



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PREVALENCIA DE CALCINOSIS CUTIS DISTRÓFICA DETERMINADA
POR EXPLORACIÓN FÍSICA Y CENTELLEOGRAFÍA ÓSEA EN
PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS JUVENIL Y ESCLEROSIS
SISTÉMICA PROGRESIVA/CREST”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

DRA. ANGÉLICA CARRILLO RINCÓN

TUTOR:

DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIERREZ

ASESOR METODOLÓGICO
M.C. CHIHARU MURATA



México, D.F. 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



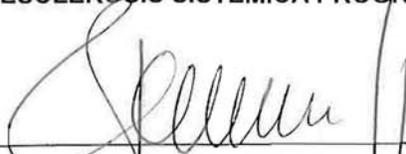
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

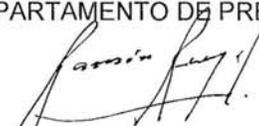
PREVALENCIA DE CALCINOSIS CUTIS DETERMINADA POR EXPLORACIÓN
FÍSICA Y CENTELLEOGRAFÍA ÓSEA EN PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS
JUVENIL Y ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA/CREST



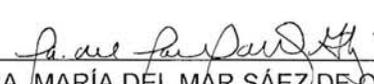
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. RAMÓN RUÍZ MALDONADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ
TUTOR DE TESIS



M.C. CHIHARU MURATA
ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

	Página
Resumen estructurado	2
Marco teórico	3
Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación	13
Justificación	14
Objetivos	14
Hipótesis	15
Material y métodos	15
Análisis estadístico	17
Consideraciones éticas	18
Resultados	18
Discusión	19
Conclusiones	22
Referencias	23
Tablas	27
Figuras	29
Anexos	35

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: La calcinosis observada en los pacientes con enfermedades autoinmunes corresponde a la forma distrófica, la cual aparece en tejidos alterados por daño estructural, hipovascularidad o hipoxia tisular, en presencia de un metabolismo normal de calcio o fósforo. En la dermatomiositis juvenil, la calcinosis afecta de un 30 a 70% de los niños y adolescentes. En la esclerosis sistémica progresiva, la calcinosis distrófica se observa entre el 25 y el 40% de los pacientes. El diagnóstico puede realizarse mediante el examen físico, con la detección de nódulos subcutáneos, pétreos, que pueden ulcerarse y liberar material blanquecino. Sin embargo los depósitos profundos o los nódulos pequeños pueden no ser apreciados durante el examen físico. Los métodos radiográficos convencionales pueden evidenciar los depósitos de calcio, sin embargo en casos de depósitos incipientes, la radiografía puede ser insuficiente. Se ha utilizado la centelleografía ósea marcada con Tc99-MPD o estudios de resonancia magnética para la identificación de la calcinosis distrófica. Sin embargo, no existe ningún método validado para demostrar la extensión y severidad de la calcinosis.

Objetivos: 1. Estimar la frecuencia de calcinosis distrófica en los pacientes con dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica progresiva/síndrome CREST. 2.- Establecer un método de imagen para la determinación cuantitativa de la presencia y extensión de calcinosis. 3.- Estimar la concordancia entre el diagnóstico de calcinosis en los pacientes mediante el diagnóstico clínico y el diagnóstico centelleográfico. 4.- Realizar el análisis para la determinación de la diferencia de sensibilidad entre los dos métodos de diagnóstico (clínica y centelleografía).

Material y métodos: El presente estudio forma parte del protocolo denominado "Eficacia del uso de bifosfonatos para el tratamiento de la calcinosis distrófica en pacientes con enfermedades autoinmunes". Constituye la primera parte del mismo, donde se captará a los pacientes con dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica progresiva/síndrome CREST. Además de servir para captar a los pacientes, nos permitió conocer la prevalencia de calcinosis distrófica en estos pacientes, así como su localización y extensión. Se realizó una exploración física minuciosa de cada uno de los pacientes junto con un expediente iconográfico. Posteriormente se realizó, en cada paciente, una centelleografía ósea con Tc⁹⁹-MPD y el resultado de cada paciente reportado fue analizado y comparado con la exploración física.

Resultados: El diagnóstico más común fue el de dermatomiositis juvenil en 17 de los 20 pacientes, seguido por 2 pacientes con esclerosis sistémica progresiva, y 1 paciente con sobreposición dermatomiositis juvenil/esclerosis sistémica progresiva. La calcinosis se encontró mediante exploración física en 16 pacientes: 13 con dermatomiositis juvenil, en los 2 pacientes con esclerosis sistémica progresiva y en el paciente con sobreposición. La centelleografía ósea demostró calcinosis solamente en 9 pacientes, reportándose como normal en 3 pacientes con calcinosis localizada y en 5 pacientes con calcinosis diseminada, y encontró calcinosis en 1 paciente cuya exploración física fue normal. No se encontró asociación entre la exploración física y los hallazgos en la centelleografía ósea ($p=0.852$). No se encontró concordancia entre los hallazgos clínicos y los hallazgos por centelleografía ósea ($kappa =0.0384$). No se encontró correlación entre la extensión de la calcinosis cutis determinada mediante la exploración física, y los hallazgos de la centelleografía ósea ($p=0.27$).

Conclusiones: La calcinosis cutis se observó en el 78% de pacientes con DMJ y el 100% de ESP. No se encontró correlación entre los resultados de la exploración física ni de forma global, ni al analizar la extensión y sitios afectados por la calcinosis cutis. Si bien el tamaño de la muestra es de sólo 20 pacientes, y podría suceder que al incrementarse la muestra lográramos obtener dicha concordancia, consideramos que ambos métodos de diagnóstico son en realidad complementarios, y permiten detectar calcinosis cutis en localizaciones diferentes.

MARCO TEÓRICO

I CALCINOSIS CUTIS

La calcinosis cutis es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por el depósito de cristales de hidroxapatita o fosfato de calcio amorfo en piel y tejidos blandos. En la calcinosis cutis, los depósitos anormales de sales de calcio aparecen en la dermis o hipodermis¹.

Virchow describió a la calcinosis por primera vez en 1855, y con el tiempo ésta ha sido clasificada en base a los mecanismos fisiopatogénicos en 5 categorías principales^{2,3}:

1. **distrófica**: se describirá más adelante
2. **Metastásica**: se caracteriza por un metabolismo anormal del calcio y/o el fósforo, ocasionando la precipitación del calcio en piel y tejidos subcutáneos, como el observado en pacientes con hipervitaminosis D, hiperparatiroidismo e hipercalcemia paraneoplásica, entre otros. Esta condición afecta con mayor frecuencia la media de las arterias y los órganos viscerales, aunque ocasionalmente se puede presentar como nódulos firmes localizados en el tejido subcutáneo cerca de grandes articulaciones.
3. **idiopática**: ocurre en personas sanas con un metabolismo normal, apareciendo en ausencia de anomalías tisulares o metabólicas evidentes. Clínicamente se presenta en forma de nódulos subcutáneos múltiples, que pueden aparecer en la infancia o en la edad adulta temprana, y puede ser localizada o generalizada. Un ejemplo lo constituye la calcinosis idiopática del escroto.
4. **iatrogénica**: es la calcificación cutánea que aparece como un efecto secundario de algunos tratamientos.

5. **calcifilaxis:** consiste en la calcificación de pequeños vasos, fundamentalmente de la dermis o el tejido celular subcutáneo, y se ha visto frecuentemente asociada con insuficiencia renal.

La **calcinosis distrófica** es la forma más común de calcinosis cutis y ocurre en presencia de un metabolismo normal de calcio y fósforo. Los depósitos de calcio aparecen en tejidos previamente alterados por daño estructural, hipovascularidad o hipoxia tisular⁴. La afección cutánea es una característica frecuente.

La fisiopatología de la calcinosis es desconocida. A pesar de que fisiológicamente en los tejidos existen concentraciones de calcio (Ca) y fosforo (P) cercanos a la saturación, la calcificación tisular es inusual debida a la presencia de inhibidores endógenos de la calcificación. La calcificación puede ocurrir cuando hay una pérdida de los inhibidores o cuando se presentan los promotores de la calcificación, como nucleadores de cristal. Se considera que en los casos de calcinosis cutis, los compuestos insolubles de calcio se depositan en la piel debido a factores locales y/o sistémicos, ya sean metabólicos o físicos². En los casos de calcificación metastásica, la calcificación ectópica puede ocurrir ante hipercalcemia y/o hiperfosfatemia cuando el doble producto calcio-fosforo excede $70\text{mg}^2/\text{dL}^2$, sin daño tisular precedente. Estos niveles extracelulares elevados pueden resultar en un aumento de los niveles intracelulares, enucleación de calcio-fosforo, y precipitación por calcificación.^{2,3} En la calcinosis distrófica se ha sugerido que el daño tisular puede permitir el influjo de iones de calcio con su consecuente precipitación^{2,3}.

II ENFERMEDADES AUTOINMUNES QUE CURSAN CON CALCINOSIS DISTRÓFICA

Existen 3 enfermedades autoinmunes que se acompañan de calcinosis distrófica, la dermatomiositis juvenil (DMJ), la esclerosis sistémica progresiva/síndrome CREST (ESP/CREST) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, la calcinosis distrófica es mucho más frecuente en pacientes con DMJ y ESP/CREST, por lo cual haremos referencia exclusivamente a estas patologías⁵.

Dermatomiositis juvenil

La DMJ es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, que resulta en una inflamación no supurativa de músculo estriado y piel. Está caracterizada por vasculitis que afecta primordialmente la piel y los músculos. Mientras la fase inicial se caracteriza por vasculitis de gravedad variable secundaria al depósito de complejos inmunes, la calcinosis aparece de 2 a 3 años después del inicio de los síntomas⁶.

La DMJ es una enfermedad sistémica y aunque la piel y los músculos son los órganos más afectados, los pacientes pueden presentar también artralgias, artritis, enfermedad esofágica, o disfunción cardiopulmonar. Así mismo se presentan anormalidades serológicas, algunas recientemente descritas, conocidas como anticuerpos específicos para miositis⁷.

Existe una distribución bimodal de la población que cursa con DMJ o polimiositis. Un pico se presenta de los 5 a los 14 años de edad, y el otro de los 45 a los 64 años de edad. La frecuencia combinada de ambas en los EUA se estima es de 1-3.2 casos en 1000 000 en caucásicos y 7.7 casos en negros. La DMJ es de 10 a 20 veces más frecuente en niños. En estos casos de DMJ existe un predominio del sexo femenino de 2:1⁸.

Las manifestaciones cutáneas principales son: eritema en heliotropo, pápulas de Gottron, cambios cuticulares incluyendo telangiectasias periungueales, eritema en áreas fotoexpuestas o poiquilodermia y una alopecia escamosa, y la forma juvenil se complica frecuentemente con calcinosis cutis^{6,9,10}.

Existen 5 criterios diagnósticos cuya sensibilidad y especificidad es de aproximadamente 45-90% y 90% respectivamente. El diagnóstico de DMJ requiere de la presencia de una erupción cutánea patognomónica y otros 2 criterios. En general, los primeros dos criterios: debilidad muscular proximal y la erupción cutánea están presentes en la mayoría de los casos; el tercer criterio

elevación de las enzimas musculares en suero, el cuarto cambios electromiográficos, y el quinto cambios histopatológicos proveen apoyo adicional al diagnóstico.

El tratamiento está encaminado a frenar la actividad de la enfermedad, prevenir la mortalidad, e intentar reducir la discapacidad a largo plazo y el desarrollo de calcinosis. La piedra angular la constituye el uso de altas dosis diarias de esteroides orales, junto con agentes inmunosupresores ahorradores de esteroides, principalmente el metotrexate. El uso de gammaglobulina intravenosa parece ser benéfica para los pacientes con enfermedad refractaria, resultando en disminución de la actividad cutánea y muscular y reducción de la dosis de esteroides sistémicos y se considera particularmente útil en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva, incluyendo disfgia. Para los pacientes con enfermedad severa, refractaria o dependiente a esteroides sistémicos, la combinación de terapias de segunda línea o la adición de nuevas terapias son frecuentemente utilizadas. Dentro de éstas se incluyen la ciclofosfamida, el micofenolato de mofetilo, el tacrolimus y el rituximab^{11,12}.

Esclerosis Sistémica Progresiva/Síndrome CREST

La ESP/CREST es una enfermedad caracterizada por fibrosis cutánea y visceral. Aunque su etiopatogénesis es desconocida, su componente autoinmune se ha evidenciado por la presencia de auto anticuerpos circulantes altamente específicos dirigidos contra auto antígenos nucleares y nucleolares, como la DNA topoisomerasa, proteínas centroméricas y RNA polimerasas, entre otros¹³.

Se trata de una enfermedad vascular del tejido conectivo que predomina en mujeres, caracterizada por induración simétrica de la piel, con afección de áreas distales, incluyendo dedos, manos y cara. Generalmente se presenta con fenómeno de Raynaud, y la presencia de úlceras cutáneas es común, especialmente en los dedos. La induración cutánea es causada por acumulación progresiva de colágeno, y puede llegar a afectar toda la piel. La afección sistémica

es la regla, en particular del esófago, pulmones, corazón y riñones. Se puede tratar de una condición fatal, y desde el desarrollo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, la afección pulmonar ha reemplazado a las crisis hipertensivas y a la enfermedad renal como primera causa de muerte. El tratamiento cutáneo es primordialmente paliativo y de soporte.

La ESP afecta la piel y los órganos internos, y frecuentemente pone en peligro la vida. La esclerodermia es 15 veces más común en mujeres que en hombres. La ocurrencia de la esclerodermia en niños es rara pero ha sido bien documentada. En general, la enfermedad se presenta entre los 30 y los 50 años de edad. No existe una predilección racial descrita, pero la enfermedad es frecuentemente más grave cuando afecta mujeres jóvenes de raza negra. La ESP da como resultado una reducción significativa de la expectativa de vida, con un estimado general de supervivencia a los 10 años de 70%. En casi el 90% de los pacientes, la esclerodermia se asocia con, y generalmente es precedida por fenómeno de Raynaud. Los pacientes pueden haber tenido fenómeno de Raynaud aislado por años, pero eventualmente, la expresión completa de la enfermedad lleva a la induración cutánea y la afección de órganos internos por depósito excesivo de colágeno y daño al endotelio. El tiempo crítico entre el inicio del fenómeno de Raynaud y el desarrollo de ESP es de aproximadamente 2 años¹⁴.

Las principales manifestaciones clínicas son: fenómeno de Raynaud, edema de dedos, artralgias, debilidad proximal, telangiectasias, dismotilidad esofágica, afección del intestino delgado, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, miocardiopatía, crisis renales y síndrome SICCA. Existen además alteraciones de laboratorio como la presencia de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticentrómero, anticuerpos antiScl-70. En cuanto a las manifestaciones cutáneas existen numerosas manifestaciones: hiperpigmentación que es más intensa en áreas de presión, o bien puede presentarse con un patrón en “sal y pimienta” –donde alternan hiper e hipopigmentación- Puede haber leucoderma en tronco superior y en cara, y puede presentarse en piel esclerótica o

normal. Las telangiectasias son más comunes en pacientes con síndrome CREST, y se observan principalmente en los labios y las palmas. En la base de las uñas se puede observar un patrón capilar de pérdida y atrofia, alternando con remolinos dilatados (90%).

La clasificación exacta de la ESP ha estado en constante evolución. La necesidad de criterios de clasificación es una necesidad dado que la ESP es una enfermedad heterogénea con expresión variable, y su pronóstico depende de la severidad de la enfermedad y la afección de órganos blanco. La ausencia de criterios de clasificación universalmente aceptados ha resultado en consensos y existen 3 definiciones¹⁵:

1. Presencia de esclerosis o induración de la piel y al menos 2 criterios menores
2. Fenómeno de Raynaud, esclerosis o induración de la piel y al menos 1 criterio menor
3. Fenómeno de Raynaud, esclerosis o induración de la piel y al menos 2 criterios menores.

Los criterios menores incluyen esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, anomalías capilarescópicas del pliegue periungueal, úlceras en la punta de los dedos, disfagia, reflujo gastroesofágico, arritmias, insuficiencia cardíaca, crisis renal, hipertensión arterial sistémica de reciente inicio, fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, neuropatía, síndrome del túnel del carpo, frotos tendinosos, artritis, miositis, anticuerpos antinucleares, anticuerpos selectivos de ESP (anticentrómero, antitopoisomerasa, antifibrilarina, antiPM-Scl, antifibrilina o anti-RNA polimerasa I o III)¹⁶.

En cuanto al tratamiento, pocas intervenciones terapéuticas han demostrado ser eficaces en modificar la evolución de la ESP. Algunos estudios han demostrado la eficacia del metotrexate en mejorar los índices cutáneos, incrementar la apertura oral, reducir la intensidad del fenómeno de Raynaud, la hiperpigmentación cutánea y la afección digital a los 6 meses de tratamiento¹⁷.

El fenómeno de Raynaud se trata en forma convencional con vasodilatadores, en particular del grupo de los inhibidores de los canales de calcio; también son de utilidad los análogos de prostaciclina que además son benéficos para disminuir la hipertensión pulmonar y la frecuencia de aparición de las úlceras digitales. En forma más reciente, los inhibidores de la endotelina como el bosantan han sido utilizados en el tratamiento de este fenómeno¹⁷.

La ciclofosfamida a dosis comprendidas entre 0.5 a 1 g/m² de SC en forma de pulsos mensuales puede ser una alternativa en el tratamiento de la afección pulmonar. El tratamiento farmacológico de la ESP sigue siendo un desafío ya que ningún fármaco en este momento tiene eficacia comprobada en forma inequívoca en los pacientes¹⁷.

III CALCINOSIS DISTRÓFICA EN DMJ Y ESP

Generalidades

Como ya se mencionó, la calcinosis distrófica aparece en tejidos dañados o desvitalizados en la presencia de un metabolismo normal del calcio y el fósforo. Se observa con relativa frecuencia en los tejidos subcutáneos de pacientes con enfermedades del tejido conectivo, principalmente la DMJ y la ESP/CREST⁵.

La calcificación puede afectar un área relativamente localizada o ser diseminada, causando en forma secundaria atrofia muscular, contracturas articulares y ulceración de la piel, con episodios recurrentes de inflamación local o infección, y complicaciones debilitantes⁵.

La calcinosis es más común en los pacientes pediátricos con dermatomiositis, en donde afecta de 30 a 70% de los niños y adolescentes¹⁸, comparado con sólo el 30% de los adultos¹⁹.

La etiopatogénesis de la calcinosis es desconocida, pero se considera que los depósitos de calcio aparecen en casos severos de la enfermedad con inflamación persistente y que no responden a esteroides sistémicos. Algunos estudios han demostrado la presencia de macrófagos y citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en el líquido con calcio²⁰. El estudio de polimorfismos genéticos del TNF α ha demostrado la asociación del TNF α 308A con calcificaciones distróficas, un curso prolongado de la enfermedad y la elevación de esta citocina proinflamatoria²¹.

Los depósitos de calcio pueden tener localización intracutánea, subcutánea, en la fascia, o intramuscular, con predilección por sitios de microtrauma, como codos, rodillas, hombros y nalgas. Estos depósitos tienen distintas formas de presentación: nódulos o placas pequeñas difusas, usualmente en las extremidades, sin interferencia de la función; depósitos tumorales profundos en músculos que pueden interferir con la movilidad articular si aparecen cerca de las articulaciones; depósitos difusos a lo largo de los planos miofasciales que pueden limitar movilidad articular y generalmente son dolorosos; y formas mixtas de los 3 tipos mencionados. Los depósitos de calcio pueden ser dolorosos y ulcerarse. También pueden exudar un material "yesoso", formar tractos sinuosos e infectarse crónicamente. En los pacientes pediátricos, el depósito de sales de calcio puede ser muy extenso, progresando a través de los planos de la fascia de la piel y el músculo, formando un "exoesqueleto", ocasionando morbilidad y mortalidad significativa^{22,23}.

La calcinosis distrófica en pacientes con DMJ puede clasificarse como: lineal profunda, calcánea profunda, calcánea superficial y patrón superficial reticulado. En particular, el patrón superficial reticulado se ha asociado con osteopenia²⁴.

Se ha referido que el retraso en el diagnóstico e inicio en el tratamiento de la enfermedad es el factor de riesgo más importante asociado con el desarrollo de calcinosis en pacientes con DMJ^{23,25}. Estudios recientes demostraron que la afección pulmonar y la necesidad de utilizar tratamiento citotóxico para el control de la DMJ son factores de riesgo independientes para su desarrollo⁶.

La calcinosis distrófica es un hallazgo frecuente en los pacientes con ESP/CREST, observándose entre el 25 y 40% de los pacientes, en particular con formas limitadas²⁶. Es más común en las extremidades, cerca de las articulaciones y en localizaciones distales, y se ha asociado con mayor frecuencia en pacientes en los que se detectan anticuerpos anticentromero. También se ha demostrado que el daño cutáneo vascular (evidenciado por capilaroscopia) es más importante en pacientes con calcinosis que sin ella¹³.

Manifestaciones clínicas de la calcinosis

La calcinosis cutis se manifiesta como placas y nódulos en la piel, tejido celular subcutáneo, músculo o tendones, varios años después del inicio de la enfermedad. Los depósitos de calcio ocurren con mayor frecuencia en las extremidades superiores (en especial dedos y muñecas), pero pueden aparecer en cualquier sitio sujeto a trauma o movimiento.

La morbilidad de la calcinosis cutis se relaciona con el tamaño y la localización de los nódulos. Las lesiones pueden volverse dolorosas, limitar la movilidad de alguna articulación adyacente, o comprimir estructuras neurales. Así mismo, conforme las lesiones crecen pueden ulcerarse y liberar un material de aspecto "yesoso", y en ocasiones acompañarse de infección secundaria. La calcificación vascular puede resultar en isquemia y necrosis de los órganos afectados²⁷.

Identificación de la calcinosis distrófica

El diagnóstico de calcinosis distrófica puede realizarse mediante el examen físico, con la detección de nódulos subcutáneos, pétreos, que pueden ulcerarse y liberar material blanquecino. Sin embargo, los depósitos profundos o los nódulos pequeños pueden no ser apreciados durante el examen físico. Los métodos radiográficos convencionales pueden evidenciar los depósitos de calcio, y mostrar alguno de los 4 patrones de calcificación descritos por Blane y cols²⁴, sin embargo, en casos de depósitos incipientes, la radiografía puede ser insuficiente.

En algunos casos, se ha utilizado la centelleografía ósea marcada con Tc⁹⁹-MDP^{28,29} o estudios de resonancia magnética para la identificación de la calcinosis distrófica. Sin embargo, no existe ningún método validado para demostrar la extensión y gravedad de la calcinosis.

Composición de la calcinosis distrófica

Un estudio realizado por Pachman y cols³⁰ en 5 pacientes con DMJ demostró que la calcinosis estaba constituida por proteínas óseas, osteopontina, osteonectina y sialoproteína ósea dentro de los extractos proteicos e hidroxapatita como el único mineral, con un elevado contenido y una distribución irregular.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la calcinosis distrófica incluye tumores de tejidos blandos, que usualmente se manifiestan con nódulos calcificados únicos y localizados. Las enfermedades hereditarias como el síndrome de Ehlers-Danlos o el pseudoxantoma elástico se caracterizan por hipomotilidad de la piel y articulaciones, y los pacientes pueden presentar calcificación arterial, cutánea, de tendones, ligamentos o estructuras periarticulares. Las infecciones parasitarias pueden producir calcinosis en grano-arroz o calcificación crescéntica dispersas en el tejido muscular. En ciertas circunstancias, los pacientes con tofos gotosos difusos presentan calcificación de los mismos. Sin embargo, estos pacientes generalmente son del sexo masculino, historia de artritis, y pueden tener lesiones

líticas en sacabocado en huesos debajo de la zona donde se encuentran los tofos^{1,3}.

Efecto del tratamiento sobre la calcinosis distrófica

Pese a que la calcinosis distrófica aparece con relativa frecuencia en enfermedades autoinmunes, y que se acompaña de complicaciones infecciosas o que alteran la funcionalidad del que la padece, no existe un tratamiento farmacológico aceptado de forma estándar para prevenirla o reducirla. Existen algunos reportes de eficacia con EDTA³¹, diltiazem^{13,32}, warfarina³³, probenecid³⁴, minociclina²⁶, bifosfonatos³⁵ (alendronato³⁵ o pamidronato²⁹), y en algunos casos con escisión quirúrgica³⁶, litotripsia³⁷ o infiltración con acetónido de triamcinolona³⁸. En su mayoría son reportes de un caso o series de casos, pero no existen estudios controlados para evaluar la eficacia de ninguna de estas modalidades de tratamiento - según búsquedas electrónicas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, MEDLINE (1966 a junio de 2011), EMBASE (1980 a diciembre de 2012); se hicieron búsquedas de artículos relevantes en OVID (1957 a diciembre de 2012), ARTEMISA (1957 a diciembre de 2012) -.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La calcinosis distrófica es una complicación que aparece con relativa frecuencia en enfermedades autoinmunes, y que se acompaña de complicaciones infecciosas que alteran la funcionalidad de los pacientes pediátricos que la padecen. El diagnóstico puede ser clínico o auxiliarse de estudios de gabinete, sin embargo no existe ningún método validado para demostrar su extensión y severidad. Tampoco existe un tratamiento farmacológico aceptado de forma estándar para prevenirla o reducirla.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de calcinosis cutis en pacientes con DMJ y ESP/CREST?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio pretende determinar la prevalencia de calcinosis distrófica que se presenta como complicación en los pacientes con enfermedades autoinmunes, en las que representa una causa importante de morbilidad asociada. Dado que no existen estudios que establezcan la frecuencia real de calcinosis distrófica, y que la información vertida en los expedientes clínicos es poco descriptiva, existe la posibilidad de un subregistro de esta complicación por sesgo médico, al considerarla poco significativa para establecer consideraciones terapéuticas. Este estudio, nos permite por un lado, aumentar la sensibilidad en la detección de la calcinosis distrófica, aún si es subclínica y por el otro, utilizar para su evaluación un procedimiento de imagen (centelleografía ósea con Tc99-MPD) que permita determinar de forma más objetiva su extensión, y el seguimiento de su evolución (empeoramiento o mejoría) de forma cuantitativa.

OBJETIVOS

Objetivos primarios

- Estimar la frecuencia de calcinosis distrófica en los pacientes con DMJ y ESP/CREST
- Establecer un método de imagen para la determinación cuantitativa de la presencia y extensión de calcinosis cutis en pacientes con DMJ y ESP/CREST
- Estimar la concordancia entre el diagnóstico de calcinosis cutis en los pacientes con DMJ y ESP/CREST obtenido por la exploración física y el obtenido por centelleografía ósea
- Determinar la diferencia de sensibilidad entre los dos métodos de diagnóstico

Objetivo secundario

- Establecer una base de datos de pacientes con DMJ y ESP/CREST para el estudio posterior de la eficacia de los bifosfonatos para revertir o disminuir la calcificación distrófica.

HIPÓTESIS

La centelleografía ósea con Tc99-MDP permite determinar en forma cuantitativa la presencia y extensión de calcinosis distrófica asociada con DMJ y ESP/CREST, incluso cuando ésta no se haya evidenciado durante el examen físico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio forma parte del protocolo denominado “**Eficacia del uso de bifosfonatos para el tratamiento de la calcinosis distrófica en pacientes con enfermedades autoinmunes**”, constituyendo la primera parte del mismo, donde se captó a los pacientes con DMJ y ESP/CREST y calcinosis distrófica. Además de servir para captar a los pacientes, nos permitió conocer la prevalencia de calcinosis distrófica en estos pacientes, así como su localización y extensión.

Tipo de estudio

El estudio global es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, con cegamiento (el ciego será para quienes realicen los estudios de imagen). Sin embargo, esta etapa correspondió a un estudio descriptivo, observacional, transversal.

Población objetivo

Pacientes con diagnóstico de DMJ o ESP/CREST.

Población elegible

Pacientes con diagnóstico de DMJ o ESP/CREST atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, en los servicios de Dermatología e Inmunología en el periodo correspondiente del 1ero de enero 2008 al 31 de diciembre de 2011.

Criterios de selección

De inclusión

1. Todos los pacientes de ambos sexos con diagnóstico de DMJ y ESP/CREST
2. Entre 5 y 17 años de edad

3. Que aceptaron participar en el estudio

De exclusión

1. Pacientes con alergia conocida al medio de contraste

Variables

Las variables a estudiar en cada paciente fueron (ver hoja de captación de datos, anexo 1):

1. Sexo, edad de inicio de enfermedad autoinmune, edad de inicio de calcinosis cutis.
2. Enfermedad de base (enfermedad autoinmune)
3. Características clínicas cutáneas, presencia de calcinosis cutis al examen físico
4. Hallazgos por centelleografía ósea con Tc99-MDP

Tamaño de la muestra

Por la baja frecuencia de presentación, en el presente estudio se incluyeron de forma consecutiva no probabilística a todos los pacientes disponibles con DMJ o ESP/CREST; de ambos sexos, de 5 a 17 años de edad, atendidos en los servicios de dermatología e inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, que cumplieron con los criterios de selección.

Procedimientos del estudio

1. En los pacientes con DMJ y ESP/CREST se realizó la exploración física completa por un dermatólogo entrenado y sensibilizado, en búsqueda de sitios y extensión de calcinosis cutis, constituyéndose así un expediente clínico e iconográfico para cada paciente con fines del estudio, independiente del expediente clínico hospitalario.

2. En segundo lugar, en cada paciente, aunque no se documentara clínicamente la presencia de calcinosis cutis, se realizó centelleografía ósea en búsqueda de calcificaciones ectópicas.
3. Los resultados de la exploración física y de la centelleografía ósea fueron representados en esquemas comparativos de acuerdo a los sitios anatómicos afectados (ver esquema en anexo 1). Para tal efecto, cada segmento corporal fue a su vez dividido en secciones, de forma tal que se pudiera determinar no sólo la presencia o ausencia de calcinosis sino también su localización y extensión por ambos métodos diagnósticos, para poder comparar las diferencias entre la exploración física dermatológica y la centelleografía ósea.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de ambos métodos diagnósticos (exploración física y centelleografía ósea) fueron sometidos a distintos análisis:

1. Para evaluar la asociación entre ambos métodos diagnósticos, ante la presencia o ausencia de calcinosis cutis en forma global, se utilizó la prueba de chi cuadrada.
2. Para evaluar el nivel de concordancia, ante la presencia o ausencia de calcinosis cutis en forma global, entre ambos métodos diagnósticos se utilizó la prueba de Kappa.
3. Se realizó una prueba de análisis de correlación no paramétrica, global entre los resultados de la exploración física y los de la centelleografía ósea, así como de los resultados de la mitad anterior y posterior del cuerpo, y finalmente por segmentos, con la prueba de correlación de Spearman.

4. Finalmente, se analizó la extensión de la calcinosis cutis (ver esquema en la hoja de captación de datos) tanto para la exploración física como para la centelleografía ósea. Y los hallazgos entre ambos procedimientos diagnósticos fueron comparados mediante un análisis de distribución por grupo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En esta fase del estudio se realizaron el examen físico detallado y la centelleografía ósea previa autorización de los padres. La realización de la centelleografía ósea representó un riesgo ligeramente mayor al mínimo, por la administración del medio de contraste, sin embargo, esto fue explicado verbalmente y por escrito de manera detallada a cada paciente y su familiar o responsable legal.

Los padres o tutores de los pacientes firmaron una carta de consentimiento; y los pacientes mayores de 12 años de edad firmaron una carta de asentimiento de participación en el estudio (Anexos 2 y 3). Esta carta fue leída y explicada de forma personal por los dermatólogos participantes del estudio, en privado. A cada participante se le entregó una copia del consentimiento y asentimiento (cuando aplicaba).

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes, 17 con DMJ, 2 con ESP y 1 con sobreposición DMJ/ESP. La calcinosis se detectó mediante exploración física en 16 pacientes: en 13 con DMJ, en los 2 pacientes con ESP y en el paciente con sobreposición DMJ/ESP (ver tabla 1). Esta calcinosis fue localizada en 3 casos, diseminada en 10 casos y severa y incapacitante en 3 pacientes (ver tabla 2 y figuras).

La centelleografía ósea demostró calcinosis solamente en 9 pacientes, reportándose como normal en 3 pacientes con calcinosis localizada y en 5

pacientes con calcinosis diseminada, y encontró calcinosis en 1 paciente cuya exploración física fue normal (ver tabla 2 y figuras).

No se encontró asociación entre los hallazgos de la exploración física y los hallazgos de la centelleografía ósea ($p=0.852$). Tampoco se encontró concordancia entre ambos ($kappa=0.0384$).

No se encontró correlación entre la extensión de la calcinosis cutis determinada mediante la exploración física, y los hallazgos de la centelleografía ósea ($p=0.27$)

DISCUSIÓN

Se ha dicho que la calcinosis cutis se observa entre el 30 y 70% de los pacientes con DMJ¹⁸ y en un 25 y 40% en la ESP²⁶. En nuestros casos, encontramos una frecuencia de calcinosis muy elevada, observándose mediante exploración física en 16 de los 20 pacientes (80%), mediante centelleografía ósea en 9 de los 20 pacientes (45%) y en forma global en el 85% de los pacientes.

Existen algunos reportes en la literatura sobre el uso de métodos de imagen para la detección de calcinosis visceral, no visceral y cutis²⁹. Dentro de los estudios reportados se encuentran la radiografía simple, el ultrasonido, la resonancia magnética, la tomografía axial computarizada, y la centelleografía ósea.

Nunley y Jones² han descrito las patologías asociadas con calcinosis cutis, así como los estudios de imagen útiles para el diagnóstico de esta entidad. La radiografía simple puede demostrar la extensión de tejido calcificado; la centelleografía ósea con compuestos de fosfatos radioactivos es útil en la evaluación de la calcificación de tejidos blandos; y es más sensible que la radiografía simple. La tomografía axial computarizada permite la identificación de calcificación tanto visceral como no visceral. La imagen de resonancia magnética es de utilidad limitada en estructuras calcificadas, pero al parecer, los depósitos tienen un patrón característico. Estos autores consideran que todas estas

herramientas de diagnóstico son complementarias entre sí, tanto para valorar la presencia y extensión de la calcinosis, como para dar un seguimiento a los pacientes.

En términos generales, en pacientes con DMJ y la ESP la tomografía axial computarizada es considerada más específica y sensible que la radiografía convencional en la detección de calcificación en tejidos profundos. Tiene la ventaja de observar lesiones osificantes, mientras que el edema e inflamación de la piel, tejido celular subcutáneo y fascia son mejor visualizados mediante resonancia magnética. La centelleografía ósea con Tc⁹⁹-medronato se utiliza para asesorar y dar seguimiento al grado y extensión de la calcinosis cutis en los pacientes con ambas patologías autoinmunes⁴⁰⁻⁴².

La centelleografía ósea permite detectar la presencia de inflamación aguda en diversas entidades patológicas de tipo neoplásico, hormonal, inflamatorio, isquémico, traumático, y obstructivo, entre otros. En general, permite visualizar hiperemia, edema o depósitos de hemosiderina. Ha sido utilizada en enfermedades del tejido conectivo con un fondo inmunológico, como son la enfermedad de Behcet, la artritis reumatoide juvenil, e incluso el lupus eritematoso, para detectar la afección articular y áreas de inflamación³⁹⁻⁴⁰, pero también la detección de calcinosis cutis en pacientes con DMJ^{28,29}.

Bar-Server y cols.²⁹ reportaron el uso de centelleografía ósea y de tomografía axial computarizada, en dos casos con DMJ extensa y la presencia de calcificación incapacitante en tejidos blandos. Estos autores concluyeron que la centelleografía ósea puede ser usada como una herramienta auxiliar para el seguimiento de los pacientes después de realizar tomografía axial computarizada como estudio radiológico de base.

Wu Y y cols.²⁸ describieron un paciente con el diagnóstico de DMJ y cáncer de colon, en quien se estudió y cuantificó la presencia de calcificación distrófica en

piel y músculos mediante centelleografía osea (con Tc⁹⁹-MDP y Tl²⁰¹-cloruro) en comparación con el uso de radiografía simple, siendo ambos tipos de centelleografía de mayor utilidad que la radiografía simple, ya que la centelleografía con ambos métodos reportó captación del medio de contraste en articulación del hombro, caja torácica anterior, musculo psoas, ambos muslos y la pierna derecha, sitios donde dicho paciente presentaba sintomatología; y en donde la radiografía simple no mostró ningún dato de utilidad.

Dado que la centelleografía no es sólo una herramienta para valorar la presencia de calcificaciones en sitios ectópicos, sino que además puede detectar sitios con inflamación, se debe considerar al valorar este estudio en un paciente con DMJ o ESP/CREST, si el paciente presenta o no actividad de su enfermedad, pues la presencia de inflamación aguda podría generar resultados falsos positivos.

En nuestros casos, llama la atención, la ausencia de concordancia entre los hallazgos obtenidos mediante la exploración física y los obtenidos por centelleografía ósea, tanto en forma global como al analizar la extensión y sitios afectados por la calcinosis. Es posible, que ambos métodos en realidad sean complementarios, más que el hecho de que uno sea superior al otro, pues al analizar el patrón de detección de calcinosis cutis de ambos procedimientos por separado, es notorio que cada uno de ellos tiene sensibilidad para la detección de calcinosis cutis en ciertos sitios anatómicos.

En el caso de la exploración física, los sitios donde se detecta con mayor frecuencia y facilidad la presencia de estas calcificaciones son salientes óseas y tejidos blandos. Mientras que la centelleografía ósea es más sensible para localizar la calcinosis en huesos cortos (costillas y vértebras). Por lo que la aplicación de ambos métodos en conjunto, al ser herramientas complementarias, podría dar una mayor especificidad y sensibilidad al diagnóstico de la calcinosis distrófica asociada con enfermedades autoinmunes como la DMJ y la ESP/CREST.

CONCLUSIONES

La calcinosis cutis se observó en el 78% de pacientes con DMJ y el 100% de ESP. No se encontró correlación entre los resultados de la exploración física ni de forma global, ni al analizar la extensión y sitios afectados por la calcinosis cutis. Si bien el tamaño de la muestra es de sólo 20 pacientes, y podría suceder que al incrementarse la muestra lográramos obtener dicha concordancia, consideramos que ambos métodos de diagnóstico son en realidad complementarios, y permiten detectar calcinosis cutis en localizaciones diferentes.

REFERENCIAS

1. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:693-706.
2. Nunley RJ, Jones LM. Calcinosis cutis. *E medicine specialties* 2009:1-18.
3. Reiter N, EL-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):1-12.
4. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:527-44.
5. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:805-12.
6. Sallum AME, Pivato FCMM, Doria-Filho U. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:68-74
7. Callen P. Dermatomyositis. *Lancet* 2000;355:53-57.
8. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis: a clinical overview. *Pediatr Rev* 1990;12:117-24.
9. Cari G, Laude TA. Juvenile dermatomyositis: a review. *International Pediatrics* 2000;15(1):21-25.
10. Dourmishev LA, Dourmishev AL, Schwartz RA. Dermatomyositis: cutaneous manifestations of its variants. *Int J Dermatol* 2002;41:625-30.
11. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23(5):665-78.
12. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, Pachman LM. Mycophenolate mofetil, a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(10):1446-51.
13. Vayssairat M, Hidouche D, Abobucheli-Baudot N, Gaita JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998;57:252-54.
14. Wolheim FA. Classification of systemic sclerosis. Vision and reality. *Rheumatology* 2005;44:1212-16.

15. Johnson SR, Laxer RM. Classification in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:840-41.
16. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism* 2007;57(2):203-12.
17. Andrade de Macedo P, Katsuyuki-Shinjo S, Goldenstein-Schainberg C. *Acta Rheumatol Port* 2008;33:289-97.
18. Agarwal V, Sachdev A, Dabra AK. Calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Radiology* 2007;242:307-11.
19. Lobo IM, Machado S, Teixeira M, Selores M. Calcinosis cutis: a rare feature of adult dermatomyositis. *Dermatol Online J* 2008;14:10.
20. Mukamel M, Orbe G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001;138:763-66.
21. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Mendez EP, Kinder JM, et al. TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2368-77.
22. Miyamae T, Mori M, Inamo Y, et al. Multi-center analysis of calcinosis in children with juvenile dermatomyositis. *Ryumachi* 2003;43:538-43.
23. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983;103:882-88.
24. Blane CE, White SJ, Braunstein EM, Bowyer SL, Sullivan DB. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *AJR* 1984;142:397-400.
25. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2006;148:247-53.

26. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003;62:267-69.
27. Dutz J. Treatment options for the cutaneous manifestations of systemic sclerosis. *Skin Therapy Lett* 2000;6:3-5.
28. Wu Y, Seto H, Shimizu M. Extensive soft-tissue involvement of dermatomyositis detected by whole-body scintigraphy with ^{99m}Tc-MDP and ²⁰¹Tl-chloride. *Ann Nucl Med* 1996;10:127-30.
29. Bar-Sever Z, Mukamel M, Harel L, Hardoff R. Scintigraphic evaluation of calcinosis in juvenile dermatomyositis with Tc-99m MDP. *Clin Nucl Med* 2000;25:1013-16.
30. Pachman LM, Veis A, Stock S, Abbott K, Vicari F, Patel P, et al. Composition of calcifications in children with juvenile dermatomyositis: association with chronic cutaneous inflammation. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3345-50.
31. Winder PR, Curtis AC. EDTA in the treatment of scleroderma and calcinosis cutis. *Arch Dermatol* 1960;82:732-36.
32. Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, Sigal-Grinberg M. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2005;15:102-104.
33. Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1341-43.
34. Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Ejima E, Origuchi T, Eguchi K. Efficacy of probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1691-93.
35. Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, Mc Donald DW, Ouvrier RA. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol* 2005;32:1837-39.
36. Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol* 2005;32:642-48.

37. Sparsa A, Lesaux N, Kessler E, et al. Treatment of cutaneous calcinosis in CREST syndrome by extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S263-65.
38. Hazen PG, Walker AE, Carney JF, Stewart JJ. Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol* 1982;118:366-67.
39. Sahin M, Yildiz M, Tunc SE, et al. The usefulness of Tc⁹⁹-MDP bone scintigraphy in detection of articular involvement of Behcet's disease. *Ann Nucl Med* 2006;20(10):649-53.
40. Colamussi P, Prandini N, Cittanti C, Feggi L, Giganti M. Scintigraphy in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(6):909-26.
41. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, et al. Contrast-enhanced dynamic and static MRI correlates with quantitative 99cT labeled nanocolloid scintigraphy. Study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol* 2004;43:1364-73.
42. Peller P, Ho V, Kransdorf MJ. Extrasosseous Tc99m MDP uptake: a pathophysiological approach. *Radiographic* 1993;13:715-34.

Tabla 1
Características Generales de los Pacientes

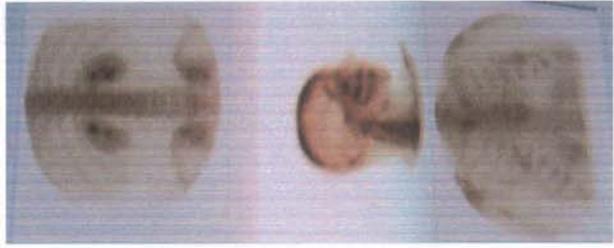
No. de paciente	Género	Edad al momento de inclusión*	Diagnóstico	Edad de inicio de enfermedad de base	Calcinosis cutis**	Edad de inicio de la calcinosis
1	F	17 años	DMJ/ESP	14 años	Sí	15 años
2	F	15 años	DMJ	11 años	Sí	11 años
3	F	11 años	DMJ	8 años	Sí	8 años
4	F	13 años	ESP	10 años	Sí	10 años
5	F	10 años	DMJ	7 años	Sí	10 años
6	F	5 años	DMJ	2 años	Sí	8 años
7	F	9 años	DMJ	8 años	No	No aplica
8	F	8 años	DMJ	5 años	No	No aplica
9	F	9 años	DMJ	6 años	Sí	8 años
10	F	8 años	DMJ	4 años	Sí	7 años
11	M	5 años	DMJ	3 años	Sí	5 años
12	F	14 años	DMJ	8 años	Sí	8 años
13	F	8 años	DMJ	5 años	Sí	7 años
14	F	11 años	DMJ/LES	8 años	Sí	10 años
15	M	5 años	DMJ	3 años	No	No aplica
16	F	6 años	ESP	4 años	Sí	5 años
17	F	12 años	DMJ	4 años	Sí	Lo desconocen
18	F	12 años	DMJ	11 años	No	11 años
19	F	16 años	DMJ	10 años	Sí	11 años
20	F	7 años	ESP	6 años	Sí	6 años

*Edad al momento de la inclusión al estudio; **Calcinosis cutis determinada mediante la exploración física
DMJ = dermatomiositis juvenil; ESP = esclerosis sistémica progresiva; LES = lupus eritematoso sistémico

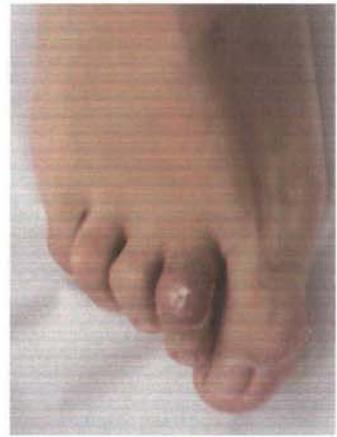
Tabla 2
Hallazgos de la exploración física y la centelleografía ósea

No. de paciente	Exploración física	Centelleografía ósea
1	Calcinosis diseminada a todos los segmentos corporales, desde neoformaciones milimétricas hasta neoformaciones de varios centímetros, con salida de material blanquecino.	Aumento de la actividad metabólica ósea en rodillas y tobillo izquierdo, áreas focales de captación anormal en tejidos blandos de ambas manos, y en hemitórax izquierdo a nivel de primero, sexto y séptimo arcos costales.
2	Calcinosis diseminada a tronco, abdomen, crestas ilíacas, codos, dedos de las manos, tercio superior de muslos, rodillas y cara anterior de piernas..	Varias zonas de hipercaptación nodular en el hombro y axila izquierdas, en la proyección topográfica de la cuarta y quinta costillas del lado izquierdo y tercer costilla del lado derecho.
3	Calcinosis en codo izquierdo	Normal
4	Calcinosis en codos, rodillas y dedos de la mano izquierda.	Incremento de actividad osteogénica en articulación coxofemoral derecha
5	Calcinosis en hélix de oreja derecha	Normal
6	Calcinosis en mejillas, ramas mandibulares, codo izquierdo y dedo izquierdo.	Normal
7	Sin calcinosis	Normal
8	Sin calcinosis	Normal
9	Calcinosis en codos y rodilla derecha	Normal
10	Calcinosis en palma de mano derecha, codos y rodillas, constituida por neoformaciones de consistencia pétreas, bien delimitados de aproximadamente medio centímetro de diámetro.	Dos zonas de concentración anormal del radio fármaco en tejidos blandos, la de mayor tamaño por arriba de cresta ilíaca izquierda y otra en tejidos blandos, en 1/3 medio de la pierna derecha.
11	Calcinosis cutis en dorso de manos y codos	Lesión incipiente en L-3.
12	Calcinosis en dedos de la mano derecha, segundo y tercer dedos de la mano izquierda y ambas rodillas.	Aumento de la actividad ósea metabólica en articulación temporo-mandibular izquierda, en uniones costocondrales de arcos costales bilaterales, ramas isquiopúbicas, tobillos y articulaciones sacro ilíacas.
13	Calcinosis en codos, articulaciones metacarpo falángicas y región de crestas ilíacas.	Hiperactividad osteogénica, en región femoral proximal derecha, últimos arcos anteriores costales del lado derecho y en la diáfisis tibial del lado izquierdo
14	Calcinosis que afecta ambas piernas de predominio en zona pretibial izquierda.	Normal
15	Sin calcinosis	Normal
16	Calcinosis difusa, con neoformaciones milimétricas en brazo izquierdo y ambos muslos.	Normal
17	Calcinosis en articulaciones metacarpo falángicas.	Normal
18	Sin calcinosis	Anormal
19	Calcinosis en codos, antebrazos, rodillas, huecos poplíteos, tronco posterior, 1/3 supero-posterior de piernas, glúteos, y región perianal	Hipercaptación de grandes articulaciones
20	Calcinosis milimétrica en codo izquierdo y abdomen.	Normal

FIGURAS



Paciente 1





Paciente 2



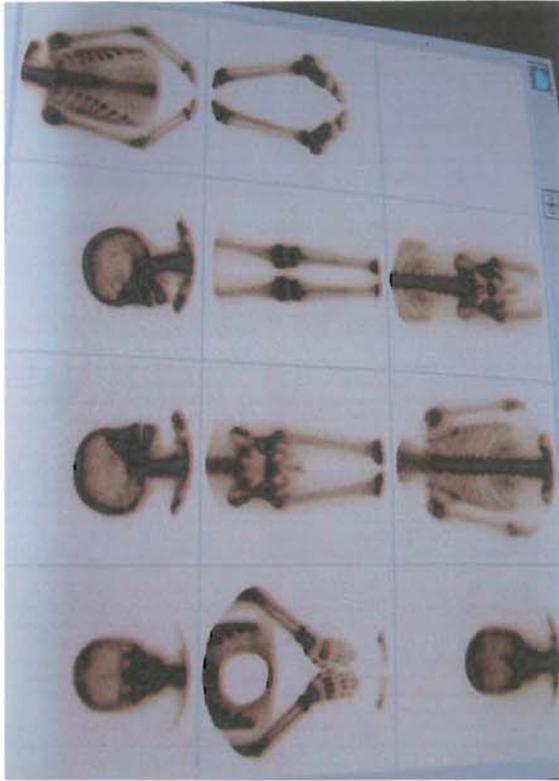
Paciente 3



Paciente 10



Paciente 19



Paciente 20

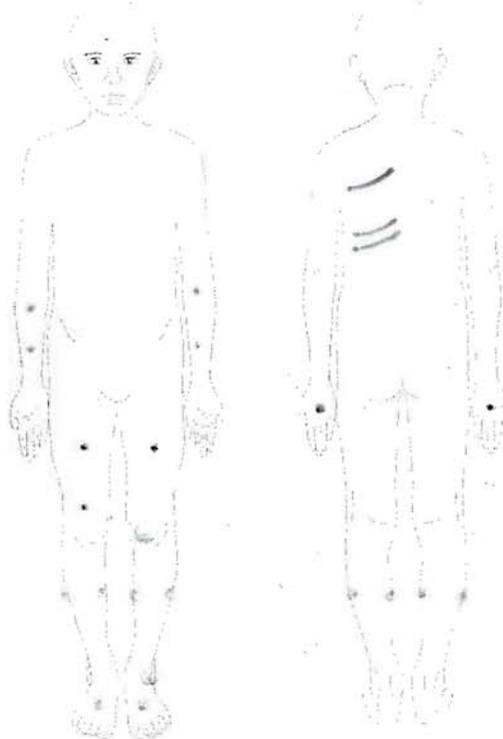
ESQUEMAS

N.º 1

Clinica

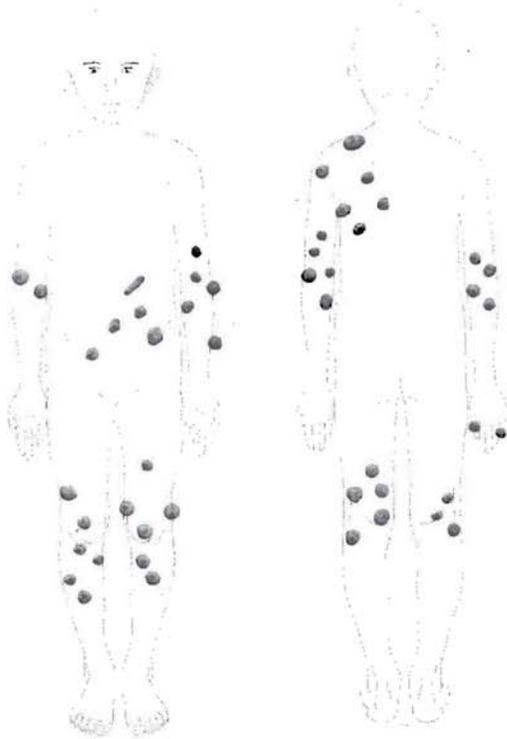


Centellografia

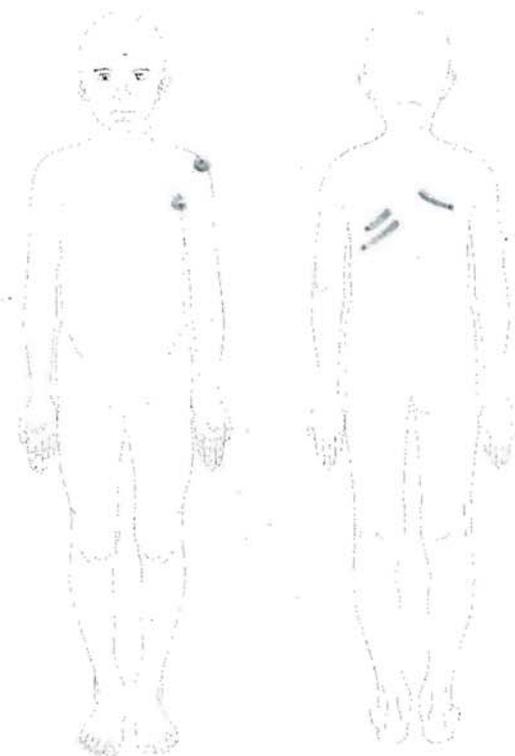


Nº 2

Clinica

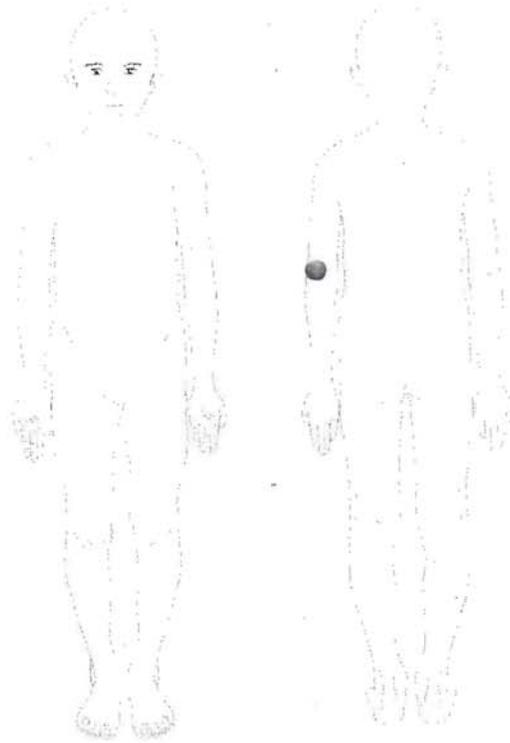


Centellografia

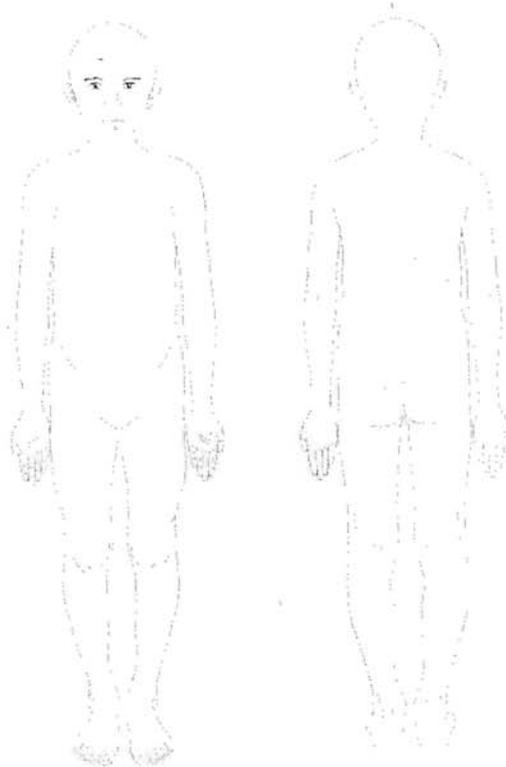


no 3

Clínica



Cefalografía S/A



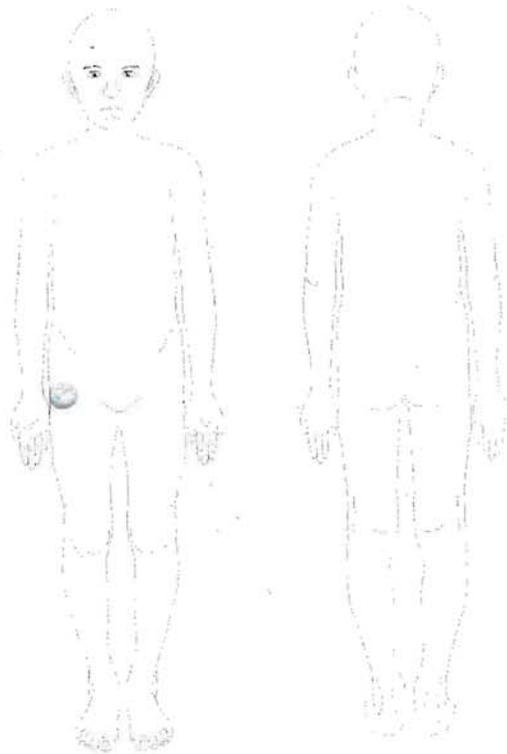
Nº 4

Clinica

18

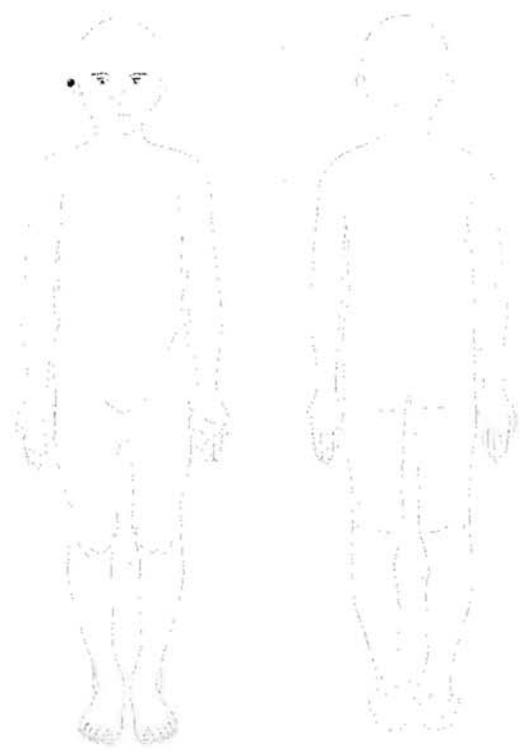


Conteologia

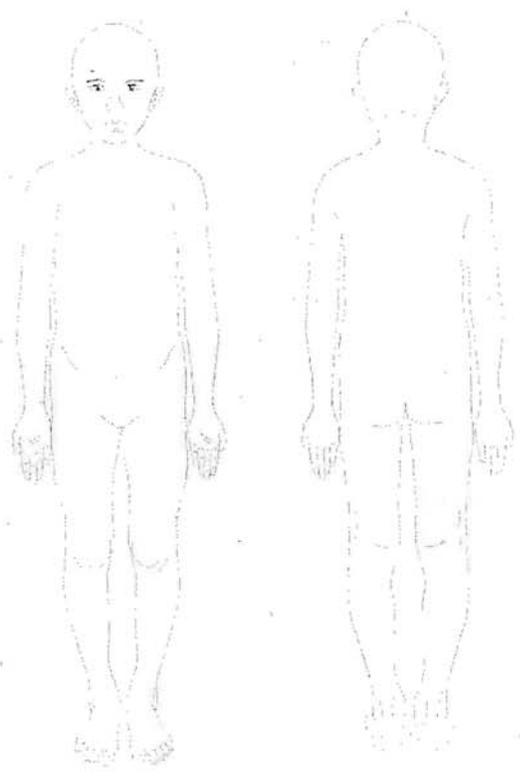


No 5

Clinica

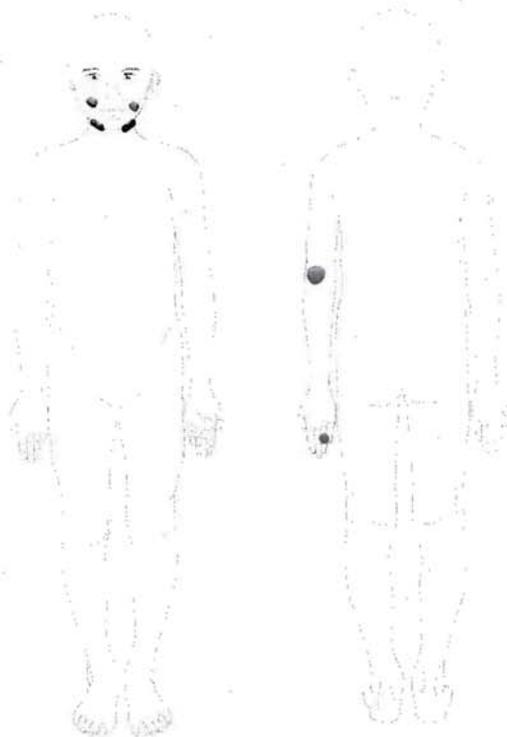


Centellografia S/A

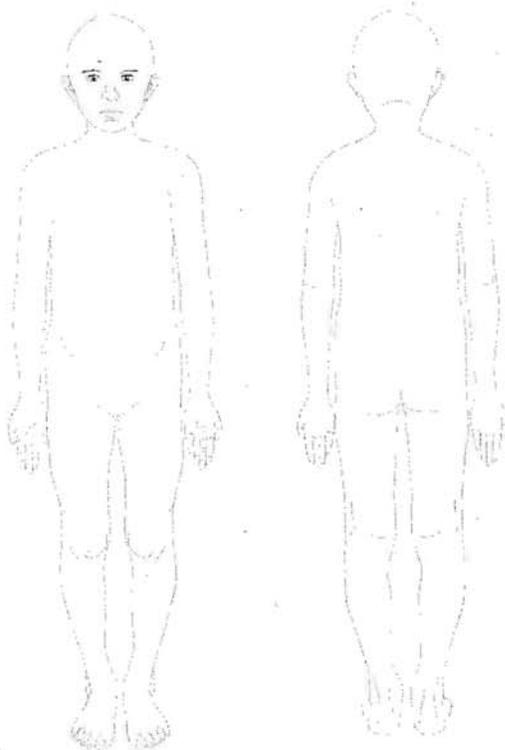


N. 6

Clinica

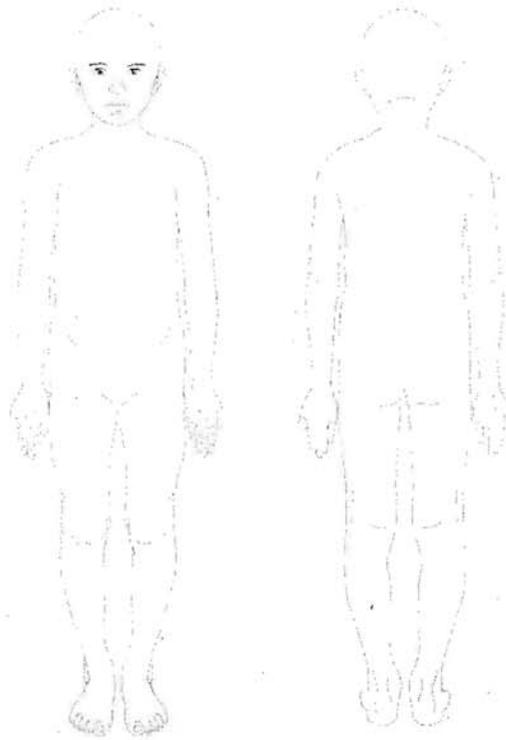


Centellografia S/A

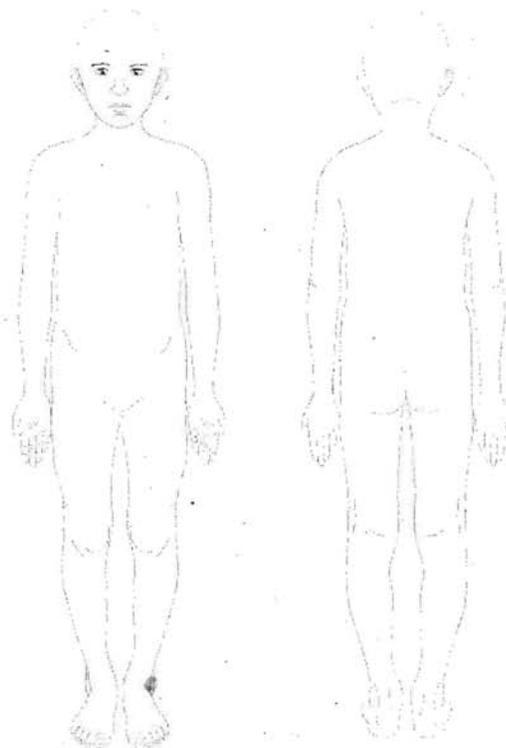


Nº 7

Clinica

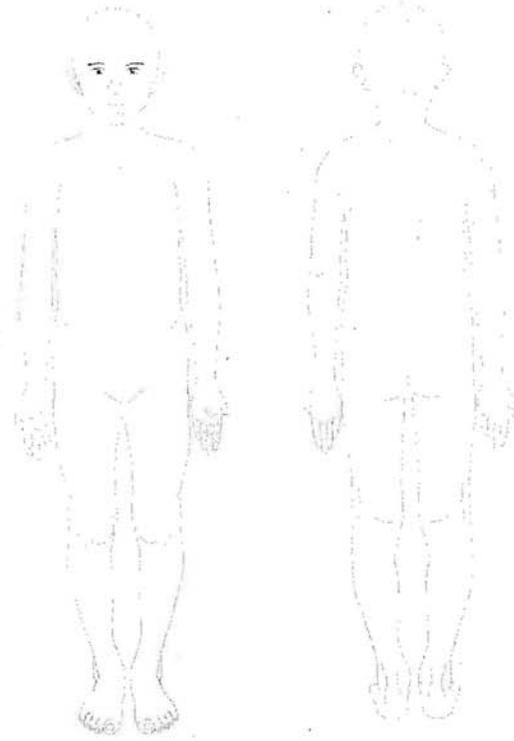


Centellografía S/A

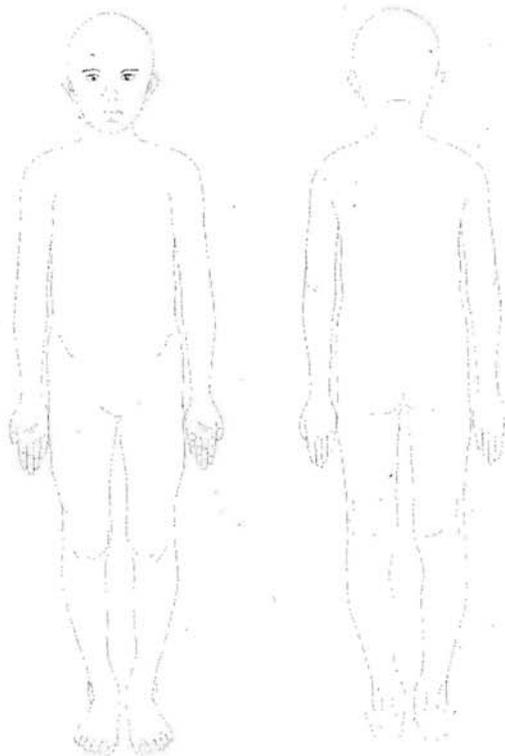


No 8

Clinica

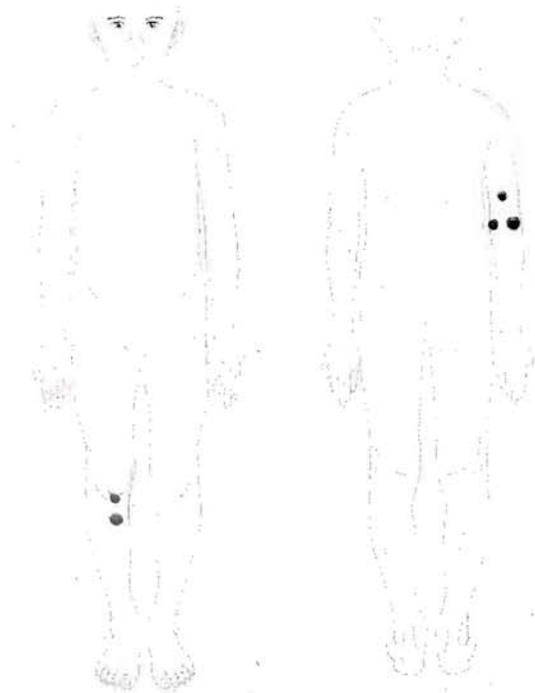


Antellografia S/A

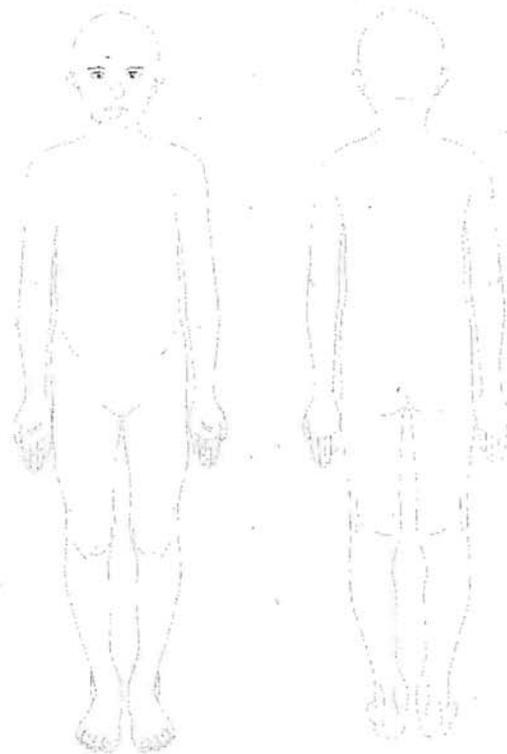


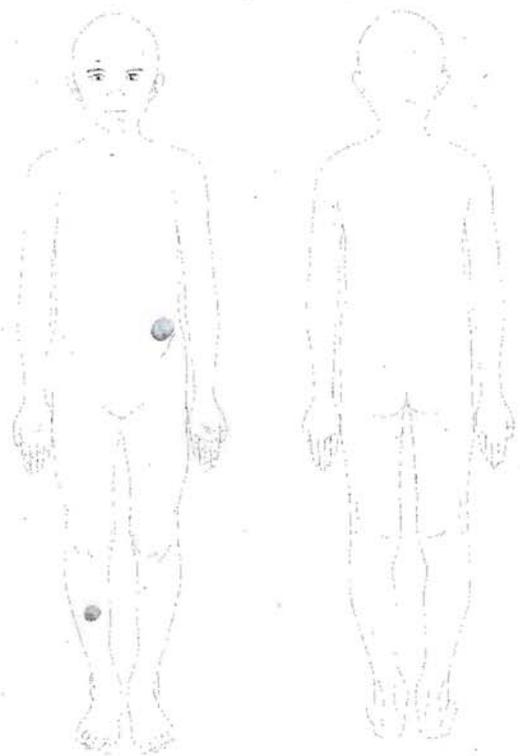
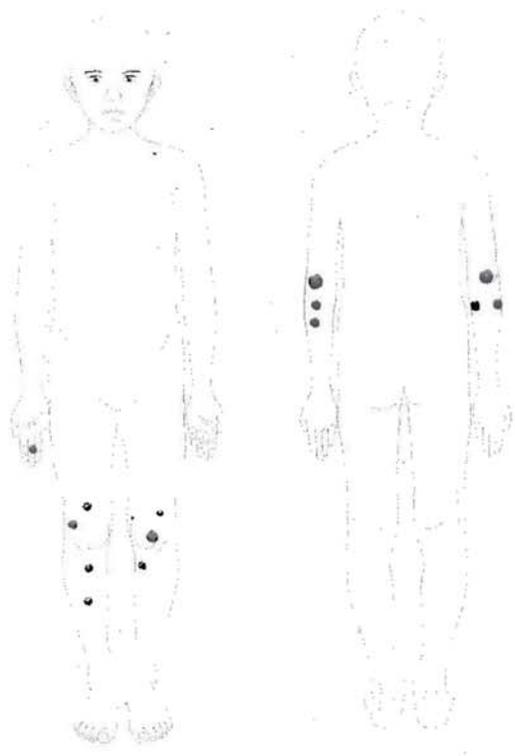
Nº 9

Clinica



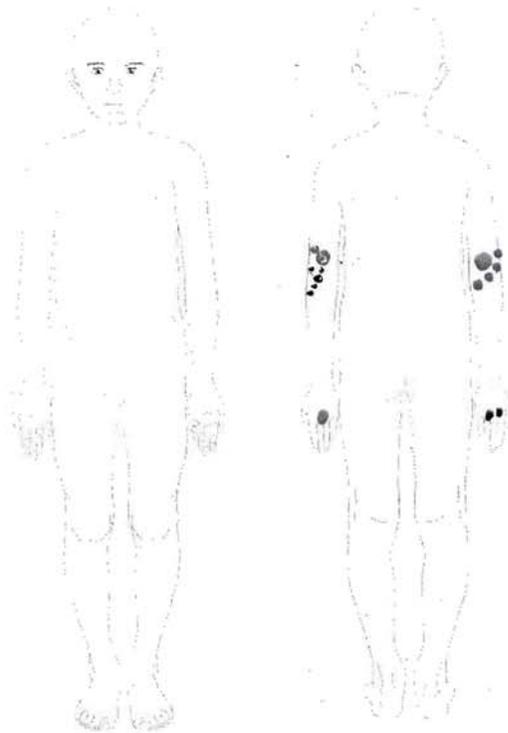
Centellografia S/A



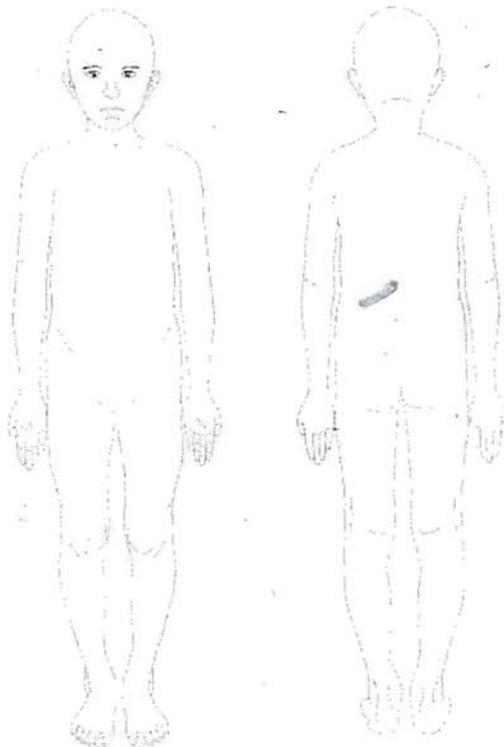


NO

Clinica

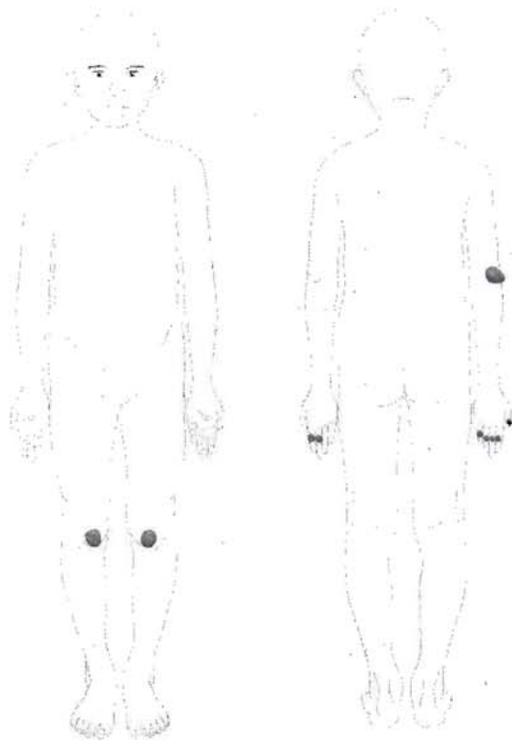


Centellografia

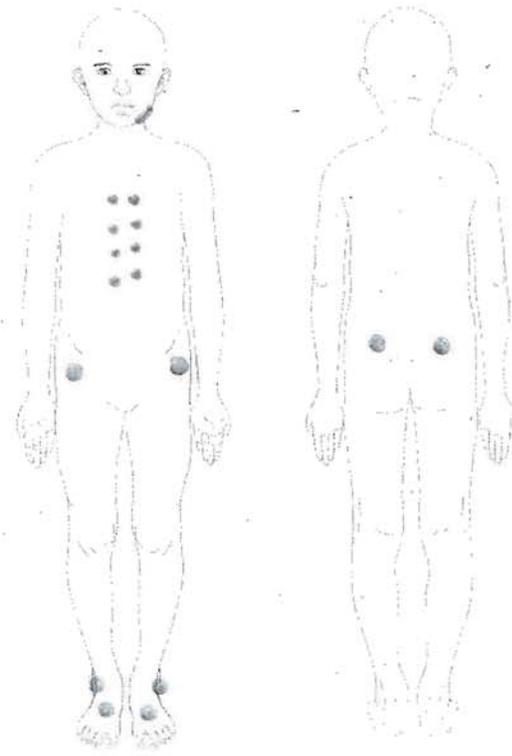


N.º 12

Clinica

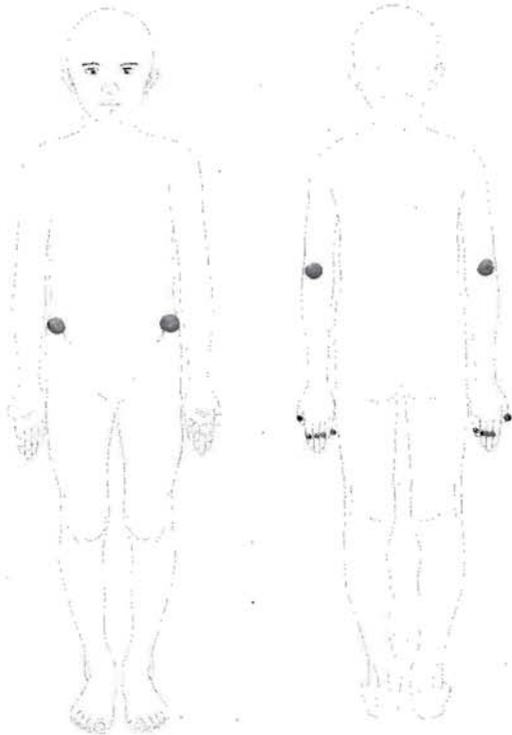


Contellografia

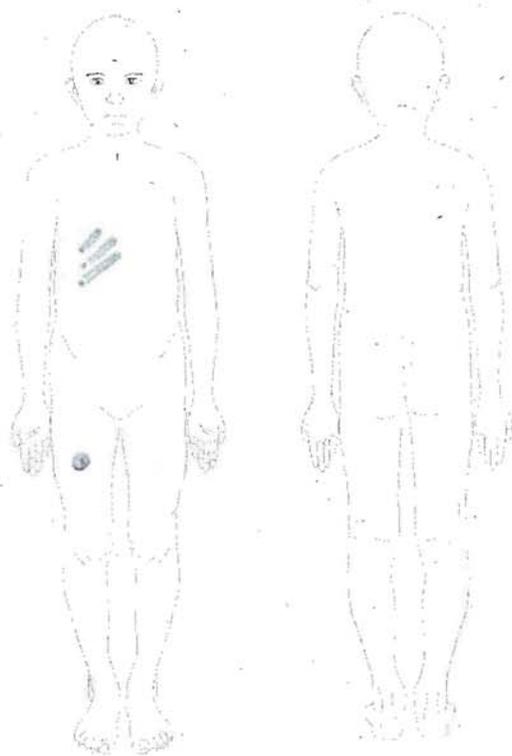


Nr. 13

Clinica ✓

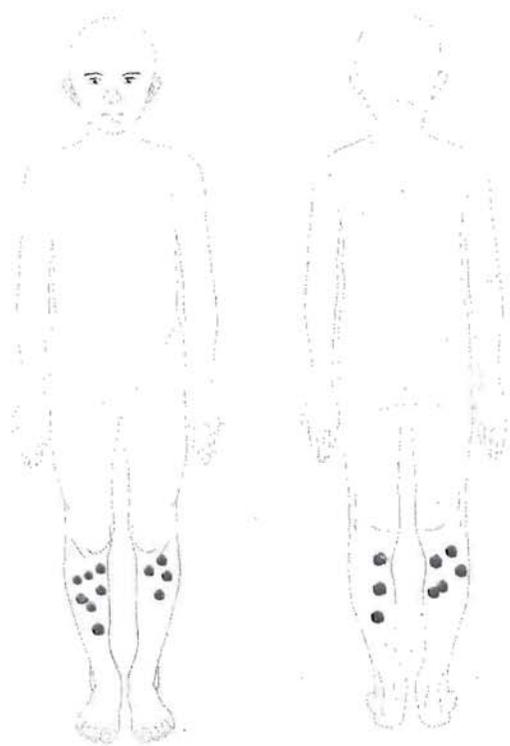


Centellografia ✓

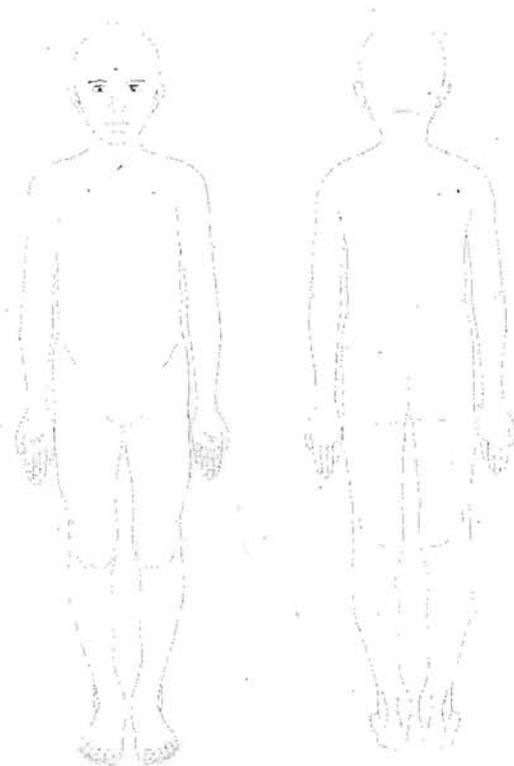


No 14

Clinica

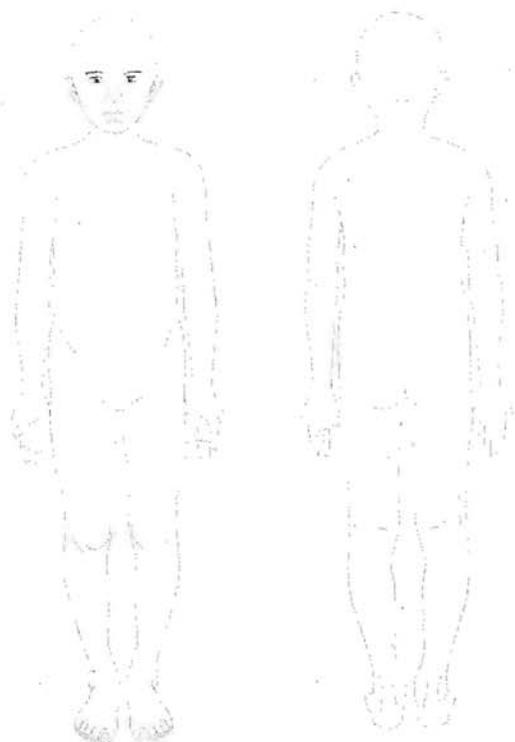


Contellografia S/A

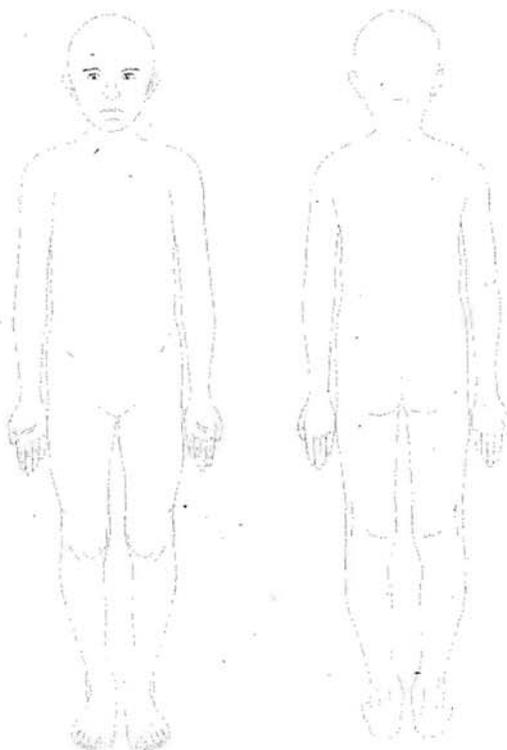


No 15

Clinica

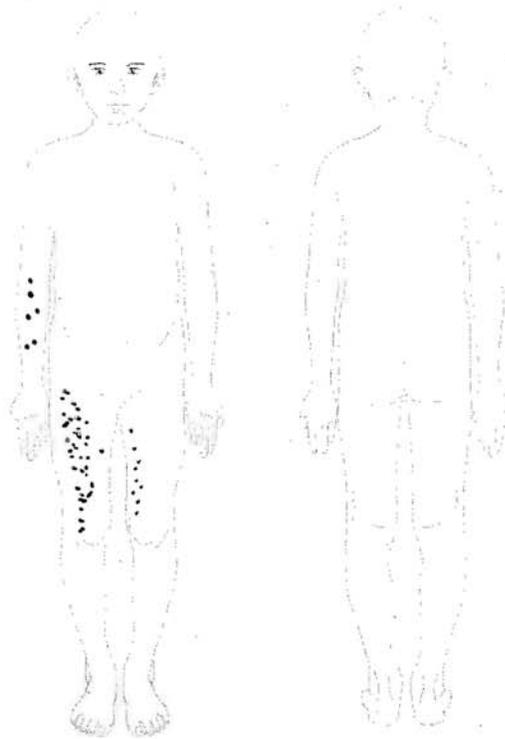


entellografia S/A

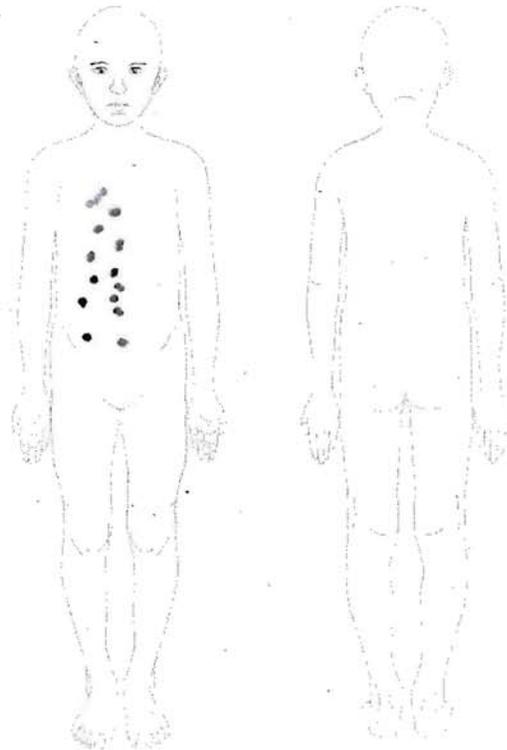


Nº 16

Clinica

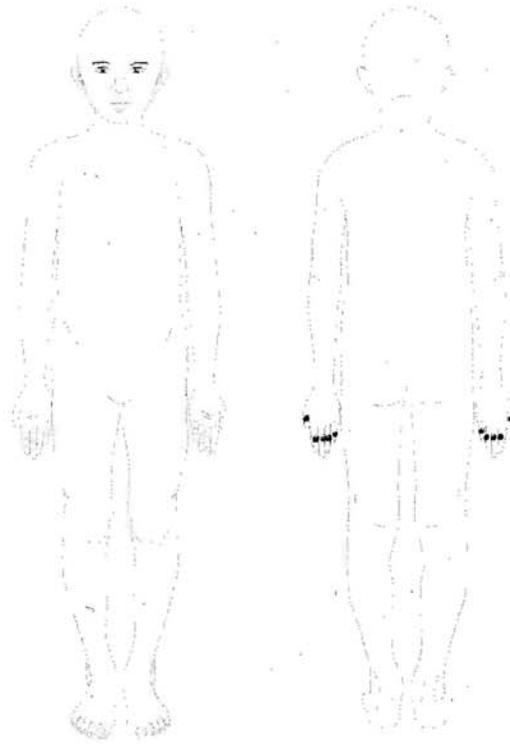


Centellografia

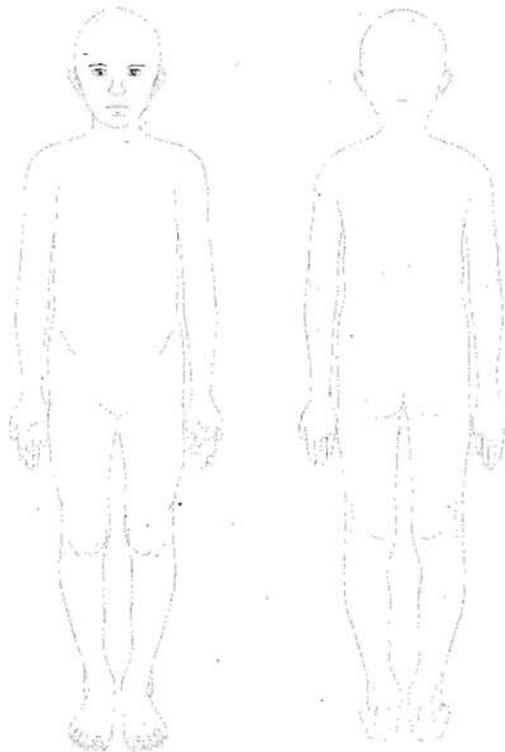


Nº 17

Clínica



Centellografía S/A

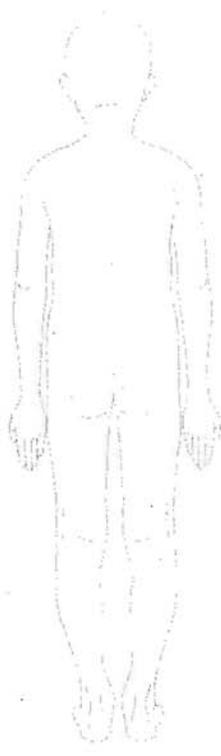


Nº 18

Clinica

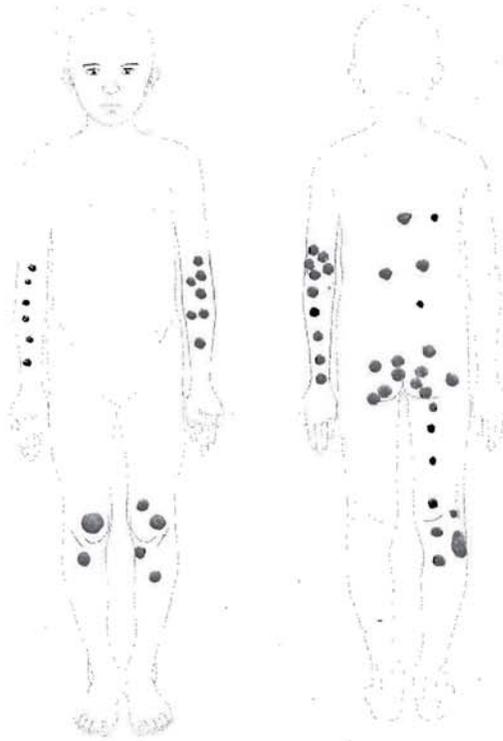


C antellografia S/A

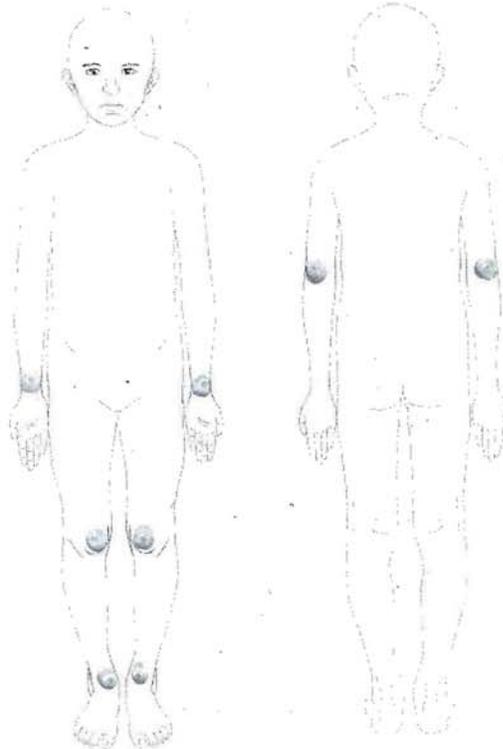


N.º 19

Clinica ✓



Contellografia ✓



No 20

Clinica



Centellografia



ANEXOS



PREVALENCIA DE CALCINOSIS CUTIS DETERMINADA POR EXPLORACIÓN FÍSICA Y CENTELLEOGRAFÍA ÓSEA EN PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS JUVENIL Y ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA/CREST.

**ANEXO 1
HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS**

NO. DE PACIENTE _____

NOMBRE _____

GÉNERO: MASCULINO____ FEMENINO _____

DIAGNÓSTICO: DMJ _____ ESP____ OTRO_____

EDAD DE INICIO DE LA ENFERMEDAD DE BASE (EN AÑOS) _____

CALCINOSIS CUTIS POR EXPLORACIÓN FÍSICA: SI____ NO____

CALCINOSIS CUTIS POR CENTELLEOGRAFÍA ÓSEA: SI____ NO____

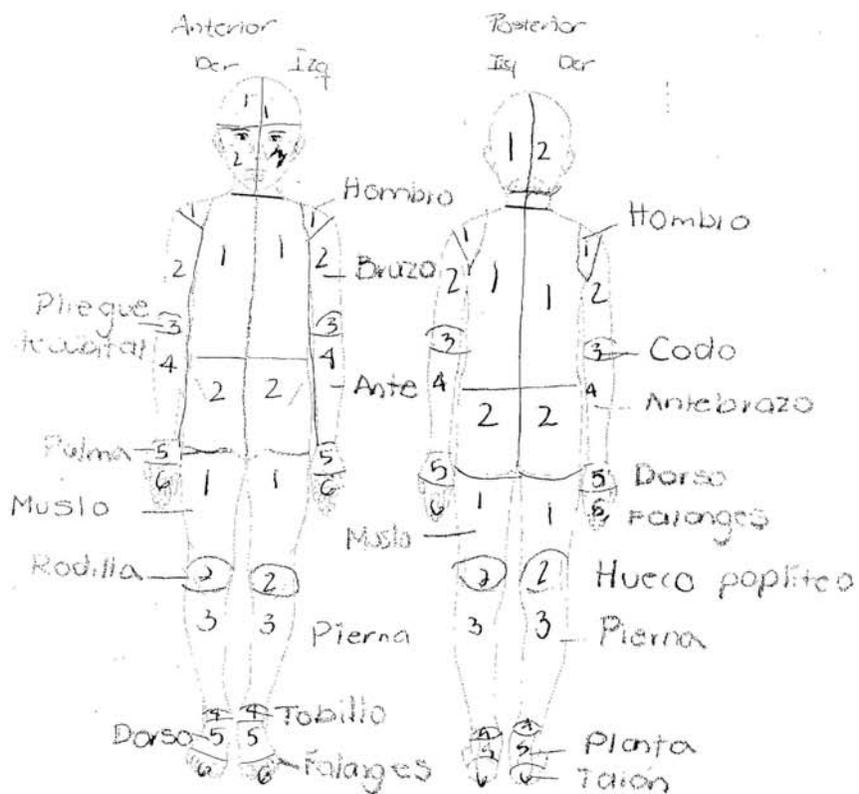
EDAD DE INICIO DE LA CALCINOSIS (EN AÑOS) _____

HALLAZGOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA (DESCRIBIR)

HALLAZGOS DE LA CENTELLEOGRAFÍA ÓSEA (DESCRIBIR)

PREVALENCIA DE CALCINOSIS CUTIS DETERMINADA POR EXPLORACIÓN FÍSICA Y CENTELLEOGRAFÍA ÓSEA EN PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS JUVENIL Y ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA/CREST.

ANEXO 1
ESQUEMA DE SEGMENTOS CORPORALES USADOS PARA COMPARAR LOS HALLAZGOS CLÍNICOS DE LOS DE LA CENTELLEOGRAFÍA ÓSEA



Anexo 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

EFICACIA DEL USO DE BIFOSFONATOS PARA EL TRATAMIENTO DE CALCINOSIS DISTRÓFICA ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

Se le ha pedido a su hijo(a) que participe en un estudio de investigación realizado por los doctores: María del Mar Sáez de Ocariz, Nelly Altamirano Bustamante, Alonso Gutiérrez Hernández y Francisco Espinosa Rosales, del Instituto Nacional de Pediatría.

Su hijo(a) cumple con los requisitos para participar en este estudio debido a que se le ha diagnosticado con un problema que afecta su piel y su sistema inmune. La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Le solicitamos lea detenidamente la siguiente información, y haga preguntas acerca de cualquier cosa que no esté clara, antes de decidir si quiere o no participar.

- **PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Este estudio está ideado para demostrar la eficacia de un medicamento (bifosfonato) para tratar depósitos de calcio anómalos que pueden afectar la piel, músculos y otros tejidos. El objetivo es dar una mejor atención de este problema a su hijo(a) y a pacientes con la misma enfermedad.

- **PROCEDIMIENTOS**

Si usted consiente en que su hijo(a) participe en este estudio se le realizará un examen físico completo, seguido por una centellografía ósea (un estudio de imagen) para buscar los depósitos anómalos de calcio en piel, músculo y otros tejidos profundos. Si confirmamos que su hijo (a) tiene estos depósitos, DE FORMA ALEATORIA (AL AZAR) SE DECIDIRÍA SI pasará a una segunda fase donde extraeremos una pequeña cantidad de sangre (10 cc o aproximadamente dos cucharaditas). Si en poco tiempo se le va a extraer sangre a su hijo(a) por alguna otra razón, entonces podemos en esa ocasión obtener la cantidad adicional de sangre. Posteriormente se le realizará una densitometría ósea (un estudio de imagen para ver la mineralización de sus huesos). Si su hijo(a) está en condiciones se hospitalizará para la aplicación del medicamento en su vena. El tiempo aproximado que calculamos que estará hospitalizado será de 24 horas. Posteriormente se estarán tomando controles de sangre regularmente para vigilar el calcio y fósforo en su sangre. A los seis meses de la primera aplicación, se volverán a realizar todos los estudios iniciales y si está en condiciones, se aplicará una segunda dosis del medicamento. Se continuará la vigilancia del calcio y fósforo de su sangre y finalmente se repetirán todos los estudios un año después de la primera aplicación para valorar la respuesta en cuanto a la disminución de los depósitos anómalos de calcio.

- **RIESGOS Y MALESTARES POTENCIALES**

- Venipunctura (extracción de sangre)

Su hijo(a) tendrá un poco de molestia debido a la extracción de sangre. Su hijo(a) podría presentar un moretón o referir dolor en el lugar del cual se extrae la sangre. Si se obtiene la sangre de un catéter central, entonces no habrá moretón o dolor, pero hay una posibilidad muy baja de una infección en el catéter, al igual que podría suceder en cualquier ocasión en la cual se extrae sangre de un catéter central.

Los estudios de imagen requieren de la aplicación de medio de contraste radioactivo. El riesgo de reacción a este medio de contraste es bajo.

La aplicación del medicamento puede traer como consecuencia más probable una disminución del calcio o fósforo en la sangre que es temporal y que, en el caso de que se presente en su

hijo(a), se le dará el manejo necesario. Existen otras complicaciones como náusea, vómito, dolores articulares y musculares, síntomas semejantes a gripa. Asimismo, se ha reportado en la literatura, aunque no en niños, osteonecrosis de la mandíbula. Si cualquiera de estos efectos adversos se presentara, su hijo recibiría tratamiento de inmediato.

Información acerca de la enfermedad de su hijo(a)

La realización de estos estudios permitirán conocer si su hijo(a) presenta los depósitos de calcio que se llegan a presentar hasta en el 30% de los pacientes con su diagnóstico (dermatomiositis/esclerosis sistémica progresiva/CREST) y, si pasa a la segunda fase del estudio, le permitirá además saber si sus huesos están bien calcificados. La aplicación del medicamento ayudará tanto al manejo de los depósitos anómalos de calcio, como para mejorar la calcificación de sus huesos. Mantendremos de manera confidencial todos los resultados de las pruebas, pero en el caso de que se conocieran, no divulgarán información de su hijo(a) que no se conociera con anterioridad.

• **BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LOS SUJETOS**

Este estudio se hace para mejorar la salud de su hijo(a). El beneficio que esperamos con este estudio es el disminuir los depósitos anómalos de calcio y de manera secundaria mejorar la calcificación de sus huesos. Usted no debe anticipar que la atención mejore debido a su participación.

• **BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LA SOCIEDAD**

Este estudio se hace para desarrollar mejores esquemas de tratamiento para los depósitos de calcio anómalos en enfermedades autoinmunes. De tener éxito, estos métodos podrían ayudar a los niños con estos problemas a recibir atención más pronto y podría ayudarles a vivir mejor.

• **ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN**

Usted puede decidir que no quiere que su hijo(a) participe y esto no afectará de ninguna manera la atención que ahora recibe. Este estudio no afectará la clase de atención que su hijo(a) recibe para su enfermedad.

• **PAGO POR PARTICIPAR**

No se le cobrará ni por las pruebas de evaluación ni por el costo del medicamento.

• **ANONIMIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

Las únicas personas que sabrán que su hijo(a) es un sujeto bajo investigación, son los miembros del grupo de investigación y, si es apropiado, sus médicos y enfermeras. Ninguna información acerca de usted o proporcionada por usted durante la investigación será divulgada a otros sin su permiso por escrito, exceptuando:

- si es necesaria para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo, si usted se lastima y necesita atención de emergencia); o bien,
- si la ley lo ordena.

Cuando los resultados de la investigación se publiquen o se presenten en conferencias no se incluirá información que divulgue la identidad de su hijo(a).

Guardaremos toda la información acerca de su hijo(a) en archiveros con llave y computadoras con contraseñas protegidas. La muestra de sangre de su hijo(a) será almacenada en un laboratorio bajo llave hasta que se destruya, lo cual será durante los cinco años posteriores a su obtención.

• **PARTICIPACIÓN Y RETIRO**

La participación de su hijo(a) en esta investigación es voluntaria. Si decide no participar, esto no afectará su relación con el Instituto Nacional de Pediatría, o el derecho de su hijo(a) a servicios de salud y otros servicios a los cuales de otra manera tiene derecho. Si usted decide que su hijo(a) participe, tiene la libertad de retirar su consentimiento y suspender su participación en cualquier momento, sin perjuicio a su atención futura en el Instituto Nacional de Pediatría.

- **DESCUBRIMIENTOS**

Durante el transcurso del estudio se le informará acerca de cualquier descubrimiento de importancia (ya sea bueno o malo), tal como cambios en los riesgos o beneficios que resultan al participar en la investigación, o alternativas nuevas a la participación que podrían causar que usted cambie de opinión acerca de que su hijo(a) siga participando en el estudio. Si le proporcionan información nueva, se volverá a obtener su consentimiento para seguir participando en este estudio.

- **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

En el caso de una lesión relacionada con la investigación o si su hijo(a) manifiesta una reacción adversa, por favor comuníquese con uno de los investigadores anotados a continuación. Si usted tiene preguntas relacionadas con la investigación, por favor siéntase con la libertad de comunicarse con:

Dra. María del Mar Saez de Ocariz, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.
Dra. Nelly Altamirano, Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.
Dr. J. Alonso Gutiérrez Hernández, Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.
Dr. Francisco Espinosa Rosales, Subdirección de Investigación Médica del Instituto Nacional de Pediatría.

Domicilio: Insurgentes Sur 3,700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacan, México, D.F.

- **DERECHOS DE LOS SUJETOS BAJO INVESTIGACIÓN**

Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar sin sanción. Usted no renuncia a ninguno de sus reclamos legales, derechos o remedios debido a su participación en este estudio de investigación.

FIRMA DEL SUJETO BAJO INVESTIGACIÓN O REPRESENTANTE LEGAL

Yo he leído (o alguien me ha leído) y entiendo la información anotada anteriormente. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas. Me han dado una copia de este formulario.

AL FIRMAR ESTE FORMULARIO YO CONSIENTO VOLUNTARIAMENTE EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN DESCRITA.

Nombre Completo del Sujeto

Nombre Completo del Representante Legal (si corresponde) Fecha _____

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Yo le expliqué la investigación al sujeto o a su representante legal y he contestado todas sus preguntas. Yo pienso que él/ella entiende la información descrita en este documento y que de libre albedrío consiente en participar.

Nombre Completo del Investigador

Firma del Investigador Fecha (debe ser la misma que la del sujeto)

Anexo 3

CARTA DE ASENTIMIENTO

EFICACIA DEL USO DE BIFOSFONATOS PARA EL TRATAMIENTO DE CALCINOSIS DISTRÓFICA ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

Se te ha pedido que participes en un estudio de investigación realizado por los doctores: María del Mar Sáez de Ocariz, Nelly Altamirano Bustamante, Alonso Gutiérrez Hernández y Francisco Espinosa Rosales, del Instituto Nacional de Pediatría.

Tu cumples con los requisitos para participar en este estudio debido a que se te ha diagnosticado con un problema que afecta tu piel y tu sistema inmune. Tu participación en este estudio es completamente voluntaria. Te solicitamos leas detenidamente la siguiente información, y hagas preguntas acerca de cualquier cosa que no esté clara, antes de decidir si quieres o no participar.

- **PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Este estudio está ideado para demostrar la eficacia de un medicamento (bifosfonato) para tratar depósitos de calcio anómalos que pueden afectar la piel, músculos y otros tejidos. El objetivo es darte a ti y a pacientes con la misma enfermedad una mejor atención de este problema.

- **PROCEDIMIENTOS**

Si aceptas participar en este estudio se te realizará un examen físico completo, seguido por una centellografía ósea (un estudio de imagen) para buscar los depósitos anómalos de calcio en piel, músculo y otros tejidos profundos. Si confirmamos que tienes estos depósitos, DE FORMA ALEATORIA (AL AZAR) SE DECIDIRÁ SI pasarás a una segunda fase donde te extraeremos una pequeña cantidad de sangre (10 cc o aproximadamente dos cucharaditas). Si en poco tiempo se te va a extraer sangre por alguna otra razón, entonces podemos en esa ocasión obtener la cantidad adicional de sangre. Posteriormente se te realizará una densitometría ósea (un estudio de imagen para ver la mineralización de sus huesos). Si estás en condiciones te hospitalizaremos para la aplicación del medicamento en tu vena. El tiempo aproximado que calculamos que estarás hospitalizado será de 24 horas. Posteriormente tomaremos controles de sangre regularmente para vigilar el calcio y fósforo en tu sangre. A los seis meses de la inclusión en este estudio, independientemente de si recibiste o no tratamiento, se te volverán a realizar todos los estudios iniciales y si perteneces al grupo de tratamiento, se te aplicará una segunda dosis del medicamento. Se continuará la vigilancia del calcio y fósforo en tu sangre y finalmente se repetirán todos los estudios un año después de la inclusión en el estudio (tanto si recibiste tratamiento como si fuiste del grupo control) para valorar la respuesta en cuanto a la disminución de los depósitos anómalos de calcio.

- **RIESGOS Y MALESTARES POTENCIALES**

Venipuntura (extracción de sangre)

Puedes tener un poco de molestia debido a la extracción de sangre. Podrías presentar un moretón o referir dolor en el lugar del cual se extrae la sangre. Si se obtiene la sangre de un catéter central, entonces no habrá moretón o dolor, pero hay una posibilidad muy baja de una infección en el catéter, al igual que podría suceder en cualquier ocasión en la cual se extrae sangre de un catéter central.

Los estudios de imagen requieren de la aplicación de medio de contraste radioactivo. El riesgo de reacción a este medio de contraste es bajo.

La aplicación del medicamento puede traer como consecuencia más probable una disminución del calcio o fósforo en la sangre que es temporal y que, en el caso de que se presente en su

hijo(a), se le dará el manejo necesario. Existen otras complicaciones como náusea, vómito, dolores articulares y musculares, síntomas semejantes a gripa, dolor de cabeza, ojo rojo, alteraciones de la sensibilidad, temblor, entre otros. Asimismo, se ha reportado en la literatura, aunque no en niños, osteonecrosis de la mandíbula. Si presentaras cualquiera de estos efectos adversos, recibirías tratamiento de inmediato.

Información acerca de tu enfermedad

La realización de estos estudios permitirán conocer si presentas los depósitos de calcio que se llegan a presentar hasta en el 30% de los pacientes con tu diagnóstico (dermatomiositis/esclerosis sistémica progresiva/CREST) y, si pasas a la segunda fase del estudio, te permitirá además saber si tus huesos están bien calcificados. La aplicación del medicamento ayudará tanto al manejo de los depósitos anómalos de calcio, como para mejorar la calcificación de tus huesos. Mantendremos de manera confidencial todos los resultados de las pruebas, pero en el caso de que se conocieran, no divulgarán información que no se conociera con anterioridad.

• **BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LOS SUJETOS**

Este estudio se hace para mejorar tu salud. El beneficio que esperamos con este estudio es el disminuir los depósitos anómalos de calcio y de manera secundaria mejorar la calcificación de tus huesos.

• **BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LA SOCIEDAD**

Este estudio se hace para desarrollar mejores esquemas de tratamiento para los depósitos de calcio anómalos en enfermedades autoinmunes. De tener éxito, estos métodos podrían ayudar a los niños con estos problemas a recibir atención más pronto y podría ayudarles a vivir mejor.

• **ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN**

Tu puedes decidir que no quieres participar y esto no afectará de ninguna manera la atención que ahora recibes. Este estudio no afectará la clase de atención que recibes para tu enfermedad.

• **PAGO POR PARTICIPAR**

No se te cobrará ni por las pruebas de evaluación ni por el costo del medicamento.

• **ANONIMIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

Las únicas personas que sabrán que eres un sujeto bajo investigación, son los miembros del grupo de investigación y, si es apropiado, tus médicos y enfermeras. Ninguna información acerca de ti o proporcionada por ti durante la investigación será divulgada a otros sin tu permiso por escrito, exceptuando:

- si es necesaria para proteger tus derechos o bienestar (por ejemplo, si te lastimas y necesitas atención de emergencia); o bien,
- si la ley lo ordena.

Cuando los resultados de la investigación se publiquen o se presenten en conferencias no se incluirá información que divulgue tu identidad.

Guardaremos toda la información acerca de su hijo(a) en archiveros con llave y computadoras con contraseñas protegidas. Tus muestra de sangre serán almacenadas en un laboratorio bajo llave hasta que se destruya, lo cual será durante los cinco años posteriores a su obtención.

• **PARTICIPACIÓN Y RETIRO**

Tu participación en esta investigación es voluntaria. Si decides no participar, esto no afectará tu relación con el Instituto Nacional de Pediatría, o tu derecho a servicios de salud y otros servicios

a los cuales de otra manera tienes derecho. Si decides participar, tienes la libertad de retirar tu consentimiento y suspender tu participación en cualquier momento, sin perjuicio a tu atención futura en el Instituto Nacional de Pediatría.

- **DESCUBRIMIENTOS**

Durante el transcurso del estudio se te informará acerca de cualquier descubrimiento de importancia (ya sea bueno o malo), tal como cambios en los riesgos o beneficios que resultan al participar en la investigación, o alternativas nuevas a la participación que podrían causar que cambies de opinión sobre seguir participando en el estudio. Si te proporcionamos información nueva, volveremos a solicitar tu asentimiento para seguir participando en este estudio.

- **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

En el caso de una lesión relacionada con la investigación o si manifiestas una reacción adversa, por favor comunícate con uno de los investigadores anotados a continuación. Si tienes preguntas relacionadas con la investigación, por favor siéntete con la libertad de comunicarte con:

Dra. María del Mar Saez de Ocariz, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (celular 044 55 54 33 34 39).

Dra. Nelly Altamirano, Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. J. Alonso Gutiérrez Hernández, Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría (celular 044 55 29 00 55 62).

Dr. Francisco Espinosa Rosales, Subdirección de Investigación Médica del Instituto Nacional de Pediatría.

Domicilio: Insurgentes Sur 3,700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacan, México, D.F.

- **DERECHOS DE LOS SUJETOS BAJO INVESTIGACIÓN**

Puedes retirar tu asentimiento en cualquier momento y dejar de participar sin sanción. No renuncias a ninguno de tus derechos debido a tu participación en este estudio de investigación.

FIRMA DEL SUJETO BAJO INVESTIGACIÓN O REPRESENTANTE LEGAL

Yo he leído (o alguien me ha leído) y entiendo la información anotada anteriormente. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas. Me han dado una copia de este formulario.

AL FIRMAR ESTE FORMULARIO YO CONSIENTO VOLUNTARIAMENTE EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN DESCRITA.

Nombre Completo del Sujeto

Nombre Completo del Representante Legal (si corresponde) Fecha

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Yo le expliqué la investigación al sujeto o a su representante legal y he contestado todas sus preguntas. Yo pienso que él/ella entiende la información descrita en este documento y que de libre albedrío consiente en participar.

Nombre Completo del Investigador

Firma del Investigador

Fecha (debe ser la misma que la del sujeto)