos que algunos controles sanos pueden presentar alteraciones menores y en menor frecuencia alteraciones mayores. No existe una explicación clara del porque los controles sanos las presentan, y en el caso de las alteraciones menores podrían considerarse normales. Algunos autores consideran se debe a alteraciones de la cutícula o a los diferentes métodos con que se visualizan los capilares.^{18,21} Sin embargo, consideramos que los pacientes con alteraciones mayores deberían ser seguidos en forma longitudinal para ver si no desarrollan alguna enfermedad autoinmune en el transcurso del tiempo.

En LES, los hallazgos capilaroscópicos mas importantes son la presencia de capilares dilatados y la desorganización de los mismos. Los patrones capilaroscópicos característicos en estos pacientes son los de alteraciones menores y mayores y permiten distinguirlos de las otras enfermedades autoinmunes. En la literatura se reporta que los hallazgos capilaroscópicos son inespecíficos¹⁴ (patrón de lupus) considerando lo más relevante capilares serpenteantes y tortuosos, pocas veces dilatados, casi nunca áreas

avasculares y en ocasiones incremento en la longitud de los capilares, éste último no demostrado en nuestro estudio.

En DMJ la presencia de capilares dilatados y la disminución en la densidad capilar son hallazgos característicos concordando con lo reportado en la literatura²¹. Otros hallazgos encontrados en orden descendente de frecuencia son áreas avasculares, megacapilares y hemorragias. La forma de capilares que predomina son los tortuosos, agrandados, ramificados, muy ramificados y gigantes, y el patrón capilaroscópico es el de esclerodermia. Igneloli y cols⁹ reportaron que el patrón predominante es el de alteraciones mayores, sin embargo en nuestro estudio predominó el patrón de esclerodermia (más severo) y éste quizá pueda deberse a que la mayoría de este grupo de pacientes tenía enfermedad severa.

En ESP, a pesar de haber sido pocos casos, encontramos la presencia de capilares dilatados, megacapilares, disminución de la densidad capilar, áreas avasculares predominando así el patrón de esclerodermia. Se menciona en la literatura que dentro de las enfermedades reumáticas, la esclerodermia en adultos es la que tiene un patrón capilaroscópico más constante siendo el patrón de esclerodermia el que se presenta en aproximadamente 80% de los pacientes^{12,13}.

La mayoría de los investigadores concuerdan que entre todas las enfermedades autoinmunes, la ESP y la DM^{8,10} son las que exhiben cambios capilaroscópicos más importantes.

En nuestro estudio se demuestra que la concordancia de hallazgos capilaroscópicos y enfermedad autoinmune es clara, y que el patrón capilaroscópico tiene capacidad discriminativa entre las diferentes enfermedades autoinmunes.

En adultos se encontró en algunos casos asociación entre el tipo y la severidad de las enfermedades autoinmunes^{25,27,28}. En nuestros casos pediátricos solo se encontró una clara asociación con la severidad de la enfermedad en los pacientes con LES. Dado que en este estudio tenemos mayor cantidad de pacientes con LES y pocos casos de DMJ y ESP existe la posibilidad de que se requiera un mayor tamaño de muestra de pacientes con DMJ y ESP para poder encontrar dicha asociación.

A partir del análisis discriminante entre sanos y enfermos obtuvimos dos modelos; el modelo que consiste solo en el patrón capilaroscópico (densidad, longitud, forma de los capilares, arreglo de los capilares, hemorragias) el cual genera un 23% de casos mal clasificados; y el modelo que integra megacapilares, áreas avasculares, forma de los capilares, densidad, longitud con lo cual los casos mal clasificados se reducen al 21%. Aunque pareciera que este último modelo es el mejor, es importante reconocer que con sólo brindar al inmunólogo un resumen del patrón capilaroscópico podemos dar información suficiente para distinguir casos sanos de casos enfermos.

El análisis discriminante entre los diversos grupos de enfermos generó cuatro modelos encontrando que el que obtuvo mejor nivel de concordancia por modelos y por agrupaciones verdaderas fue el que incluyó edad del paciente, patrón capilaroscópico, megacapilares, áreas avasculares, hemorragias y forma de los capilares, ya que sólo se presentaron 9% de casos mal clasificados con una kappa de 0.76. Por otro lado, el modelo que solo incluyó el patrón capilaroscópico presentó un bajo nivel de concordancia y un elevado porcentaje de casos mal clasificados (45%). Estos hallazgos sugieren fuertemente que el modelo obtenido a través del análisis discriminante podría convertirse en un instrumento de tamizaje para la identificación, evaluación y seguimiento de pacientes con enfermedades autoinmunes. Sin embargo ello requiere un estudio de cohorte.

CONCLUSIONES

En muy raras ocasiones los niños sanos pueden presentar anomalías menores y mayores aisladas sin indicar enfermedad autoinmune. En los pacientes con LES se presenta característicamente y con relevante importancia la presencia de alteraciones menores y mayores; mientras que en los pacientes con DMJ predomina el patrón de esclerodermia y las anomalías mayores. La evaluación capilaroscópica permite discriminar entre niños sanos y pacientes con enfermedades reumáticas.

La severidad de la enfermedad y el patrón capilaroscópico en pacientes con LES sí muestra correlación, no así en pacientes con DMJ y ESP.

En los fototipos 3, 4 y 5 debido a que presentan hiperpigmentación del pliegue ungueal proximal puede ser difícil visualizar los capilares. No existe asociación del fototipo con el patrón capilaroscópico.

El estudio capilaroscópico del pliegue ungueal proximal es un método diagnóstico de bajo costo, no invasivo, reproducible, fácil de realizar, que permite evaluar directamente el estado de la microvasculatura dérmica, e indirectamente el de la vasculatura sistémica en pacientes con enfermedades autoinmunes. La presencia de estas alteraciones capilaroscópicas puede tener valor pronóstico y diagnóstico.

Sería importante realizar un estudio longitudinal prospectivo para evaluar los cambios del patrón de capilaroscopia de acuerdo a la respuesta al tratamiento, además de realizar un seguimiento de los controles sanos con alteraciones menores y mayores, para asegurar que se trata de alteraciones sin valor patológico.

REFERENCIAS:

1. Cutolo M, Grassi W, Matucci M. Raynaud's Phenomenon and the Role of Capillaroscopy. *Arthr Rheum* 2003; 48: 3023- 30.
2. Hutchinson H. Raynaud's phenomenon. *Presse Med* 1901;71:403-5.
3. Lombard WP. The blood pressure in the arterioles, capillaries, and small veins of the human skin. *Am J Physiol* 1911;29:355-62.
4. Weiss W. Demonstration von Hautkapillarveraenderungen beiakuter Nephritis. *Med BI Landerver* 1916;LXXXVI:383.
5. Brown GE, O'Leary PA. Skin capillaries in scleroderma. *Arch Intern Med* 1925;36:73-88.
6. Allen EV, Brown JE. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932;22:187-200.
7. Hunt JH. The Raynaud's phenomenon: a critical review. *QJM* 1936;5:399-444.
8. Maricq HR, Le Roy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by widefield microscopy. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 619-28.
9. Cutolo M , Sulli A, Pizzorini C, Acardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-160.
10. Maricq HR, Downey JA, Le Roy EC. Standstill nailfold capillary blood flow during cooling in scleroderma and Raynaud's syndrome. *Blood Vessels* 1976; 13: 338-49.
11. Cutolo M , Pizzorini C, Sulli A. Capillaroscopy . *Best Prac Res Clin Rheum* 2005; 19: 437-52.
12. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 465- 81.

13. Bennett RM. Mixed connective tissue disease and others overlap syndrome. En Harris ED ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7a Ed. Elsevier, 2005: 1258-78.
14. Mafaldo Diógenes A, Bonfá E, Fuller R. Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus* 2007; 16: 254-58.
15. Nussbaum AI, Silver RM, Maricq HR. Serial changes in nailfold capillary morphology in childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1983;26: 1169-72.
16. Spencer- Green G, Crowe WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities and clinical outcomes in childhood dermatomyositis *Arthritis Rheum* 1982; 25: 954-58.
17. Ingegnoli F, Zeni S, Gerloni V. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clin and Experimental Rheumatol* 2005; 23: 905-11.
18. Terreri MT, Andrade LE, Puccineli ML. Nail Fold Capillaroscopy: Normal findings in Children and Adolescents. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 36-42.
19. Andrade LEC, Gabriel A Jr, Assad RL. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:21-31.
20. Pavlov-Dolijanovic S, Nemanja D, Ostojic P. The Prognostic value of Nailfold Capillary Changes for the Development of Connective Tissue Disease in Children and Adolescents with Primary Raynaud Phenomenon: A Follow Up Study of 250 Patients. *Pediatric Dermatol* 2006; 23: 437-42.
21. Dolezalova P, Young SP, Bacon PA Southwood TR. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 444-49.
22. Ingegnoli F, Boracchi P, Lubatti Ch. Prognostic model on Nailfold Capillaroscopy for Identifying Raynaud's Phenomenon Patients at High Risk

- for the Development of a Scleroderma Spectrum Disorder. *Arthr Rheum* 2008; 58 : 2174-82.
23. Spencer-Green G, Crowe WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1982; 25:954: 58.
24. Silver RM, Maricq HR . Childhood dermatomyositis serial microvascular studies . *Pediatrics* 1989; 83: 278-83.
25. Bergman R, Sharony L, Schapira D. The handheld Dermatoscope as a Nail-Fold Capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1027-30.
26. Beltrán E, Toll A, Pros A. Assessment of nailfold capillaroscopy by 30x digital epiluminiscence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. *Clin Lab Invest* 2007; 156: 892 -98.
27. Baron M, Bell M, Bookman A. Office capillaroscopy in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1268-74.
28. Bauersachs RM. The poor man's capillary microscope: A novel technique for the assessment of capillary morphology . *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 435-37.
29. Sontheimer MD. A portable digital microphotography unit for rapid documentation of periungual nailfold capillary changes in autoimmuneconnective tissue diseases. *J Rheumatol* 2004;31: 539-44.

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

CUADROS

Cuadro 1. Hallazgos capilaroscópicos en casos sanos y enfermos.

	Sanos (n=90)	Enfermos (n=92)	p
Capilares dilatados	14(16%)	56(61%)	<0.0001†
Megacapilares	1(1%)	16(17%)	<0.0001†
Áreas avasculares	0(0%)	31(34%)	<0.0001†
Hemorragias	0(0%)	18(20%)	<0.0001†
Desorganización	4(5%)	48(52%)	<0.0001†
Forma de los capilares*			
1	76(84%)	29(32%)	<0.0001†
2	11(12%)	23(25%)	<0.0001†
3	3(4%)	29(31%)	<0.0001†
4	0(0%)	11(12%)	<0.0001†
Patrón capilaroscópico*			
1	69(77%)	20(22%)	<0.0001†
2	17(19%)	24(26%)	<0.0001†
3	4(4%)	27(29%)	<0.0001†
4	0(0%)	21(23%)	<0.0001†
Longitud‡	376.4 (145.8)	565.8 (203.0)	<0.0001‡
Densidad▼	7.3 (1.4)	5.2 (1.8)	<0.0001‡

*Forma de los capilares: 1= Horquilla, 2=Tortuoso, menos del 50%, 3=Tortuoso, más del 50%, agrandados, ramificados, serpenteantes, 4=Tortuosos, agrandados, ramificados, muy ramificados, gigantes.

▼Patrón capilaroscópico: 1= Normal, 2= alteraciones menores, 3= alteraciones mayores, 4= patrón de esclerodermia.

♦Longitud: micras (DE)

▼Densidad: número de capilares por mm (DE)

† Prueba de X²

‡ Prueba T de student

Cuadro 2. Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES, DMJ y ESP

	LES (n=64)	DMJ (n=24)	ESP (n=4)	p
Capilares dilatados	32(50%)	21(88%)	3(75%)	<0.0027†
Megacapilares	1(2%)	12(50%)	3(75%)	<0.0001†
Áreas avasculares	12(19%)	17(71%)	2(50%)	<0.0001†
Hemorragias	3(5%)	12(50%)	3(75%)	<0.0001†
Desorganización	24(38%)	8(21%)	3(75%)	<0.0001†
Forma de los capilares●				
1	26(41%)	2(8%)	0(0%)	<0.0001†
2	18(28%)	5(21%)	1(25%)	<0.0001†
3	19(30%)	8(33%)	2(50%)	<0.0001†
4	1(1%)	9(38%)	1(25%)	<0.0001†
Patrón capilaroscópico◦				
1	18(28%)	2(8%)	0(0%)	<0.0001†
2	22(34%)	1(4%)	1(25%)	<0.0001†
3	19(30%)	8(34%)	0(0%)	<0.0001†
4	5(8%)	13(54%)	3(75%)	<0.0001†
Longitud♦	559.7 (219.9)	587.5 (166.3)	637.5 (309.2)	<0.6966‡
Densidad▼	5.8 (1.5) ^a	3.9 (1.6) ^b	3.8 (2.5) ^b	<0.0001‡

●Forma de los capilares: 1= Horquilla, 2=Tortuoso, menos del 50%, 3=Tortuoso, mas del 50%, agrandados, ramificados, serpenteantes, 4=Tortuosos, agrandados, ramificados, muy ramificados, gigantes.

◦Patrón capilaroscópico: 1= Normal, 2= alteraciones menores, 3= alteraciones mayores, 4= patrón de esclerodemia.

♦Longitud: micras (DE)

▼Densidad: número de capilares por mm (DE)

† Prueba de χ^2

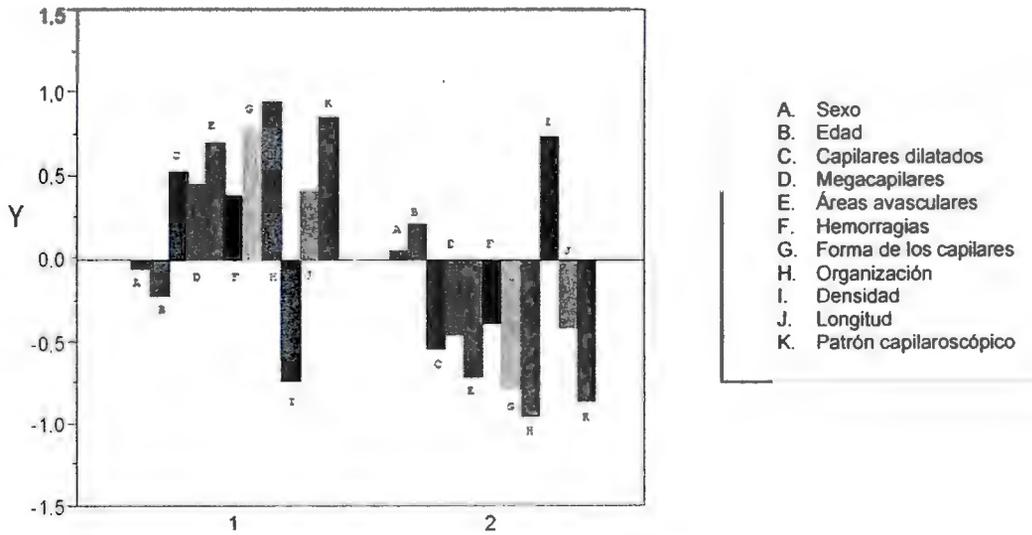
‡ ANOVA, se hizo la comparación múltiple por Tukey-Kramer HSD., los grupos no conectados por la misma letra son significativamente diferentes.

El porcentaje debe leerse según la columna de cada enfermedad.

PATRONES	DENSIDAD	LONGITUD	FORMAS DE LOS CAPILARES	ARREGLO DE LOS CAPILARES	HEMORRAGIAS PATOLOGICAS
Normal (figura 1)	6-8/mm	200-500micras	Horquilla	Filas paralelas	No
Anormalidades Menores (Figura 2)	6-8/mm	Elongación, menos del 10% de los capilares	Tortuoso, menos del 50%	Filas paralelas	No
Anormalidades mayores (Figura 3)	6-8 ó menos /mm	Elongación, más de 10% de los capilares	Tortuoso , más del 50%, agrandados, ramificados, serpenteantes	Desorganizado	Sí
Patrón de esclerodermia (Figura 4)	Menos de 6/mm	Elongación, más del 10% de los capilares	Tortuosos, agrandados, ramificados, muy ramificados, gigantes	Desorganizado, con ó sin áreas avasculares	Sí

Cuadro 3: Patrones capilaroscópicos

Grafica. 2. Grafica de dos conglomerados.



Grafica 3. Análisis de correspondencia

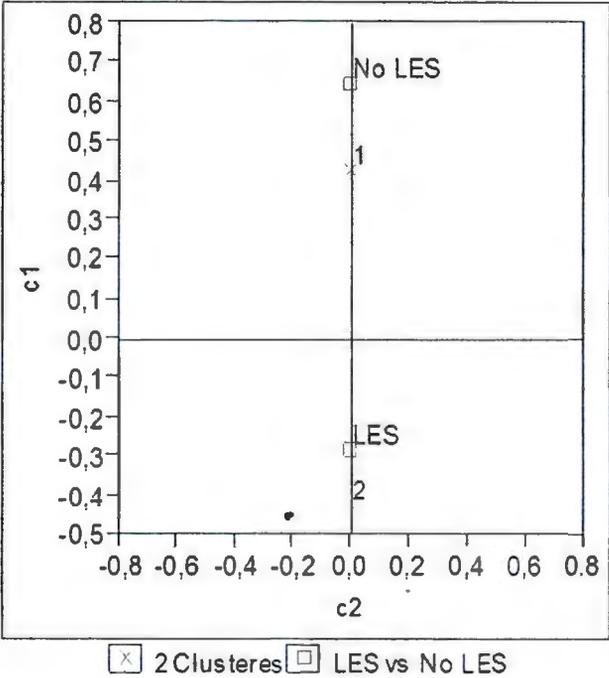


Figura 1. Patron de cañilaroscopia normal



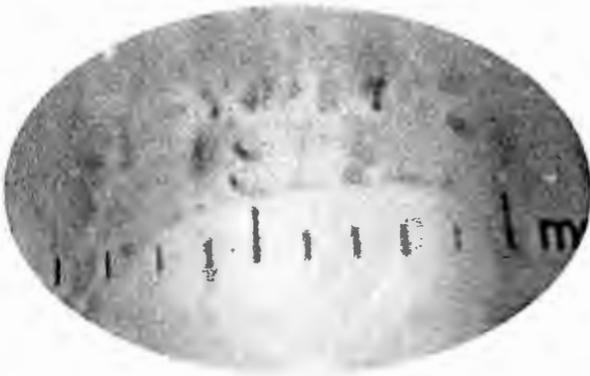
Figura 2. Patron de capilaroscopia con alteraciones menores



Figura 3. Patron de capilaroscopia con alteraciones mayores



Figura 4. Patron de esclerodermia



ANEXOS

ANEXO 1

VARIABLES

Variable	Abreviatura	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Grupo de sujetos	G	Agrupación de los sujetos del estudio según la presencia ó ausencia de enfermedad reumática		Cualitativa nominal	Sin enfermedad reumática / Con enfermedad reumática
Edad	E	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Se basará en la consignada en el expediente clínico	Cuantitativa / Discreta	Años
Sexo	S	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra	Se basará en el consignado en el expediente clínico	Cualitativa/ Nominal	Hombre Mujer
Esclerosis sistémica progresiva	ESP	Enfermedad difusa del tejido conjuntivo, caracterizada por el endurecimiento y la pérdida de la elasticidad de la piel insuficiencia vascular, manifestaciones musculoesqueléticas y afección visceral	Se basará en los criterios diagnósticos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología *	Cualitativa/ Nominal	Sí/ No
Lupus eritematoso sistémico	LES	Es un trastorno autoinmunitario, inflamatorio y crónico que puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones y otros órganos.	Se basará en los criterios diagnósticos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología *	Cualitativa/ Nominal	Sí / No

Dermatomiositis	DM	Es una enfermedad del tejido conectivo, caracterizado por inflamación de los músculos y de la piel	Se basará en los criterios diagnósticos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología	Cualitativa/ Nominal	Si/ No
Fototipo cutáneo	FC	Conjunto de características físicas de la persona que determinan su capacidad para broncearse	Se basará en la clasificación de Fitzpatrick	Cualitativa/ Ordinal	Tipo I Tipo II Tipo III Tipo IV Tipo V Tipo VI
Densidad capilar	DC	Número de capilares /mm en la fila distal del pliegue ungueal proximal	Se contará el número de capilares/mm	Cuantitativa / Discreta	Número de capilares/mm
Longitud de los capilares	LC	Longitud: magnitud que expresa la distancia entre dos puntos Capilar : tipo de <u>vaso sanguíneo</u> formado por la terminación de ramas de <u>arteriolas</u>	Se medirá la longitud de los capilares mediante adaptación de software a las imágenes almacenadas	Cuantitativa /continua	μ
Capilares de tamaño normal	CN	Tipo de <u>vaso sanguíneo</u> formado por la terminación de ramas de arteriolas, que, por su naturaleza, forma o magnitud, se ajusta a ciertas normas fijadas de antemano.	Se medirá la longitud de los capilares mediante adaptación de software a las imágenes almacenadas	Cuantitativa /continua	μ

Capilares dilatados	CD	Tipo de <u>vaso sanguíneo</u> formado por la terminación de ramas de <u>arteriolas</u> , más extenso de lo normal	Dilatación 4 a 10 veces respecto al resto de los capilares	Cualitativa/ Nominal	Si / No
Megacapilares	MC	Capilar : tipo de <u>vaso sanguíneo</u> formado por la terminación de ramas de <u>arteriolas</u> Mega: grande	Dilatación 10 veces ó más con respecto a l resto de los capilares	Cualitativa nominal	Si / No
Morfología de los capilares	Morf C	Se refiere a la forma del <u>vaso sanguíneo</u> formado por la terminación de ramas de <u>arteriolas</u>	Se valorará como: horquilla: con forma en U tortuoso: con entrecruzamientos Ramificado: una ó más ramas salen del capilar	Cualitativa/ nominal	Horquilla Tortuosidad Ramificación
Organización de los capilares	OC	Disposición, arreglo, orden de los <u>vasos sanguíneos</u> formado por la terminación de ramas de <u>arteriolas</u>	Se considera organizada cuando los capilares se distribuyen en fila en la parte distal del pliegue ungueal y desorganizada, si se distribuyen en forma anárquica	Cualitativa/ nominal	Organizada desorganizada
Áreas avasculares	AA	Territorios que presentan ausencia de vasos sanguíneos	Ausencia de 2 vasos consecutivos en la fila de	Cualitativa/ Nominal	Ausentes Una ó dos áreas avasculares

			capilares, de acuerdo a la densidad en otros sitios de la misma		Más de 2 áreas avasculares Áreas avasculares extensas y confluentes
Hemorragias patológicas	HP	Flujo de sangre por rotura de vasos sanguíneos Que se convierte en enfermedad	Las presentes sobre la parte superior ó a lo largo de todo el capilar	Cualitativa/ Nominal	Si/ No
Patrón de capilaroscopia	PC	Modelo de capilaroscopia observado por Ingegnoli et al en 40% de las personas sanas,	De acuerdo a lo descrito por Ingegnoli et al	Cualitativa/ nominal	Normal Anormalidades menores Anormalidades mayores Patrón de esclerodermia
Severidad de la enfermedad	SevEn	Grado de alteración de la salud	No severa: enfermedad que no afecte órgano vital y que no requiera manejo con inmunosupres or agresivo. Severa: Enfermedad que afecte cualquier órgano vital (pulmón, riñón, hematológico) y/o requiera manejo inmunosupres	Cualitativa/ Nominal	No severa Severa

			or intenso (ciclofosfamida, azatioprina, clorambucil),		
--	--	--	---	--	--

ANEXO 2

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LAS ENFERMEDADES REUMATICAS :

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis: Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. Enfermedad renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o 3+ o cilindros celulares.
8. Trastorno neurológico: Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.
9. Trastorno hematológico: Anemia hemolítica o leucopenia ($< 4.000/mm^3$) o linfopenia ($< 1.500/mm^3$) o trombocitopenia ($< 100.000/mm^3$) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Trastorno inmunológico: Anti-DNA, anti-Sm, y/o Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL).
11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnóstico de LES (especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente).

Criterios 1980 para la Clasificación de Esclerosis Sistémica

El American College of Rheumatology (ACR) ha definido los criterios, con una sensibilidad del 97 % y especificidad del 98 % para esclerosis sistémica (SSc), y son los siguientes:

Criterio Mayor:

- Esclerosis proximal difusa (troncal) (piel tirante, engrosada, induración sin fovea)

Criterios Menores:

- Esclerodactilia (solamente dedos de manos y/o pies)
- Cicatrices puntiformes digitales o pérdida de sustancia en los pulpejos digitales
- Fibrosis pulmonar basal bilateral

Los pacientes deben cumplir el criterio mayor o dos de los tres criterios menores. El fenómeno de Raynaud es observado en el 90-98 % de los pacientes con SSc.

Criterios diagnósticos de Bohan y Peter para la Dermatomiositis

(es la más utilizada por su aplicación práctica).

- 1- Debilidad muscular simétrica y proximal de la cintura escapular, cintura pelviana y de los músculos flexores anteriores del cuello, progresiva en semanas o meses, con o sin disfagia o compromiso de los músculos respiratorios.
- 2- Elevación de las enzimas séricas musculares (Creatinfosfoquinasa (CPK), Lactodeshidrogenasa (LDH), Aldolasa, transaminasa sérica glutámico-oxalacético (GOT), transaminasa sérica glutámico-pirúvico (GPT)).
- 3- Cambios electromiográficos (EMG) compatibles con un patrón miogénico.
- 4- Anormalidades en la biopsia muscular compatible con miositis.
- 5- Lesiones cutáneas típicas (rash en heliotropo, rash eritematoescamoso, signo de Gottron, edema periorbitario).

De acuerdo a la cantidad de criterios que presentan los pacientes se habla de:

PM definida (4); probable (3) y posible (2).

DM definida (3 ó 4), probable (2) y posible (1) todos deben tener el compromiso cutáneo.

ANEXO 3

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, declaro que acepto que mi hijo(a) participe de manera voluntaria en el protocolo de investigación: "Hallazgos capilaroscópicos en niños mexicanos con enfermedades reumáticas (esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis) y sin ellas" el cuál es dirigido por las Dras. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez y Cecilia Serrano Pacheco.

Me ha sido explicado en forma clara y con palabras que he comprendido que el estudio tiene como objetivo describir los hallazgos capilaroscópicos (mediante observación con un instrumento llamado capilaroscopia) encontrados en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedades reumáticas y sin ellas. También se me ha explicado el procedimiento que habrá de realizarse, el cual, consistirá en que se aplicará un gel especial sobre los dedos y posteriormente se tomarán fotografías que serán analizadas por los investigadores. Entiendo que dicho procedimiento no es doloroso ni molesto en absoluto y no interfiere de ninguna manera con el tratamiento para la(s) enfermedad(es) que me mi hijo(a) padece.

También he sido informado que mi hijo(a) podrá retirarse del proyecto en el momento que así lo decida, sin que esto afecte la atención médica que recibe en el Instituto Nacional de Pediatría.

Nombre del paciente

Nombre y firma del padre o tutor

Fecha

Nombre y firma del investigador

Fecha

Nombre y firma del testigo 1

Fecha

Dirección del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

Fecha

Dirección del testigo 2

ANEXO 4

CARTA DE ASENTIMIENTO

Por medio de la presente, declaro que acepto participar de manera voluntaria en el protocolo de investigación: "Hallazgos capilaroscópicos en niños mexicanos con enfermedades reumáticas (esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis) y sin ellas" el cuál es dirigido por las Dras. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez y Cecilia Serrano Pacheco.

Me ha sido explicado en forma clara y con palabras que he comprendido que el estudio tiene como objetivo describir los hallazgos capilaroscópicos (mediante observación con un instrumento llamado capilaroscopio) encontrados en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedades reumáticas y sin ellas. También se me ha explicado el procedimiento que habrá de realizarse, el cual, consistirá en que se aplicará un gel especial sobre los dedos y posteriormente se tomarán fotografías que serán analizadas por los investigadores. Entiendo que dicho procedimiento no es doloroso ni molesto en absoluto y no interfiere de ninguna manera con el tratamiento para la(s) enfermedad(es) que padezco.

También he sido informado que podré retirarme del proyecto en el momento que así lo decida, sin que esto afecte la atención médica que recibo en el Instituto Nacional de Pediatría.

Nombre y firma del paciente

Fecha

Nombre y firma del investigador

Fecha

Nombre y firma del testigo 1

Fecha

Dirección del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

Fecha

Dirección del testigo 2

ANEXO 5

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

Nombre:		
Edad:		
Sexo:		
Fototipo cutáneo:		
Expediente:		
Diagnóstico:		
Pliegue ungueal estudiado:		
	SI	NO
ENFERMEDAD SEVERA		
	SI	NO
Capilares dilatados		
Megacapilares		
Areas avasculares		

Hemorragias patológicas		
Forma de los capilares		
Organización		

Densidad				
Longitud				
Tamaño				
	Normal	Anormalidades Menores	Anormalidades Mayores	Patrón de esclerodermia
Patrón de capilaroscopia				