



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente**



**“Comparación de hallazgos capilaroscópicos tempranos entre pacientes
pediátricos con enfermedades reumáticas y niños sanos”**

PRESENTA

Dra. Regina Escamilla Violante

Tesista

Tesis

Para obtener el diploma de

Reumatología Pediátrica

Guadalajara, Jalisco 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

R-2023-1302-043

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO:

DRA. REGINA ESCAMILLA VIOLANTE

“COMPARACIÓN DE HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS TEMPRANOS ENTRE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y NIÑOS SANOS”

DIRECTOR DE TESIS

DRA. CARMEN ARACELI ARELLANO VALDEZ

ENCARGADA DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. HORACIA CELINA VELARDE SCULL

AUTORES

Alumno

Dra. Regina Escamilla Violante

Residente de segundo año de Reumatología Pediátrica.

UMAE Hospital de Pediatría.

Matrícula: 991457221

Celular: 7711742585

Correo electrónico: regy19_20@hotmail.com

Investigador responsable

Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez

Reumatóloga Pediatra.

Profesor Titular de la Subespecialidad en Reumatología Pediátrica.

UMAE Hospital de Pediatría.

Matrícula: 99142587

Celular: 3334085882

Correo electrónico: araceliarellanov@gmail.com

Asesor Metodológico

Dr. José Alberto Tlacuilo Parra

Reumatólogo.

Doctor en ciencias, Investigador.

UMAE Hospital de Pediatría.

Matrícula: 99140777

Celular: 3338220539

Correo electrónico: jose.tlacuilo@imss.gob.mx

ÍNDICE

DICTAMEN	4
RESUMEN	5
ABREVIATURAS	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
MARCO TEÓRICO	10
Definición	10
Historia	10
Principios de la Microcirculación	11
Técnica de Capilaroscopia del Pliegue Ungueal.....	11
La capilaroscopia en Reumatología Pediátrica.....	14
Generalidades del fenómeno de Raynaud.....	15
Hallazgos capilaroscópicos en fenómeno de Raynaud.	16
Generalidades de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil	16
Hallazgos capilaroscópicos en Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil	17
Generalidades de Dermatomiositis juvenil.....	18
Hallazgos capilaroscópicos en Dermatomiositis juvenil	18
Generalidades en Esclerosis Sistémica juvenil	19
Hallazgos capilaroscópicos en Esclerosis Juvenil.....	20
Generalidades de Esclerodermia localizada	21
Hallazgos capilaroscópicos en Esclerodermia localizada	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
Magnitud	25
Trascendencia	25
Factibilidad	25
Vulnerabilidad.....	26
OBJETIVOS	27
Objetivo general	27
Objetivos específicos	27
HIPÓTESIS	28
Hipótesis nula (H0).....	28
Hipótesis de trabajo (H1).....	28
MATERIAL Y MÉTODOS	29
a) Clasificación del estudio	29

b) Universo de estudio	29
c) Cálculo muestral.....	29
d) Lugar en donde se realizará el proyecto.....	30
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	31
Criterios de inclusión.....	31
Criterios de no inclusión	31
VARIABLES.....	32
Dependiente.....	32
Independiente.....	32
DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
ASPÉCTOS ÉTICOS	40
RECURSOS.....	43
Materiales.....	43
Humanos	43
Financieros	43
RESULTADOS.....	44
DISCUSIÓN	56
Limitantes	¡Error! Marcador no definido.
CONCLUSIÓN.....	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXOS.....	62
Anexo 1. Hoja de Recolección de datos	62
Anexo 2. Consentimiento informado para pacientes	64
Anexo 3. Consentimiento informado para controles sanos	66
Anexo 4. Cronograma de actividades	68

DICTAMEN

17/7/23, 8:54

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1302**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Lunes, 17 de julio de 2023**

Doctor (a) Carmen Araceli Arellano Valdez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación de hallazgos capilaroscópicos tempranos entre pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas y niños sanos**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2023-1302-043

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Ruth Alejandrina Castillo Sánchez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Impresión

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

RESUMEN

“Comparación de hallazgos capilaroscópicos tempranos entre pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas y niños sanos”

Antecedentes: la capilaroscopia es una técnica de estudio directa e in vivo, diseñada para visualizar la microcirculación cutánea a través de una lente, que resulta ser accesible, segura y no invasiva. Se considera una herramienta útil en la detección de pacientes jóvenes en riesgo de desarrollar enfermedades reumáticas. Dentro de la interpretación de la capilaroscopia, se enlistan una serie de hallazgos considerados normales, en los que se incluyen la densidad capilar (número de capilares/mm), ancho capilar, distancia entre capilares y longitud capilar. En 2016, Piotto describió por primera vez los hallazgos capilaroscópicos en una cohorte de pacientes sanos, menores de 18 años, teniendo como resultado una correlación positiva entre la edad y la densidad, el ancho y la longitud capilar. (1) Además, propuso una estandarización de valores normales de acuerdo a la edad por percentiles 2.5, 50 y 97.5.

Actualmente, el Grupo de Estudio de la Microcirculación en Enfermedades Reumáticas (GEMER) de EULAR, fundó una colaborativa internacional para la recolección de datos capilaroscópicos, con el objetivo de servir de marco para la interpretación de la capilaroscopia en la práctica clínica, en el que se recabaron imágenes de 413 pacientes de 13 centros diferentes. (2) Definiendo los parámetros en niños sanos, siendo este el primer estudio de este tipo en la población pediátrica, por lo que hacen falta más estudios para poder traspolar los resultados a la práctica diaria.

Pregunta de investigación: ¿Existe similitud entre los hallazgos capilaroscópicos tempranos en pacientes con enfermedades reumáticas y los niños sanos?

Objetivo general:

Comparar los hallazgos capilaroscópicos tempranos entre pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas de la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO y niños sanos.

Objetivos específicos:

1. Comparar la prevalencia de pérdida de la densidad capilar, capilares gigantes, capilares arborescentes y hemorragias entre Lupus Eritematoso Sistémico juvenil y niños sanos.
2. Comparar la prevalencia de pérdida de la densidad capilar, capilares gigantes, capilares arborescentes y hemorragias entre Dermatomiositis Juvenil y niños sanos.
3. Comparar la prevalencia de pérdida de la densidad capilar, capilares gigantes, capilares arborescentes y hemorragias entre Esclerodermia localizada y niños sanos.
4. Comparar la prevalencia de pérdida de la densidad capilar, capilares gigantes, capilares arborescentes y hemorragias entre Esclerosis Sistémica y niños sanos.
5. Comparar la prevalencia de pérdida de la densidad capilar, capilares gigantes, capilares arborescentes y hemorragias entre Fenómeno de Raynaud primario y niños sanos.
6. Establecer si existe asociación entre los patrones capilaroscópicos y el perfil de anticuerpos.

Hipótesis nula (H0):

No existen diferencias entre los hallazgos capilaroscópicos tempranos entre pacientes con enfermedades reumáticas y niños sanos.

Hipótesis de trabajo (H1):

Existen diferencias entre los hallazgos capilaroscópicos tempranos entre pacientes con enfermedades reumáticas y niños sanos.

Material y métodos: Estudio transversal analítico, en el que se realizará una comparación entre pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil, Dermatomiositis juvenil, Esclerosis sistémica, Esclerodermia y Fenómeno de Raynaud primario del servicio de Reumatología Pediátrica, de la UMAE Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente y niños sanos.

Recursos materiales:

- Microscopio digital Pro de 5 MP, con aumento de x20 a x200, marca Celestron.
- Expediente clínico.

Recursos humanos:

- Dra. Regina Escamilla Violante
- Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez
- Dra. Ana Victoria Villarreal Treviño
- Dr. José Alberto Tlacuilo Parra

Recursos financieros:

No se requiere, el material será proporcionado por los investigadores participantes.

ABREVIATURAS

LES.....	Lupus Eritematoso Sistémico
LESj.....	Lupus Eritematoso Sistémico juvenil
EULAR.....	Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología
ESj.....	Esclerosis sistémica juvenil
EL.....	Esclerodermia localizada
DMJ.....	Dermatomiositis juvenil
SLEDAI.....	Índice de actividad de la enfermedad en Lupus Eritematoso Sistémico
SLICC.....	Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico
CO2.....	Dióxido de carbono
GEMER.....	Grupo de Estudio de la Microcirculación en Enfermedades Reumáticas

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe similitud entre los hallazgos capilaroscópicos tempranos en pacientes con enfermedades reumáticas y los niños sanos?

MARCO TEÓRICO

Definición

La capilaroscopia es una técnica de estudio directa e in vivo, diseñada para visualizar la microcirculación cutánea a través de una lente, que resulta ser accesible, segura y no invasiva.

Historia

La microscopía capilar se remonta a 1663, cuando Johan Christophorus Kolhaus con la ayuda de un "microscopio", observó los pequeños vasos en el pliegue ungueal. Para 1862, Maurice Raynaud, presentó una tesis en París, sobre el daño isquémico localizado, con apoyo de la capilaroscopia para visualizar la afección microvascular.

En 1911, Lombar agregó el uso de glicerina en los pliegues de las uñas para hacer más visibles los capilares. Posteriormente, en 1937 Otfried Müller, introdujo esta técnica como método de exploración clínica, no solo en el pliegue ungueal, también en labios, ojos, orejas, encías, genitales y otras áreas, con el objetivo de diagnosticar enfermedades sistémicas con afección cutánea, a través de los cambios en la microvasculatura. En 1947, Gilje intentó correlacionar los hallazgos de la capilaroscopia con los clínicos e histológicos. (3)

En 1973, Maricq describió la presencia de 3 patrones relacionados a una enfermedad: plexo subpapilar visible en el pliegue ungueal sin gran dilatación o deformación de las asas capilares, con la Artritis Reumatoide; bucles capilares dilatados grandes en el pliegue ungueal y en las yemas de los dedos o las falanges proximales, característicos de los pacientes con Esclerodermia-Dermatomiositis, y finalmente la pérdida capilar y prominencia de vasos subpapilares en la piel de los dedos, donde el plexo subpapilar normalmente no es visible, con el LES cutáneo. (4)

Principios de la Microcirculación

La vasculatura de la microcirculación aunque tiene ciertas variaciones en su anatomía conforme al órgano descrito, abarca los vasos más pequeños de toda la economía corporal: arteriolas, capilares y vénulas, que forman una red ramificada y cónica de tubos semicirculares. Estos capilares están conformados por una rama venosa, un asa capilar y una rama arterial.

- *Arteriolas*: miden aproximadamente 500 μm de diámetro, poseen una cubierta muscular externa dispuesta circunferencialmente. Mientras la localización es más distal, disminuye el diámetro arteriolar hasta las arteriolas terminales o precapilares con un diámetro de 15 a 20 μm .
- *Capilares*: se derivan de las arteriolas terminales menores de 50 μm , consisten en un tubo de 4 a 10 μm de diámetro, revestido por una capa de endotelio y una membrana basal delgada. Su estructura y espesor varía entre los órganos. Se dividen en: fenestrados, continuos y discontinuos. Son permeables a las moléculas liposolubles y pequeñas hidrosolubles, lo que permite el intercambio de gases, nutrientes y agua.
- *Vénulas*: son el segmento poscapilar de la microvasculatura, en su porción distal están desprovistas de músculo liso, el cual aparece conforme aumenta su calibre y son de dos a tres veces más anchas que las arteriolas. Poseen uniones endoteliales intercelulares permeables a proteínas y células, lo que las hace susceptibles a procesos inflamatorios.

Su principal función es la distribución de oxígeno y nutrientes, así como el intercambio y la eliminación de CO_2 y productos de desecho. (5)

Técnica de Capilaroscopia del Pliegue Ungueal

Se realiza con un instrumento que contiene lentes de aumento, capaces de amplificar el campo de visión desde x20 a x600 veces, permitiendo una vista panorámica de toda la red microvascular del lecho ungueal. (6)

Es necesario seguir una serie de pasos para una obtención adecuada de las imágenes:

1. Evitar realizar procedimientos cosméticos o micro traumas sobre las uñas las 3 a 4 semanas previas.
2. Evitar bebidas que produzcan vasodilatación o vasoconstricción las 4 horas previas, como frutos rojos, café, té, bebidas energizantes.
3. Mantener al paciente en un cuarto a temperatura de 20 a 25°C, durante 15 a 20 minutos.
4. El paciente deberá tener las manos limpias.
5. Colocar al paciente en una posición cómoda, con las manos sobre una superficie a la altura del corazón.
6. Se deben examinar del 2º al 5º dedo de ambas manos.
7. Aplicar aceite de inmersión sobre el área a explorar, para obtener una mejor visibilidad.
8. Proceder a realizar la capilaroscopia, observando primero con bajo aumento (x50) para examinar la arquitectura.
9. Posteriormente realizar un aumento a más de x200, para examinar la morfología capilar.
10. Realizar cambio de dirección o ángulo para evitar la refracción de la luz.
11. Se sugiere la toma de al menos 4 imágenes consecutivas por dedo examinado.
12. Proceder a analizar las imágenes.

Una vez realizada, se deben evaluar los siguientes parámetros (7):

- Transparencia y visibilidad: adecuada visualización de los capilares a través del capilaroscopio, que permite valorar su morfología y distribución.
- Plexo venoso subpapilar: red vascular en la base del pliegue ungueal, en el que drenan los capilares.
- Distribución: capilares dispuestos en paralelo, con una distribución homogénea y ordenada, es decir a distancias regulares entre las ramas ascendentes y descendentes, con alteraciones mínimas.
- Morfología: el capilar regular tiene forma de "U" invertida, con una rama arterial más delgada, una parte superior o asa y una rama venosa.

- Densidad capilar: número de capilares por milímetro, en la fila distal de cada dedo.
- Áreas avasculares: áreas donde faltan dos o más capilares, también denominadas como una distancia mayor a 500 μm entre dos asas capilares adyacentes.
- Ancho capilar: se considera como la sección más ancha.
- Longitud capilar: distancia entre el vértice de un bucle capilar y el punto donde ya no es visible.
- Diámetro capilar: diámetro medido en el vértice de un bucle capilar.
- Diámetro interno: distancia entre las ramas aferente y eferente de un asa capilar (Figura 1).
- Diámetro del bucle: medida de un bucle capilar en su punto más ancho.

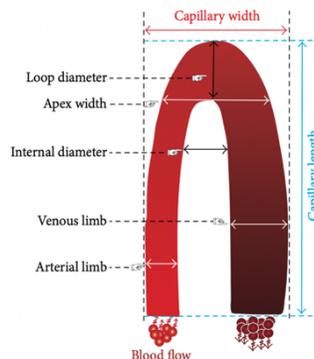


Figura 1. Representación esquemática de un capilar normal. Tomada de Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Wich Parameters Should Be Evaluated? BioMed Reserch International. 2015; 2015: p. 1-17.

- Distancia intercapilar: distancia entre dos bucles capilares vecinos.
- Capilares dilatados: aumento de 4 a 10 veces en el tamaño de los capilares o de al menos 90 a 150 μm del ancho del asa capilar (8).
- Capilares arborescentes: capilares con morfología distorsionada e irregular, ramificados, con apariencia arborescente o que asemeja a un árbol.
- Tortuosidad: capilares serpenteantes, en los cuales el asa aferente y eferente se intersecta en al menos dos puntos.

- Microhemorragias: manchas oscuras fácilmente detectables, secundarias a la alteración de la integridad de la pared de los microvasos y la matriz celular endotelial.
- Neoangionénesis: agrupación de capilares retorcidos, con una distribución heterogénea en cuanto a forma y tamaño.
- Patrón: clasificación capilaroscópica de acuerdo a los hallazgos o alteraciones encontradas, en base a la densidad, longitud, distribución y morfología capilar, y la presencia o no de hemorragias. (8)

La capilaroscopia en Reumatología Pediátrica

Se considera una herramienta segura, que puede ser útil en la detección de pacientes jóvenes en riesgo de desarrollar enfermedades reumáticas.

Dentro de la interpretación de la capilaroscopia, se enlistan una serie de hallazgos considerados normales, en los que se incluyen la densidad capilar (número de capilares/mm), ancho capilar, distancia entre capilares y longitud capilar. En 2016, Piotto describió por primera vez los hallazgos capilaroscópicos en una cohorte de pacientes sanos, menores de 18 años, teniendo como resultado una correlación positiva entre la edad y la densidad, el ancho y la longitud capilar. (1) Además, propuso una estandarización de valores normales de acuerdo a la edad por percentiles 2.5, 50 y 97.5 (Figura 2).

Actualmente, el Grupo de Estudio de la Microcirculación en Enfermedades Reumáticas de EULAR, fundó una colaborativa internacional para la recolección de datos capilaroscópicos, con el objetivo de servir de marco para la interpretación de la capilaroscopia en la práctica clínica, en el que se recabaron imágenes de 413 pacientes de 13 centros diferentes. (2) Definiendo los parámetros en niños sanos de la siguiente manera:

- Densidad capilar: 8.5 ± 1.2 capilares por milímetro.
- Dimensión capilar: 0.5 ± 0.6 capilares dilatados por milímetro.
- Morfología capilar: 0.3 ± 0.3 capilares anormales por milímetro.

Este es el primer estudio de este tipo en la población pediátrica, por lo que hacen falta más estudios para poder traspolar los resultados a la práctica diaria. (2)

Table II. Distribution of the measurements of capillary length and width, intercapillary distance, and number of capillaries/mm per age range.

Dimensions	Age range (years)	Minimum	2.5 th perc.	Median perc.	97.5 th	Maximum
Capillary width (µm) n=900	5-7	6.9	8.0	13.5	20.3	21.2
	8-10	6.8	7.3	14.3	23.9	30.9
	11-14	7.3	8.7	14.8	23.5	28.7
	15-18	8.0	9.4	16.3	22.7	26.2
	Total	6.9	8.3	15.0	23.1	30.9
Intercapillary distance (µm) n=900	5-7	54.6	62.9	128.0	232.4	246.3
	8-10	31.6	48.9	121.7	208.9	242.6
	11-14	32.2	47.0	123.6	236.0	284.7
	15-18	36.2	43.5	109.7	223.9	243.9
	Total	31.6	46.8	121.1	224.1	284.7
Capillary length (µm) n=900	5-7	99.4	146.5	256.9	396.9	407.2
	8-10	87.9	131.6	247.2	393.0	496.8
	11-14	105.0	140.5	256.8	395.1	494.0
	15-18	145.3	170.1	323.5	416.3	445.3
	Total	87.9	145.3	278.2	405.5	496.8
Number of capillaries/mm n=100	5-7	6.0	6.0	6.0	7.0	7.0
	8-10	6.0	6.0	7.0	9.0	9.0
	11-14	6.0	6.0	7.0	12.0	12.0
	15-18	7.0	7.0	9.0	12.0	12.0
	Total	6.0	6.0	7.0	12.0	12.0

Figura 2. Tomada de Piotto D, Sekiyama J, Kayser C, Yamada M, Len C, Terrieri M. Nailfold videocapillaroscopy in healthy children and adolescents: description of normal patterns. Clin Exp Rheumatol. 2016; 34(100): p. S193-S299.

Generalidades del fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud, es un trastorno vasoespástico que se define como una historia bifásica o trifásica de cambio de color. Inicia con una vasoconstricción de precapilares de arterias digitales y arteriolas, que determina la palidez inicial (fase isquémica), luego los precapilares se relajan por hipoxia y acumulación de productos anaerobios, con un consecuente hiperflujo sanguíneo en las áreas isquémicas, con una rápida desaturación de la hemoglobina (fase cianótica) y finalmente una dilatación pre y poscapilar, que induce una hiperemia reactiva (fase de eritema), con o sin molestias en las manos. Estos cambios pueden ser inducidos por la exposición al frío o estrés emocional, y se puede acompañar de dolor o parestesias.

En la infancia tiene una prevalencia del 14.9% en niños de 12 a 15 años. Sin embargo, los métodos de diagnóstico para diferenciar entre el fenómeno primario, que ocurre sin causa identificable y el secundario, como parte de una enfermedad subyacente, más comunmente del tejido conectivo; son escasos. (9) Por lo que la capilaroscopia es una herramienta valiosa, que podría ayudar a discernir entre uno y otro.

Hallazgos capilaroscópicos en fenómeno de Raynaud.

Actualmente son pocos los estudios de capilaroscopia pediátricos realizados. Pavlov-Dolijanovic reportó que el fenómeno de Raynaud primario, tiene un predominio por el sexo femenino y las alteraciones capilaroscópicas son significativamente menores respecto al secundario ($p < 0.01$), y no está asociado con el desarrollo de enfermedades del tejido conectivo. Respecto al fenómeno de Raynaud secundario, hay una duración de aproximadamente 2 años entre la aparición de éste y el desarrollo de enfermedad, siendo las más comunes la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Lupus Eritematoso Sistémico y Esclerosis Sistémica. (10)

Posteriormente Farenhorst et al. confirmaron este hallazgo, al reportar que en el fenómeno de Raynaud secundario, se presentan cambios capilares relacionados con la SS como hemorragias, pérdida de capilares, capilares ensanchados y capilares gigantes, hasta en el 44 % de los pacientes, similar a lo reportado en adultos. Sin embargo en el seguimiento, el diagnóstico fue Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, correlacionando positivamente con perfiles de ANA. En comparación, en el fenómeno de Raynaud primario, solo el 15.6 % presentaron alteraciones. (9)

Generalidades de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil

El LESj, es una enfermedad autoinmune con afección multiorgánica, de presentación clínica heterógena, asociada a la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA). La enfermedad tiene una evolución impredecible, cursando con brotes de actividad, alcanzando en ocasiones la remisión sostenida y a comparación de los adultos, es más grave y tiene peor pronóstico.

Tiene una incidencia estimada de 2.5 por cada 100,000 niños, con predominio por el sexo femenino, con una relación de 4 a 5 mujeres por cada hombre y una mayor prevalencia en población Latina, Asiática y Africana.

Debido a la heterogeneidad de la enfermedad, no existe un estándar de oro para realizar el diagnóstico, por lo que se han propuesto diversos criterios de clasificación que correlacionan datos clínicos y serológicos. En los criterios de

clasificación SLICC 2012, que poseen una sensibilidad del 98% y especificidad del 91%, se considera la afección acumulativa de órganos y sistemas, así como criterios inmunológicos. (11)

Hallazgos capilaroscópicos en Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil

Debido a que un blanco de la enfermedad es la vasculatura, se han estudiado las manifestaciones microvasculares observables a través de la capilaroscopia, reportándose alteraciones hasta en el 40 a 90 % de pacientes. Sin embargo, los estudios en pediatría son escasos.

En 2005, Ingegnoli describió por primera vez los hallazgos de una cohorte italiana que incluyó pacientes pediátricos, reportando asas tortuosas y ramificadas en el 35%, sin identificarse un patrón específico, así como un patrón esclerodermiforme en <10%, en asociación a positividad para anticuerpos antiDNAdc y anti U1-RNP. (12) Estos hallazgos fueron confirmados en un estudio posterior realizado por la misma autora en 2013, en el que se incluyeron 62 pacientes con LESj, en los que se observó alargamiento de los capilares, dilatación, tortuosidad y ramificación, sin un patrón específico. Sin embargo, reportó una correlación entre mayor puntaje de actividad de la enfermedad evaluado por SLEDAI y la presencia de más anomalías capilaroscópicas. (13) Esto contrasta con lo reportado por Schonenberg-Meinema et al. en 2022, ya que reportó que el 18.9% de los pacientes de una cohorte de 53 niños, presentaba un patrón esclerodermiforme (14).

En un estudio más reciente, Melsens et al., junto con el GEMER de EULAR en 2022, reportaron los hallazgos de 20 pacientes con LESj comparados con un grupo de sujetos sanos, encontrando una densidad capilar de 7.6 capilares por milímetro lineal, evidencia de microhemorragias en el 80% de pacientes, presencia de capilares dilatados de 0.9 por milímetro lineal, sin ser diferencias significativas. Se encontró un patrón no específico en el 75%, lo cual resultó ser significativo con una $p= 0.002$.

Generalidades de Dermatomiositis juvenil

La Dermatomiositis juvenil es la más frecuente de las miopatías inflamatorias, representando el 80%. Es una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad muscular de predominio proximal y cambios inflamatorios en el músculo esquelético, que también puede cursar con manifestaciones que involucran a otros órganos, como la piel y el tracto gastrointestinal. Puede tener un curso monocíclico o policíclico.

Tiene una incidencia estimada de 2.5 a 4.1 casos por cada millón de niños. Es más común en el sexo femenino, con una relación de 2.5 mujeres por cada hombre.

El diagnóstico se realiza de acuerdo a los criterios de Bohan y Peter de 1975, los cuales permanecen vigentes e incluyen datos clínicos, electromiográficos e histológicos.

La afección cutánea se deriva de la afección microvascular ya que existe una vasculopatía, que esta en relación con un peor pronóstico, por lo que es de utilidad la capilaroscopia. (15)

Hallazgos capilaroscópicos en Dermatomiositis juvenil

La capilaroscopia del lecho ungueal en la DMJ, tiene un valor diagnóstico y pronóstico, ya que se ha reportado que los pacientes al diagnóstico o con periodos de actividad de la enfermedad, tienen más cambios capilares en comparación con los pacientes sin actividad. Tales cambios reportados, son la presencia de una menor densidad capilar, hemorragias y áreas avasculares, que con el paso del tiempo y posterior al tratamiento, pueden mostrar una tendencia a la remisión, con aumento de la densidad capilar. (15)

En 2018, Barth et al., en un estudio de casos y controles, reportó que los pacientes con DMJ, tenían una menor densidad capilar, con una media de 6.4 capilares por mm, en comparación a 7.6 capilares por mm de los controles sanos, con una p 0.001. Además, el 84% tenían un patrón esclerodermiforme y el 41% un patrón neovascular, éste último, reportado con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad activa. Estos hallazgos se asociaron con niveles de actividad de la enfermedad más elevados y mayor deterioro de la función muscular. (16)

Estos hallazgos fueron corroborados por Shenavandeh y Rashidi, en 2022, quienes realizaron un estudio en el que se incluyeron 25 pacientes con DMJ, reportando que el 72% de los pacientes presentaron un patrón esclerodermiforme, alteraciones en la morfología en el 72% y áreas de hemorragia en el 54%. Además se encontró una relación entre estas alteraciones, la presencia de capilares dilatados o gigantes y áreas avasculares, con manifestaciones cutáneas como el signo de Gottron y el eritema en Heliotropo, con una $p < 0.05$. (17)

Melsens et al. en 2022, reportó una población de 22 pacientes a los que se les realizó capilaroscopia del pliegue ungueal, encontrando una densidad capilar de 6.3 capilares por milímetro lineal y la presencia de 1.5 capilares dilatados por milímetro lineal, hallazgo presente en el 28.89% de pacientes, así como capilares gigantes en el 57%. (Figura 3) (2)



Figura 3. Capilares dilatados. Tomada de Chojnowski M, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatología*. 2016; 56(2): p. 67-72.

Generalidades en Esclerosis Sistémica juvenil

La Esclerosis Sistémica Juvenil, es una enfermedad autoinmune, crónica, de afección multisistémica y etiología desconocida. Se caracteriza por la presencia de desregulación del sistema inmune, el endotelio y los fibroblastos, en asociación con la presencia de autoanticuerpos, condicionando cambios inflamatorios a nivel vascular, del tubo digestivo, renal y pulmonar, así como fibrosis cutánea.

Se estima una prevalencia de 3 casos por cada 1'000,000 niños, abarcando aproximadamente el 10% de todos los pacientes con Esclerosis. Tiene una edad

media de presentación entre los 8 y 10 años, con predominio por el sexo femenino, con una relación de 4 mujeres por cada hombre.

La principal manifestación clínica que hace sospechar el diagnóstico, es el fenómeno de Raynaud en asociación con cambios cutáneos y capilaroscópicos, como capilares dilatados, hemorragias, capilares tortuosos o arborescentes. Estos últimos, se han reportado hasta en el 50% de los pacientes y son el resultado de la vasculopatía microvascular y están en relación directa con la actividad de la enfermedad, por lo que la capilaroscopia del pliegue ungueal, es una herramienta fundamental en esta entidad. (18)

Hallazgos capilaroscópicos en Esclerosis Juvenil

Según lo descrito por Lambova, los primeros marcadores o manifestaciones de microangiopatía en la SS, son la presencia de microhemorragias y capilares dilatados o gigantes, así como áreas avasculares para el desarrollo de úlceras digitales. (19)

Melsens et al., reportó en un grupo de 13 pacientes con ESj, una densidad capilar de 5.2 capilares por milímetro lineal, la presencia de 1.8 capilares dilatados por milímetro lineal, así como que el 37% de los pacientes, presentaban capilares dilatados; el 15.9% tenía capilares gigantes y el 84.6% microhemorragias. Además, reportó en un análisis post hoc, que los niños con SSj, tenían una proporción mayor de capilares anormales en comparación con los controles sanos, con una $p < 0.001$. Estos resultados son similares a lo reportado en la población adulta, donde predomina el patrón esclerodermiforme, el cual está en relación a la etapa o el periodo de actividad de la enfermedad, encontrándose en una fase temprana la presencia de capilares dilatados, en una fase activa múltiples microhemorragias y en una fase tardía, pérdida de la morfología y arquitectura capilar, con presencia de áreas avasculares. (Figura 4). (2)

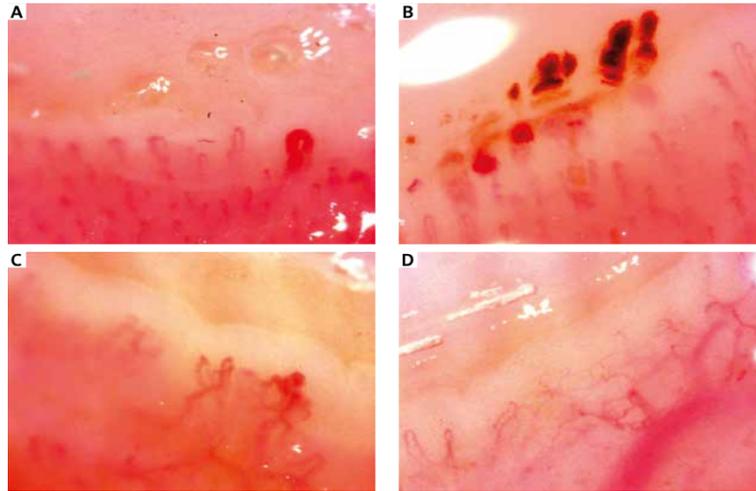


Figura 4. A) Patrón esclerodermiforme temprano, B) Patrón esclerodermiforme activo, C y D) Patrón esclerodermiforme tardío. Tomada de Chojnowski M, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. Reumatología. 2016; 56(2): p. 67-72.

Generalidades de Esclerodermia localizada

La Esclerodermia localizada, es una enfermedad que se caracteriza por el endurecimiento de la piel como resultado del depósito excesivo de colágeno y fibrosis del tejido celular subcutáneo.

Se estima con una incidencia de 0.34 a 2.7 casos por cada 100,000 niños por año.

Tiene una edad media de aparición entre los 6 y los 10 años, con mayor predominio en el sexo femenino, con una relación de 1.7 a 3.7 niñas por cada varón.

La EL, abarca un amplio espectro de presentaciones clínicas y se clasifica en cinco subtipos:

1. Morfea en placa o circunscrita
2. Esclerodermia lineal
3. Morfea generalizada
4. Morfea panesclerótica
5. Morfea mixta.

La esclerodermia lineal, es la más frecuente de todos los subtipos, hasta en un 66.7% de los casos. (20)

Hallazgos capilaroscópicos en Esclerodermia localizada

A diferencia de la SSj, la Esclerodermia localizada, no se caracteriza por alteraciones capilaroscópicas específicas, por lo que los estudios reportados al respecto son escasos. No fue hasta 2022 en que Melsens et al., realizaron un estudio de casos y controles en conjunto con el grupo EULAR, con el objetivo de que sirviera como base para estandarizar los hallazgos capilaroscópicos en las enfermedades reumáticas pediátricas, en el que se incluyeron 21 pacientes con LE, y encontraron una diferencia significativa ($p=0.005$), con una menor densidad capilar de 7.7 capilares por milímetro lineal, en comparación con los controles sanos con una densidad media de 8.5; así mismo, reportaron la presencia de formas anormales sin un patrón específico y la ausencia de microhemorragias ó dilatación capilar. (2)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La capilaroscopia del pliegue ungueal, es un método de aumento no invasivo, que apoya en la identificación de lesiones características en enfermedades del tejido conectivo, describiéndose a la fecha una gran variedad de cambios, reflejo de alteraciones a nivel microvascular. Se ha utilizado en adultos como apoyo en el diagnóstico de pacientes con fenómeno de Raynaud, Esclerodermia, Esclerosis Sistémica, Dermatomiositis y Lupus Eritematoso Sistémico, ya que pueden existir alteraciones de la morfología capilar que se correlacionan con el diagnóstico, como criterio de clasificación, e incluso con la actividad de la enfermedad, confiriéndole por ende un valor pronóstico. Los estudios sobre hallazgos capilares en el pliegue ungueal en pacientes pediátricos sobre todo al diagnóstico de la enfermedad, son escasos y poco concluyentes, por lo que es importante realizar una evaluación de manera temprana, es decir, en los primeros 12 meses desde el mismo, que permita describir los hallazgos tempranos como la presencia de hemorragias, disminución de la densidad capilar, áreas avasculares, capilares arborescentes, entre otros, y reportar la prevalencia de estos.

En pacientes adultos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, se ha demostrado que existen de manera temprana anomalías a la capilaroscopia, como un número mayor de capilares tortuosos, morfología capilar anormal y hemorragias, en comparación con los sujetos sanos. En niños, debido a la heterogeneidad de los síntomas de presentación, existe un retraso en el diagnóstico, que debe prevenirse debido al curso más grave de la enfermedad. Las anomalías capilares del pliegue ungueal, podrían ser un indicador que puede contribuir a disminuir o evitar este retraso.

Actualmente no existe estandarización en la técnica y lectura de la capilaroscopia del pliegue ungueal en pacientes pediátricos, debido a que es menos utilizada en comparación con los adultos. Recientemente, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el Grupo de Estudio sobre Microcirculación en Enfermedades Reumáticas (SG MCRD), inició una colaboración internacional para la recopilación de datos, haciendo su primer reporte este año, por lo que los

resultados de este estudio pueden servir como base para la interpretación y correlación clínica en este trabajo de investigación.

JUSTIFICACIÓN

Magnitud

Las enfermedades reumatológicas en la población pediátrica son enfermedades de baja prevalencia, lo que condiciona que los estudios realizados en pediatría sean escasos, por lo que de primera intención los criterios de clasificación, escalas de actividad y guías de tratamiento, son traspolados de la población adulta. Esto subraya la necesidad de realizar estudios en pacientes pediátricos que permitan mayor conocimiento.

Trascendencia

El conocimiento de los hallazgos capilaroscópicos tempranos en los pacientes con enfermedades reumatológicas, puede permitirnos identificar las áreas de oportunidad, para correlacionarlos con periodos de actividad y realizar intervenciones tempranas durante la estancia en hospitalización o el seguimiento en la consulta externa, que nos permita implementar una terapia de inducción ajustada conforme a la actividad de la enfermedad, que se refleje en una evolución clínica positiva y que en el futuro, estos cambios sean reproducibles.

Factibilidad

Este estudio es factible, ya que contamos con una población estimada anual de 120 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico juvenil, 7 con Dermatomiositis juvenil, 4 con Fenómeno de Raynaud primario, 3 con Esclerosis Sistémica Juvenil y 33 con Esclerodermia Localizada, por lo que nos aproximará a conocer la frecuencia de las alteraciones capilaroscópicas en los pacientes que tengan una evolución menor de 12 meses desde el diagnóstico. Los resultados pueden contribuir a relacionar los hallazgos capilaroscópicos con periodos de actividad de la enfermedad, incluso siendo un hallazgo subclínico, teniendo valor diagnóstico y pronóstico.

Vulnerabilidad

Si bien los hallazgos capilaroscópicos tempranos en niños con enfermedades reumáticas son el objeto de este estudio, existen factores como la baja prevalencia de las propias enfermedades reumáticas, que pudieran reducir la población a estudiar.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar los hallazgos capilaroscópicos tempranos, entre pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas y niños sanos.

Objetivos específicos

1. Comparar la prevalencia de pérdida de la densidad capilar, capilares gigantes, capilares arborescentes y hemorragias entre Lupus Eritematoso Sistémico juvenil y niños sanos.
2. Comparar la prevalencia de pérdida de la densidad capilar, capilares gigantes, capilares arborescentes y hemorragias entre Dermatomiositis Juvenil y niños sanos.
3. Comparar la prevalencia de pérdida de la densidad capilar, capilares gigantes, capilares arborescentes y hemorragias entre Esclerodermia localizada y niños sanos.
4. Comparar la prevalencia de pérdida de la densidad capilar, capilares gigantes, capilares arborescentes y hemorragias entre Esclerosis Sistémica y niños sanos.
5. Comparar la prevalencia de pérdida de la densidad capilar, capilares gigantes, capilares arborescentes y hemorragias entre Fenómeno de Raynaud primario y niños sanos.
6. Establecer si existe asociación entre los patrones capilaroscópicos y el perfil de anticuerpos.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H0)

No existen diferencias entre los hallazgos capilaroscópicos tempranos, entre pacientes con enfermedades reumáticas y niños sanos.

Hipótesis de trabajo (H1)

Existen diferencias entre los hallazgos capilaroscópicos tempranos, entre pacientes con enfermedades reumáticas y niños sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

- a) **Clasificación del estudio:** transversal analítico.
- b) **Universo de estudio:** pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil, Dermatomiositis Juvenil, Esclerosis sistémica, Esclerodermia localizada y Fenómeno de Raynaud primario del servicio de Reumatología Pediátrica, de la UMAE Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente y niños sanos.
- c) **Cálculo muestral:** inclusión consecutiva de todos los pacientes con diagnóstico reciente o menor a 12 meses de enfermedad reumatológica.

Fenómeno de Raynaud primario:

- Número de pacientes en 2022: 2
- Frecuencia de cambios capilaroscópicos reportada: 15.6% (5%)

Lupus eritematoso sistémico juvenil:

- Número de pacientes en 2022: 19
- Frecuencia de cambios capilaroscópicos reportada: 10 – 35% (15%)

Esclerodermia localizada:

- Número de pacientes en 2022: 9
- Frecuencia de cambios capilaroscópicos reportada: 0%

Esclerosis sistémica juvenil:

- Número de pacientes en 2022: 2
- Frecuencia de cambios capilaroscópicos reportada: 92.3%

Dermatomiositis juvenil:

- Número de pacientes en 2022: 2
- Frecuencia de cambios capilaroscópicos reportada: 61.9%

Grupo de niños sanos pareados por edad y sexo en cada patología: niños que acudan a la Consulta Externa o Consulta de Urgencias de la UMAE Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente, sin diagnóstico de patología crónica que afecte la microvasculatura.

- **Ortopedia:** fracturas, escoliosis, displasia de cadera.
- **Gastroenterología:** estreñimiento crónico.
- **Inmunoalergias:** asma, rinitis alérgica.
- **Endocrinología:** pubertad precoz, talla baja.
- **Otorrinolaringología:** hipertrofia amigdalina.
- **Reumatología:** dolor óseo benigno, hiperlaxitud articular, fibromialgia.
- **Urgencias:** TCE leve, fracturas, infecciones respiratorias o gastrointestinales agudas.
- **Oftalmología:** estrabismo.

d) **Lugar en donde se realizará el proyecto:** UMAE Hospital de Pediatría de CMNO.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- a) Ser menor de 18 años.
- b) Tener diagnóstico de menos de 1 año de evolución:
 - Lupus eritematoso sistémico juvenil
 - Dermatomiositis juvenil
 - Esclerosis sistémica
 - Esclerodermia localizada
 - Fenómeno de Raynaud primario
- c) Contar con capilaroscopia del pliegue ungueal en los primeros 12 meses del diagnóstico.
- d) Niño sano pareado por edad y sexo en cada patología.

Criterios de no inclusión

- a) Defunción antes de realizarse capilaroscopia.
- b) Edad mayor de 18 años.
- c) No contar con capilaroscopia del pliegue ungueal en los primeros 12 meses del diagnóstico.
- d) No contar con consentimiento informado firmado.

VARIABLES

Dependiente: hallazgo capilaroscópico temprano, es decir, en los primeros 12 meses desde el diagnóstico de enfermedad reumática (densidad capilar, morfología, áreas avasculares, capilares dilatados, capilares gigantes, capilares arborescentes, neoangionénesis, hemorragias).

Independiente: enfermedad reumática (Lupus eritematoso sistémico juvenil, Dermatomiositis juvenil, Esclerosis sistémica, Esclerodermia localizada y Fenómeno de Raynaud primario).

No.	Variable	Definición conceptual	Tipo	Escala	Unidad de medición	Prueba estadística
1	Sexo	Condición orgánica, masculino o femenino.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Femenino/Masculino	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
2	Edad al diagnóstico	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento, hasta el diagnóstico, expresado en años.	Cuantitativa	Continua	Años	Media y DE (T de Student) o Mediana y Mín.-Max. (U de Mann-Whitney)
3	Diagnóstico	Diagnóstico de enfermedad reumatológica de acuerdo a los criterios de clasificación correspondientes para cada enfermedad.	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Lupus eritematoso sistémico 2. Dermatomiositis juvenil 3. Esclerosis sistémica 4. Esclerodermia 5. Fenómeno de Raynaud primario	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)

4	Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al diagnóstico de enfermedad reumatológica.	Cuantitativa	Continua	Meses	Media y DE (T de Student) o Mediana y Mín.-Max. (U de Mann-Whitney)
5	Corticoide	Uso de tratamiento con corticoide.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/No	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
6	Dosis Corticoide	Dosis pediátrica prescrita de corticoide de acuerdo al peso.	Cuantitativa	Continua	Miligramos/kg/día	Media y DE (T de Student) o Mediana y Mín.-Max. (U de Mann-Whitney)
7	Tiempo de uso de corticoide	Tiempo transcurrido desde el inicio del corticoide a la realización de la capilaroscopia.	Cuantitativa	Continua	Meses	Media y DE (T de Student) o Mediana y Mín.-Max. (U de Mann-Whitney)
8	FARME	Fármaco modificador de la enfermedad prescrito como terapia de inducción a la remisión de la enfermedad.	Cualitativa	Nominal policotómica	1. Cloroquina 2. Metotrexato 3. Azatioprina 4. Micofenolato 5. Ciclofosfamida 6. Rituximab 7. Inmunoglobulina	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)

9	Tiempo de uso de FARME	Tiempo transcurrido desde el inicio del FARME a la realización de la capilaroscopia.	Cuantitativa	Continua	Meses	Media y DE (T de Student) o Mediana y Mín.-Max. (U de Mann-Whitney)
10	Capilaroscopia	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad reumatológica a la realización de capilaroscopia, que deberá ser menor a 12 meses (temprano).	Cuantitativa	Continua	Meses	Media y DE (T de Student) o Mediana y Mín.-Max. (U de Mann-Whitney)
11	Transparencia	Adecuada visibilidad a través del aceite de inmersión que permite la visualización capilar.	Cualitativa	Nominal policotómica	1. Buena 2. Mala 3. Nula	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
12	Plexo venoso subpapilar	Visibilidad de la red vascular en la base del pliegue ungueal en la que drenan los capilares.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/No	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
13	Distribución	Capilares dispuestos en paralelo, con una distribución homogénea y ordenada, a distancias regulares entre sí.	Cualitativa	Nominal policotómica	1. Normal 2. Desorganización leve 3. Desorganización moderada 4. Desorganización grave	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
14	Morfología	Forma del capilar en "U" invertida, con una rama arterial más delgada, una parte superior o asa y una rama venosa.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Conservada/No conservada	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)

15	Densidad capilar	Número de capilares por mm lineal.	Cuantitativa	Continua	Número de capilares	Media y DE (T de Student) o Mediana y Mín.-Max. (U de Mann-Whitney)
16	Áreas avasculares	Áreas donde faltan dos o más capilares, también denominadas como una distancia mayor a 500 μm entre dos asas capilares adyacentes.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/No	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
17	Tortuosidad	Capilares serpenteantes, en los cuales el asa aferente y eferente se intersecta en al menos dos puntos.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/No	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
18	Capilares dilatados	Aumento de 4 a 10 veces en el tamaño de los capilares.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/No	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
19	Capilares gigantes	Aumento de > 10 veces en el tamaño de los capilares.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/No	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
20	Capilares arborescentes	Capilares con morfología distorsionada, con apariencia arborescente.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/No	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)

21	Hemorragias	Manchas oscuras, secundarias a la alteración de la integridad de la pared de los microvasos y la matriz celular endotelial.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/No	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
22	Neoangiogénesis	Agrupación de capilares retorcidos, con una distribución heterogénea en cuanto a forma y tamaño.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si/No	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
23	Patrón	Clasificación capilaroscópica de acuerdo a los hallazgos o alteraciones encontradas, en base a la densidad, longitud, distribución y morfología capilar, y la presencia o no de hemorragias.	Cualitativa	Nominal policotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Anormalidades leves 3. Anormalidades mayores 4. Esclerodermiforme temprano 5. Esclerodermiforme activo 6. Esclerodermiforme tardío 	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)
24	Auto anticuerpos	Grupo de anticuerpos que reconocen antígenos celulares que se encuentran principalmente en el núcleo celular.	Cualitativa	Nominal policotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. ANA 2. AntiRo 3. AntiLa 4. AntiSmith 5. AntiDNAds 6. AntiRNP 7. Antinucleosoma 8. AntiSci70 9. Anticentrómero 	Frecuencia y Porcentaje (Chi cuadrada o exacta de Fischer)

DESARROLLO DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es evaluar los hallazgos capilaroscópicos de inicio temprano en pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO y compararlos con una población sana, pareada por edad y sexo. Para lo anterior, se ha elaborado el protocolo de investigación que se someterá a la evaluación del Comité de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud 1302 del Hospital de Pediatría CMNO.

Previa autorización del protocolo por los comités de ética e investigación se procederá a la captura de pacientes con diagnóstico de enfermedad reumática de acuerdo a los criterios de clasificación correspondientes, de la consulta externa de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO, Guadalajara, Jalisco. Para los controles sanos, se capturará a los pacientes que no tengan diagnóstico de patología crónica que afecte la microvasculatura y acudan a la Consulta Externa de subespecialidad o Urgencias Pediátricas del hospital antes mencionado.

Para realizar la capilaroscopia se explicará a los padres o tutores, acerca del objetivo del estudio, la seguridad del procedimiento y el procesamiento de datos. Si accede a participar, se le brindará un consentimiento informado, el cual deberá firmar de conformidad, y se le brindará una copia y otra será resguardada por la alumna en el archivo del protocolo durante un período de 5 años.

La capilaroscopia será realizada exclusivamente por la alumna. Las imágenes serán analizadas por tres Reumatólogas Peditras, las cuales capturarán los datos en una hoja de recolección individual.

En cuanto a la recolección de datos para la operacionalización de variables:

- Iniciando por los datos socio demográficos; se tomará el sexo del niño, la edad y el diagnóstico.
- Se tomará el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la realización de capilaroscopia, así como el tratamiento y la duración del mismo.
- Se recolectarán los datos capilaroscópicos obtenidos de los tres evaluadores (densidad capilar, morfología, áreas avasculares, etc.).

Una vez que todos los datos sean capturados en una hoja de Excel, se procederá a su análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido a que es un estudio clínico original, transversal analítico, las variables de estudio se han identificado como cualitativas o cuantitativas.

Las variables cualitativas nominales y ordinales, serán expresadas con sus frecuencias absolutas y relativas (%). Por otro lado, las prevalencias serán reportadas con su respectivo Intervalo de Confianza (IC) al 95%, como medidas de precisión.

Las variables cuantitativas de acuerdo a su distribución, se presentarán en estadígrafos paramétricos (distribución normal, medias) o no paramétricos (medianas); para las medias, la medida de dispersión será la desviación estándar, mientras que para las medianas se reportaran valores mínimos y máximos.

Para el análisis comparativo, se utilizará la prueba T de student para las medias de variables cuantitativas de muestras independientes, con una distribución normal y la prueba U Mann-Witney para las medianas. Para las variables cualitativas nominales, se utilizará la prueba Chi cuadrada o exacta de Fisher para muestras menores de 30 sujetos. Se considerará una diferencia estadísticamente significativa, una $p \leq 0.05$.

Para evaluar la concordancia entre las tres observadoras, se empleará la prueba de Kappa de Cohen.

ASPÉCTOS ÉTICOS

Este estudio será presentado para su evaluación y aprobación ante el Comité de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud 1302 del Hospital de Pediatría CMNO. Ha sido diseñado con apego a las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, **Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud en México 2014 y Pautas CIOMS 2016.**

De acuerdo al Reglamento y Pautas previamente mencionados, se toman en consideración los siguientes:

En el **artículo 3º**, se comprende el estudio de las técnicas y métodos empleados en la prestación de servicios. Conforme a la **Pauta 1**, el presente estudio representa valor social y científico que sustenta su realización, respetando y preservando los derechos humanos de los participantes, ya que la información obtenida será de relevancia para conocer la frecuencia de las manifestaciones capilaroscópicas tempranas, como apoyo en el diagnóstico oportuno de los pacientes con enfermedades reumáticas sin otras manifestaciones clínicas observables.

Se dará cumplimiento al **artículo 13** del Capítulo primero, al respetar la dignidad de los individuos y proteger sus derechos y bienestar, tomando en consideración la **Pauta 4**, al representar riesgo mínimo para los participantes, teniendo como objetivo generar conocimiento que beneficie la salud de la población.

Con respecto al **artículo 14** y **Pauta 9**, el investigador principal de este estudio brindará la información necesaria y pertinente al padre o tutor. Se realizará bajo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores, capaces de dar consentimiento voluntario, teniendo derecho a retirarse en el momento que así lo deseen. Este estudio será realizado por profesionales de la salud con experiencia en cuidar la integridad del ser humano, bajo responsabilidad de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN de Occidente.

De acuerdo al **artículo 16** y **Pauta 12**, se tomarán las medidas adecuadas para proteger y resguardar la identidad de los participantes, para mantener la confidencialidad de la información. Los datos serán codificados con un número de Folio y ninguno de los datos personales o sensibles se expondrán a los lectores y revisores del documento final, manteniéndose de manera anónima. La información

obtenida será resguardada en la Laptop personal de la alumna durante 5 años, periodo tras el cual será eliminada, borrándose del disco duro de la Laptop y los documentos del archivo físico serán triturados.

En cuanto al **artículo 17**, este estudio se clasifica como una investigación con riesgo mínimo, al emplearse la capilaroscopia como método diagnóstico, el cual es un método no invasivo de exploración del pliegue ungueal.

En cumplimiento a los **artículos 20, 21 y 22**, del consentimiento informado, se brindará una explicación clara y precisa a los padres o tutores acerca de los riesgos y beneficios del estudio, la cual será plasmada por escrito para su firma, en caso de acceder a participar en el estudio, y será obtenido en triplicado, con una copia para el paciente, una para el expediente clínico y otra para el archivo del investigador (Anexo 2 y 3).

También dándose cumplimiento a lo establecido en el **artículo 36**, del Capítulo tercero, y la **Pauta 17**, los niños y adolescentes deben ser incluidos en las investigaciones relacionadas con la salud; dado que tienen fisiologías y necesidades de salud particulares, por lo que ameritan consideraciones especiales por los investigadores, como por los comités de ética, debiendo proteger y salvaguardar en todo momento los derechos y bienestar de los niños, por lo que se solicitará Consentimiento informado del padre o tutor legal, así como el Asentimiento de niños mayores de 7 años.

Con respecto al Título sexto, de la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud, en su Capítulo primero, **artículo 113**, la presente investigación estará a cargo de un investigador principal, con formación académica y experiencia amplia, miembro de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN de Occidente. Que además en cumplimiento del **artículo 116**, será responsable de elaborar el protocolo, recolectará y registrará los datos, resguardará la información y elaborará el informe final.

Finalmente, al tratarse de una investigación relacionada con la salud en la que participan seres humanos, se solicitará la evaluación y aprobación del Comité de Ética en Investigación (CEI), como del Comité Local de Investigación en Salud

(CLIS) 1302 de la UMAE HP CMNO antes de empezar el estudio, conforme a la **Pauta 23.**

RECURSOS

Materiales

- Microscopio digital Pro de 5 MP, con aumento de x20 a x200, marca Celestron.
- Expediente clínico.

Humanos

- Dra. Regina Escamilla Violante.
- Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez.
- Dra. Ana Victoria Villarreal Treviño.
- Dr. José Alberto Tlacuilo Parra.

Financieros

No se requiere, el material será proporcionado por los investigadores participantes. No existirá compensación económica o gratificación de cualquier tipo para los padres de los niños.

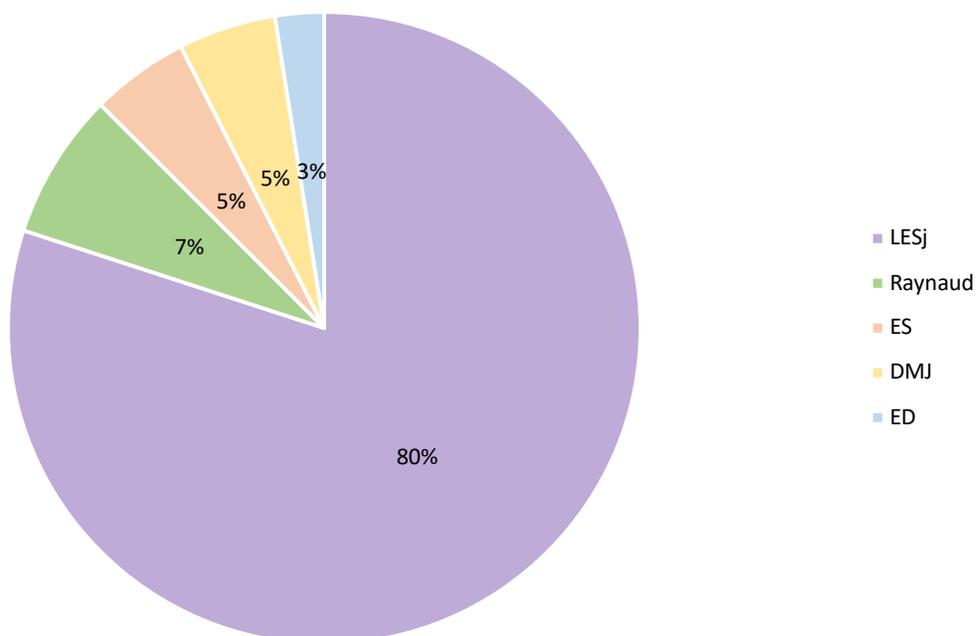
Los investigadores que participan en este estudio declaramos que no existe conflicto de intereses alguno, este estudio no recibió subvención ni beneficios por parte de ninguna industria relacionada con la farmacología o la medicina o de ninguna otra naturaleza.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes con enfermedades reumáticas, de los cuales existió un predominio por el sexo femenino con 36 pacientes (90%), con una media de edad al momento del diagnóstico de la enfermedad, de 13 ± 3 años.

En cuanto al diagnóstico, 32 pacientes tuvieron diagnóstico de LESj (80%), 3 de fenómeno de Raynaud primario (7%), 2 de ES y DMJ (5%), y por último solo un paciente tuvo diagnóstico de ED (3%).

Diagnóstico de enfermedad reumática



Gráfica 1. Proporción de pacientes con enfermedades reumáticas.

De la evolución de la enfermedad, se reportó un tiempo promedio desde el inicio de los síntomas al diagnóstico de la misma, de 5 ± 10 meses.

El tiempo promedio desde el diagnóstico a la realización de la capilaroscopia, fue de 2 ± 3 meses.

En cuanto al tratamiento, 37/40 pacientes (92%) se encontraban en manejo con esteroide y FARMES o FARMESb, excepto los pacientes con fenómeno de Raynaud

primario, quienes se mantuvieron solo bajo vigilancia médica. El tiempo promedio de tratamiento fue de 2 ± 3 meses.

De los 37 pacientes que utilizaron FARMES, la Ciclofosfamida fue el más prevalente en 15 pacientes (40%), seguido de Azatioprina en 7 (19%), Micofenolato en 6 (16%) y Metotrexato en 5 (13%).

El único FARMES utilizado, fue Rituximab en 2 pacientes (5%) y se hizo cambio de diana terapéutica por pobre respuesta a tratamiento, de Micofenolato a Rituximab en 2 pacientes (5%).

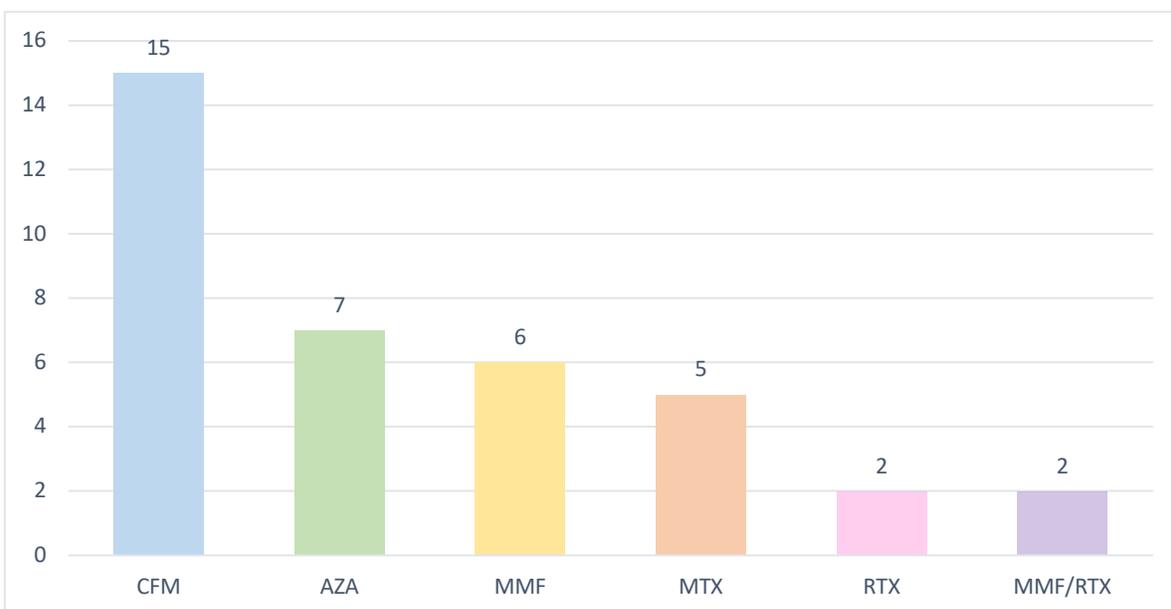


Gráfico 2. Tratamiento de pacientes con enfermedades reumáticas.

Dentro del abordaje de los pacientes, se solicitó como estudio inicial, la toma de anticuerpos antinucleares, con resultado positivo en 37/40 (92%), excepto en los pacientes con fenómeno de Raynaud primario. El patrón de inmunofluorescencia más frecuentemente reportado, fue homogéneo en 30/37 pacientes (81%).

Posteriormente se solicitó determinación de inmunoespecificidades, siendo las más prevalentes, antiDNAs en 29 pacientes, seguido de nucleosomas en 15 y Ro en 14 (78, 40 y 38% respectivamente).

Las características demográficas de la población se encuentran representadas en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas

Variable	Media (DE) o Frecuencia (%)
Características demográficas de la población (n = 40)	
Sexo (femenino)	36 (90%)
Edad (años)	13±3
Diagnóstico	
Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil	32 (80%)
Fenómeno de Raynaud	3 (7%)
Dermatomiositis Juvenil	2 (5%)
Esclerosis Sistémica	2 (5%)
Esclerodermia	1 (3%)
Tiempo de Evolución	
Inicio de síntomas hasta el diagnóstico (meses)	6±10
Tiempo desde el diagnóstico a la capilaroscopia (meses)	2±3
Pacientes en tratamiento (n = 37)	
Esteroides	36 (97%)
FARMEs	
CFM	15 (41%)
AZA	7 (19%)
MMF	6 (16%)
MTX	5 (14%)
FARMEb	
RTX	2 (5%)
MMF/RTX	2 (5%)
Anticuerpos antinucleares (n = 40)	
Positivos	37 (92%)
Patrón de anticuerpos (n = 37)	
Homogéneo	30 (81%)
Moteado fino	5 (13%)
Citoplasmático	1 (3%)
Moteado grueso	1 (3%)
Inmunoespecificidad (n = 37)	
DNAds	29 (78%)
Nucleosomas	15 (40%)
Ro	14 (38%)
Smith	11 (29%)

RNP	11 (29%)
β2GP1	11 (29%)
Cardiolipina	7 (19%)
La	6 (16%)
Anticoagulante lúpico	5 (13%)
Topoisomerasa	2 (5%)

CFM: Ciclofosfamida, AZA: Azatioprina, MMF: Micofenolato de Mofetilo, MTX: Metotrexato, RTX: Rituximab.

En la evaluación capilaroscópica, se analizaron en conjunto los 40 controles sanos pareados por edad y sexo, encontrándose una adecuada transparencia en 35/40 pacientes (87%), visibilidad del plexo venoso en 19/40 (47%), desorganización leve en 21/40 (52%), morfología conservada en 32/40 (80%), una densidad capilar promedio de 8.1 ± 1 capilares por milímetro lineal y un patrón capilaroscópico con anomalías leves en 23/40 (58%), seguido de un patrón normal en 11/40 (27%). En el grupo con LESj conformado por 32 pacientes, destacó la presencia de una distribución con desorganización leve en 22/32 (69%), una densidad capilar promedio de 7.3 ± 0.9 , capilares tortuosos en 25/32 (78%) y un patrón capilaroscópico con anomalías leves, seguido de mayores en 14/32 y 13/32 (44 y 41% respectivamente).

De los pacientes con fenómeno de Raynaud primario, se reportó una distribución con desorganización leve en 2/3 (67%), una mediana de densidad capilar de 10 (8-10), capilares tortuosos, dilatados y hemorragias en 2/3 (67%).

En los pacientes con ES, se encontró una distribución con desorganización grave en 2/2 (100%), una densidad capilar disminuida con mediana de 3; presencia de áreas avasculares, capilares tortuosos, dilatados, arborescencias y angiogénesis, así como un patrón esclerodermiforme tardío en 2/2 (100%).

El grupo con DMJ conformado por 2 pacientes, reportó una distribución con desorganización de moderada a grave, disminución de la densidad capilar con una mediana de 5 capilares, así como la presencia de capilares tortuosos, dilatados, arborescencias, hemorragias y angionénesis en 2/2 (100%), con un patrón capilaroscópico esclerodermiforme temprano 1/2 y tardío 1/2 (50 y 50%).

Finalmente, en el paciente con diagnóstico de ED, no se encontraron hallazgos anormales. El resto de características capilaroscópicas se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Descripción de hallazgos capilaroscópicos.						
Variable	Controles (n = 40)	LESj (n = 32)	Raynaud (n = 3)	ES (n = 2)	DMJ (n = 2)	ED (n = 1)
Transparencia						
Buena	35 (87%)	24 (75%)	3 (100%)	1 (50%)	2 (100%)	1 (100%)
Mala	5 (13%)	8 (25%)	0	1 (50%)	0	0
Nula	0	0	0	0	0	0
Plexo venoso						
Visible	19 (47%)	14 (44%)	3	1 (50%)	1 (50%)	1 (100%)
No visible	21 (53%)	18 (56%)	0	0	1 (50%)	0
Distribución						
Normal	16 (40%)	3 (9%)	1 (33%)	0	0	1 (100%)
Desorganización leve	21 (52%)	22 (69%)	2 (67%)	0	0	0
Desorganización moderada	3 (8%)	7 (22%)	0	0	1 (50%)	0
Desorganización grave	0	0	0	2 (100%)	1 (50%)	0
Morfología						
Conservada	32 (80%)	20 (62%)	3 (100%)	0	0	1 (100%)
No conservada	8 (20%)	12 (38%)	0	2 (100%)	2 (100%)	0
Densidad (número de capilares/mm lineal)						
	8±1	7.3±0.9	10 (8-10)	3	5	10
Áreas vasculares						
	0	7 (22%)	1 (33%)	2 (100%)	2 (100%)	0
Capilares tortuosos						
	18 (45%)	25 (78%)	2 (67%)	2 (100%)	2 (100%)	0
Capilares dilatados						
	8 (20%)	13 (41%)	2 (67%)	1 (50%)	2 (100%)	0
Capilares gigantes						
	0	0	1 (33%)	0	1 (50%)	0
Arborescencias						
	4 (10%)	10 (31%)	1 (33%)	2 (100%)	2 (100%)	0
Hemorragias						
	1 (3%)	6 (19%)	2 (67%)	1 (50%)	2 (100%)	0
Angiogénesis						
	0	2 (6%)	0	2 (100%)	2 (100%)	0
Patrón capilaroscópico						
Normal	11 (27%)	5 (16%)	1 (33%)	0	0	1 (100%)
Anormalidades leves	23 (58%)	14 (44%)	0	0	0	0
Anormalidades mayores	6 (15%)	13 (41%)	1 (33%)	0	0	0
Esclerodermiforme temprano	0	0	1 (33%)	0	1 (50%)	0
Esclerodermiforme activo	0	0	0	0	0	0
Esclerodermiforme tardío	0	0	0	2 (100%)	1 (50%)	0

Para el análisis comparativo, se separó a los grupos con sus respectivos controles sanos, pareados por edad y sexo.

En primer lugar, se comparó el grupo de pacientes con LESj, encontrándose diferencias significativas para la presencia de una distribución con desorganización de leve a moderada, con una $p = 0.008$ (Figura 5), áreas avasculares en 7/32 (22% vs 0, $p = 0.005$), capilares tortuosos en 25/32 (78% vs 47% $p = 0.01$), capilares dilatados en 13/32 (41% vs 19%, $p = 0.05$), arborescencias en 10/32 (31% vs 9%, $p = 0.03$) y hemorragias en 6/32 (19% vs 3%, $p = 0.04$) (Tabla 3).

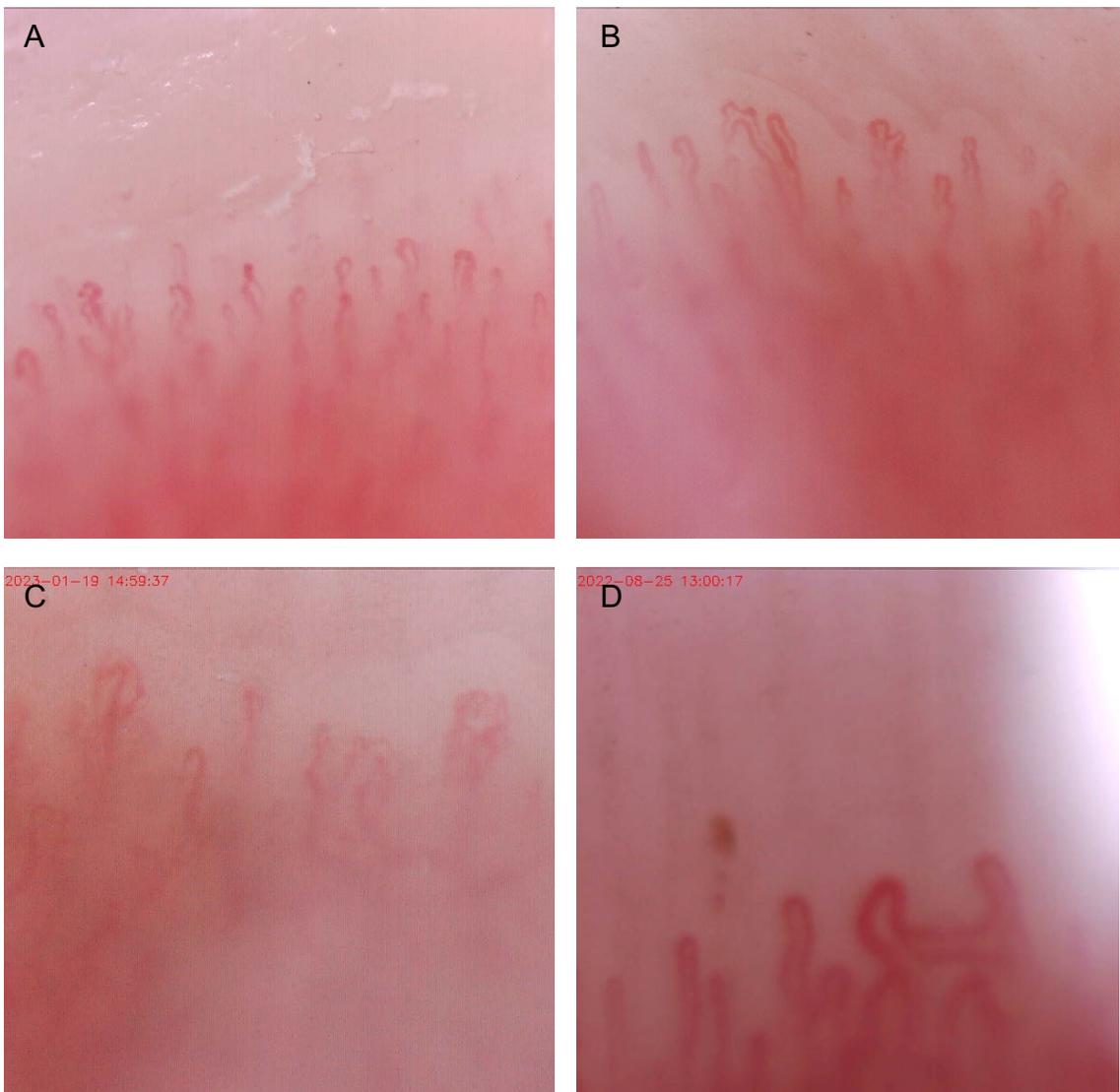


Figura 5. A y B, presentan una distribución con desorganización moderada, con capilares tortuosos. C, muestra arborescencias y D, capilares dilatados con hemorragias.

Tabla 3. Comparación de hallazgos capilaroscópicos entre pacientes con LESj y niños sanos.			
Variable	Controles (n = 32)	LESj (n = 32)	Valor de p
Transparencia			
Buena	28 (87%)	24 (75%)	0.2
Mala	4 (13%)	8 (25%)	
Nula	0	0	
Plexo venoso			
Visible	14 (44%)	14 (44%)	1.0
No visible	18 (56%)	18 (56%)	
Distribución			
Normal	13 (40%)	3 (9%)	0.008
Desorganización leve	17 (53%)	22 (69%)	
Desorganización moderada	2 (6%)	7 (22%)	
Desorganización grave	0	0	
Morfología			
Conservada	26 (81%)	20 (62%)	0.09
No conservada	6 (19%)	12 (38%)	
Densidad (número de capilares/mm lineal)			
	8.1±1	7.3±0.9	0.82
Áreas avasculares			
	0	7 (22%)	0.005
Capilares tortuosos			
	15 (47%)	25 (78%)	0.01
Capilares dilatados			
	6 (19%)	13 (41%)	0.05
Capilares gigantes			
	0	0	1.0
Arborescencias			
	3 (9%)	10 (31%)	0.03
Hemorragias			
	1 (3%)	6 (19%)	0.04
Angiogénesis			
	0	2 (6%)	0.15
Patrón capilaroscópico			
Normal	9 (28%)	5 (16%)	0.07
Anormalidades leves	18 (56%)	14 (44%)	
Anormalidades mayores	5 (16%)	13 (41%)	
Esclerodermiforme temprano	0	0	
Esclerodermiforme activo	0	0	
Esclerodermiforme tardío	0	0	

Las comparaciones de los grupos de pacientes con Fenómeno de Raynaud, ES, DMJ y ED con sus respectivos controles, no mostraron diferencias significativas. (Tabla 4, 5, 6 y 7).

Tabla 4. Comparación de hallazgos capilaroscópicos entre pacientes con Fenómeno de Raynaud primario y niños sanos.			
Variable	Controles (n = 3)	Raynaud (n = 3)	Valor de p
Transparencia			
Buena	2 (67%)	3 (100%)	1.0
Mala	1 (33%)	0	
Nula	0	0	
Plexo venoso			
Visible	1 (33%)	3	0.4
No visible	2 (67%)	0	
Distribución			
Normal	2 (67%)	1 (33%)	1.0
Desorganización leve	1 (33%)	2 (67%)	
Desorganización moderada	0	0	
Desorganización grave	0	0	
Morfología			
Conservada	3 (100%)	3 (100%)	1.0
No conservada	0	0	
Densidad (número de capilares/mm lineal)	8 (8-9)	10 (8-10)	0.23
Áreas avasculares	0	1 (33%)	1.0
Capilares tortuosos	0	2 (67%)	0.4
Capilares dilatados	0	2 (67%)	0.4
Capilares gigantes	0	1 (33%)	1.0
Arborescencias	0	1 (33%)	1.0
Hemorragias	0	2 (67%)	0.4
Angiogénesis	0	0	1.0
Patrón capilaroscópico			
Normal	2 (67%)	1 (33%)	0.34
Anormalidades leves	1 (33%)	0	
Anormalidades mayores	0	1 (33%)	

Esclerodermiforme temprano	0	1 (33%)
Esclerodermiforme activo	0	0
Esclerodermiforme tardío	0	0

Sin embargo, en los pacientes con ES y DMJ, se encontraron patrones característicos de la enfermedad: esclerodermiforme temprano en DMJ y tardío en ES (Figura 6).

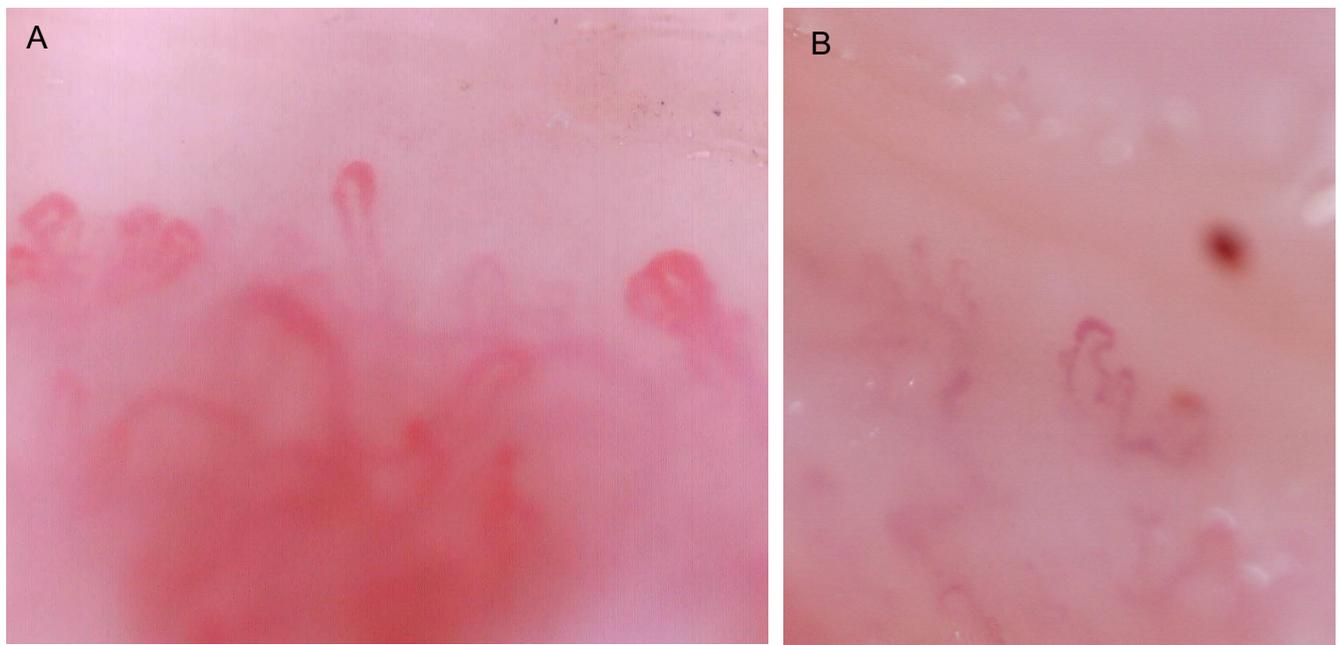


Figura 6. A.- capilares dilatados y gigantes, con patrón esclerodermiforme activo. B.- áreas avasculares, disminución de la densidad capilar, escasas hemorragias, con patrón esclerodermiforme tardío.

Tabla 5. Comparación de hallazgos capilaroscópicos entre pacientes con ES y niños sanos.

Variable	Controles (n = 2)	ES (n = 2)	Valor de p
Transparencia			
Buena	2 (100%)	1 (50%)	1.0
Mala	0	1 (50%)	
Nula	0	0	
Plexo venoso			
Visible	2 (100%)	1 (50%)	1.0
No visible	0	1 (50%)	
Distribución			
Normal	1 (50%)	0	0.13
Desorganización leve	1 (50%)	0	
Desorganización moderada	0	0	
Desorganización grave	0	2 (100%)	
Morfología			
Conservada	2 (100%)	0	0.33
No conservada	0	2 (100%)	
Densidad (número de capilares/mm lineal)	8	3	0.08
Áreas avasculares	0	2 (100%)	0.33
Capilares tortuosos	0	2 (100%)	0.33
Capilares dilatados	1 (50%)	1 (50%)	1.0
Capilares gigantes	0	0	1.0
Arborescencias	0	2 (100%)	0.33
Hemorragias	0	1 (50%)	1.0
Angiogénesis	0	2 (100%)	0.33
Patrón capilaroscópico			
Normal	0	0	0.33
Anormalidades leves	2 (100%)	0	
Anormalidades mayores	0	0	
Esclerodermiforme temprano	0	0	
Esclerodermiforme activo	0	0	
Esclerodermiforme tardío	0	2 (100%)	

Tabla 6. Comparación de hallazgos capilaroscópicos entre pacientes con DMJ y niños sanos.

Variable	Controles (n = 2)	DMJ (n = 2)	Valor de p
Transparencia			
Buena	2 (100%)	2 (100%)	1.0
Mala	0	0	
Nula	0	0	
Plexo venoso			
Visible	1 (50%)	1 (50%)	1.0
No visible	1 (50%)	1 (50%)	
Distribución			
Normal	0	0	0.36
Desorganización leve	1 (50%)	0	
Desorganización moderada	1 (50%)	1 (50%)	
Desorganización grave	0	1 (50%)	
Morfología			
Conservada	0	0	1.0
No conservada	2 (100%)	2 (100%)	
Densidad (número de capilares/mm lineal)			
	7	5	0.08
Áreas avasculares			
	0	2 (100%)	0.33
Capilares tortuosos			
	2 (100%)	2 (100%)	1.0
Capilares dilatados			
	1 (50%)	2 (100%)	1.0
Capilares gigantes			
	0	1 (50%)	1.0
Arborescencias			
	1 (50%)	2 (100%)	1.0
Hemorragias			
	0	2 (100%)	0.33
Angiogénesis			
	0	2 (100%)	0.33
Patrón capilaroscópico			
Normal	0	0	0.26
Anormalidades leves	1 (50%)	0	
Anormalidades mayores	1 (50%)	0	
Esclerodermiforme temprano	0	1 (50%)	
Esclerodermiforme activo	0	0	
Esclerodermiforme tardío	0	1 (50%)	

Tabla 7. Comparación de hallazgos capilaroscópicos entre pacientes con ED y niños sanos.

Variable	Controles (n = 1)	ED (n = 1)	Valor de p
Transparencia			
Buena	1 (100%)	1 (100%)	1.0
Mala	0	0	
Nula	0	0	
Plexo venoso			
Visible	1 (100%)	1 (100%)	1.0
No visible	0	0	
Distribución			
Normal	1 (100%)	1 (100%)	1.0
Desorganización leve	0	0	
Desorganización moderada	0	0	
Desorganización grave	0	0	
Morfología			
Conservada	1 (100%)	1 (100%)	1.0
No conservada	0	0	
Densidad (número de capilares/mm lineal)	9	10	1.0
Áreas avasculares	0	0	1.0
Capilares tortuosos	1 (100%)	0	1.0
Capilares dilatados	0	0	1.0
Capilares gigantes	0	0	1.0
Arborescencias	0	0	1.0
Hemorragias	0	0	1.0
Angiogénesis	0	0	1.0
Patrón capilaroscópico			
Normal	1 (100%)	1 (100%)	1.0
Anormalidades leves	0	0	
Anormalidades mayores	0	0	
Esclerodermiforme temprano	0	0	
Esclerodermiforme activo	0	0	
Esclerodermiforme tardío	0	0	

DISCUSIÓN

La capilaroscopia en Reumatología Pediátrica, se considera una herramienta útil en la detección de pacientes jóvenes, en riesgo de desarrollar enfermedades reumáticas. Es un procedimiento seguro, no invasivo, rápido y relativamente fácil de realizar, durante la evaluación del paciente en consulta.

El presente estudio, es el primero en reportar los hallazgos capilaroscópicos en pacientes mestizo mexicanos menores de 18 años con enfermedades reumáticas y sus pares sanos.

Piotto et al (1), reportaron por primera vez en el 2016, los hallazgos capilaroscópicos en niños y adolescentes sanos, con una densidad capilar promedio de 7.8 ± 1.5 capilares/milímetro lineal, similar a lo encontrado en este estudio en el grupo de controles sanos con un promedio de 8 ± 1 .

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad reumática y la realización de la capilaroscopia, fue de 2 meses, cumpliendo con el objetivo de detectar hallazgos capilaroscópicos tempranos, es decir, en los primeros 12 meses de evolución de la enfermedad.

En el presente estudio, el grupo más representativo de pacientes con enfermedad reumática, fue el de LESj con 32/40 pacientes, derivado de la mayor prevalencia de esta enfermedad en la población pediátrica, en comparación con las otras entidades evaluadas.

Respecto al tratamiento de los pacientes, el FARMES mayormente utilizado fue Ciclofosfamida en 15/37 (41%), debido a la mayor prevalencia de pacientes con diagnóstico de LESj y afección renal, lo cual guarda relación también con la mayor proporción de pacientes con positividad para antiDNAs, ya que este es un marcador asociado a actividad renal.

En los hallazgos capilaroscópicos, la transparencia fue buena en la mayoría de los grupos. Sin embargo, no fue posible visualizar el plexo venoso en más del 50% de la muestra, este hallazgo más que un indicativo de alteración patológica, puede estar en relación con la técnica de realización del procedimiento.

Conforme a lo reportado en 2022 por Melsens et al (2), en los pacientes con LESj, se encontró una densidad capilar promedio similar (7.6 ± 1.3 vs 7.3 ± 0.9), a diferencia de los pacientes con DMJ (6.3 vs 5) y ES (5.2 vs 3), quienes tuvieron una densidad menor. Sin embargo, al realizar el análisis comparativo con los controles sanos, no existió significancia estadística para ningún grupo, probablemente derivado del tamaño pequeño de la muestra de pacientes con DMJ y ES.

En el análisis por grupos, se encontraron diferencias significativas similares a las reportadas por Melsens et al. (2), en los pacientes con diagnóstico de LESj, para la presencia de una distribución con desorganización de leve a moderada, un patrón inespecífico, que equivale al patrón con anomalías leves en la clasificación de Ingegnoli (8), así como la presencia de hemorragias ($p = 0.008$, $p = 0.007$ y $p = 0.04$, respectivamente). También se encontraron diferencias significativas entre los pacientes y sus controles, respecto a las áreas avasculares, capilares tortuosos y dilatados ($p = 0.01$, $p = 0.05$ y $p = 0.03$, respectivamente).

En las demás enfermedades, no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, los patrones encontrados en el grupo de DMJ y ES, concuerdan con lo reportado por Barth en 2018 (16) y Lambova en 2019 (19), con patrones de actividad esclerodermiforme temprano para DMJ y tardío para ES.

Respecto al grupo de pacientes sanos, se encontraron patrones capilaroscópicos con anomalías menores en 23/40 (58%) y mayores en 6/40 (15%), lo que contrasta con lo reportado por Melsens et al (2), quienes reportaron un patrón inespecífico en 75/204 (35.8%) y patrón esclerodermiforme en 3/204 (1.5%). Sin embargo, este alto porcentaje de anomalías leves, puede estar en relación con el tamaño de la muestra y el significado de estos hallazgos en población sana, no ha sido establecido a largo plazo. A este respecto, se hace necesaria la ampliación del abordaje diagnóstico de estos niños y su seguimiento clínico, ante la posibilidad del desarrollo de una enfermedad reumática a plazo no determinado. En el presente estudio, ningún paciente sano tuvo patrón esclerodermiforme.

Los hallazgos de la presente investigación, están sujetos a algunas limitantes. En primer lugar, el tamaño de la muestra, principalmente para los diagnósticos de ES, DMJ y ED, ya que al ser grupos pequeños, no permiten encontrar diferencias

significativas en el análisis comparativo. Sin embargo, este efecto proporcional entre los diagnósticos, podría no verse modificado al ampliarse la muestra, debido a la baja prevalencia y distribución de estas enfermedades reumáticas en la población pediátrica. Otra limitante, fue la falta de transparencia en algunas de las muestras, afectando principalmente la visibilidad del plexo venoso subpapilar, lo cual está en relación con la técnica de la toma, que es una habilidad adquirida con la práctica.

CONCLUSIÓN

La capilaroscopia es una herramienta útil para el abordaje y complementación diagnóstica, de pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas, aún en etapas tempranas de la enfermedad.

Se requieren estudios con mayor número de muestra, que permitan establecer la relación entre la afección capilar temprana y el grado de actividad de la enfermedad, y el significado de las anomalías leves en población sana, como un posible factor de predictibilidad de enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piotta D, Sekiyama J, Kayser C, Yamada M, Len C, Terreri M. Nailfold videocapillaroscopy in healthy children and adolescents: description of normal patterns. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 Suppl 100(5): p. 193-199.
2. Melsens K, Cutolo M, Schonenerber-Meinema D, Foeldvari I, Leone M, Mostmans Y, et al. Standardized nailfold capillaroscopy in children with rheumatic diseases: a worldwide study. *Online ahead of print. Rheumatology*. 2022; 00: p. 1-11.
3. Gilje O, O'leary P, Baldes E. Capillary microscopic examination in skin diseases. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1953; 68(2): p. 136-147.
4. Maricq H, Carwile-LeRoy E. Patterns of Finger Capillary Abnormalities in Connective Tissue Disease by "Wide-Field" Microscopy. *Arthritis Rheum*. 1973; 16(5): p. 619-628.
5. Granger D, Senchenkova E. Inflammation and the Microcirculation. In Granger D, Senchenkova E. *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*. San Rafael: Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. p. 7-14.
6. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013; 27(2): p. 237-248.
7. Chojnowski M, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia*. 2016; 54(2): p. 67-72.
8. Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int*. 2015; 2015: p. 1-17.
9. Farenhorst C, Roon A, Gessel A, Stel A, Bootsma H, Armbrust W, et al. Capillary microscopy is a potential screening method for connective tissue disease in children with Raynaud's phenomenon. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022; 20(11): p. 1-10.
10. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Ostojic P, Susic G, Stojanovic R, Gacic D, et al. 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. *Pediatr Dermatol*. 2006; 23(5): p. 437-442.
11. Klein-Gitelman M, Beresford M. Systemic Lupus Erythematosus, Mixed Connective Tissue Disease, and Undifferentiated Connective Tissue Disease. In Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L, Fuhlbrigge R. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 295-329.
12. Ingegnoli F, Zeni S, Meani L, Soldi A, Lurati A, Fantini F. Evaluation of Nailfold Videocapillaroscopic Abnormalities in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2005; 11(6): p. 295-298.
13. Ingegnoli F. Capillaroscopy abnormalities in relation to disease activity in juvenile systemic lupus erythematosus. *Microvasc Res*. 2013; 87: p. 92-94.

14. Schonenberg-Meinema D, Bergkamp C, Rashid A, Gruppen M, Middelkamp-Hup M, Armbrust W. Nailfold capillary scleroderma pattern may be associated with disease damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: important lessons from longitudinal follow-up. *Lupus Sci Med.* 2022; 9(e000572): p. 1-9.
15. Barth Z, Witczak B, Flato B, Koller A, Sjaastad I, Sanner H. Microvascular Abnormalities Assessed by Nailfold Capillaroscopy In Juvenile Dermatomyositis After Medium to Long Term Followup. *Arthritis Care Res.* 2018; 70(5): p. 768-776.
16. Barth Z, Witczak B, Flato B, Koller A, Sjaastad I, Sanner H. Assessment of Microvascular Abnormalities by Nailfold Capillaroscopy in Juvenile Dermatomyositis After Medium- to Long-Term Followup. *Arthritis Care Res.* 2018; 70(5): p. 768-776.
17. Shenavandeh S, Rashidi F. Nailfold capillaroscopy changes with disease activity in patients with inflammatory myositis including overlap myositis, pure dermatomyositis, and pure polymyositis. *Reumatología.* 2022; 60(1): p. 42-52.
18. Torok K, Stevens A. Juvenile Systemic Sclerosis. In Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L, Fuhlbrigge R. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 377-401.
19. Lambova S, Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis – state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019; 4(3): p. 200-211.
20. Li S, Pope E. Localized Scleroderma and Eosinophilic Fasciitis. In Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L, Fuhlbrigge R. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 402-416.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de Recolección de datos



Comparación de hallazgos capilaroscópicos tempranos entre pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas y niños sanos

I. Ficha de Identificación

Número de Folio:

II. Datos Sociodemográficos

Sexo: Masculino Femenino

Edad al diagnóstico:

III. Datos de la enfermedad

Diagnóstico:

Tiempo de evolución de la enfermedad
al diagnóstico (meses):

Corticoide:

Dosis:
Tiempo de uso:

FARME:

Dosis:
Tiempo de uso:

IV. Evaluación capilaroscópica

Tiempo de evolución de la enfermedad a
la realización de la capilaroscopia
(meses):

Transparencia:

Buena
 Mala
 Nula

Plexo venoso subpapilar:

Si
 No
 Normal

Distribución:

Desorganización leve
 Desorganización moderada
 Desorganización grave

Morfología:

Conservada
 No conservada

Densidad capilar (número de capilares
por milímetro lineal):

Áreas avasculares:

Si
 No

- Tortuosidad: Si
 No
- Capilares dilatados: Si
 No
- Capilares gigantes: Si
 No
- Capilares arborescentes: Si
 No
- Hemorragias: Si
 No
- Neoangiogénesis: Si
 No
 Normal
 Anormalidades leves
 Anormalidades mayores
- Patrón: Esclerodermiforme temprano
 Esclerodermiforme activo
 Esclerodermiforme tardío
 ANA
 AntiRo
 AntiLa
 AntiSmith
- Perfil de anticuerpos: AntiDNAdc
 AntiRNP
 Antinucleosoma
 AntiScl70
 Anticentrómero

Anexo 2. Consentimiento informado para pacientes



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio: “Comparación de hallazgos capilaroscópicos tempranos entre pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas y niños sanos”

Registro Institucional SIRELCIS:

Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ del 2023.
Lugar: UMAE Hospital de Pediatría, CMN de Occidente.

Se me ha explicado que el fin de este estudio consiste en realizar a mi hijo (a) con diagnóstico de enfermedad autoinmune, es decir, aquella enfermedad causada por el propio sistema de defensa; una revisión con un microscopio del pliegue de las uñas, con el objetivo de reportar la frecuencia de pequeños vasos que llevan la sangre más grandes que otros, pequeños sangrados o la falta de estos mismos vasos.

Se me informó que el estudio que se realizará a mi hijo (a), consiste en aplicar una gota de aceite de ricino o coco en el pliegue de la uña del segundo al quinto dedo de ambas manos, para posteriormente colocar un microscopio electrónico y proceder a la toma de fotos en cada dedo. La duración aproximada del estudio es de 10 a 15 minutos, y será realizado en la consulta de primera vez, en la que se confirme el diagnóstico.

Así mismo, se me explicó que durante el estudio las molestias ocasionadas son mínimas y transitorias, como la sensación de presión en los dedos. Por lo que representa un riesgo mínimo, ya que no es un procedimiento invasivo.

Con la participación en este estudio, se espera reportar la frecuencia de los hallazgos, siendo el principal beneficio, conocer los cambios en la circulación del pliegue de las uñas de manera temprana, es decir en los primeros 12 meses del diagnóstico de mi hijo (a), como apoyo en el diagnóstico oportuno de enfermedades que causa nuestro propio sistema de defensas.

Se me explicó que si es mi deseo, se me podrá dar información sobre los resultados una vez que se haya concluido la investigación, además de que tengo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento, si así lo deseo o considero conveniente, y en ningún momento se verá afectada la atención médica a mi hijo (a) posteriormente. También se me informó que al participar en este estudio, no recibiré

apoyo económico. En caso de aceptar la participación en este estudio, será de forma voluntaria y sin ninguna presión.

Se me informó que la información y datos registrados en este estudio, serán anónimos, asignándoseles un folio y serán resguardados en la Laptop personal de la alumna y serán manejados de forma confidencial.

Solamente el investigador responsable del proyecto, la alumna y el asesor metodológico, tendrán acceso a los datos y resultados obtenidos, para posteriormente ser analizados. Estos serán resguardados por un período de 5 años en la Laptop personal de la alumna, para posteriormente ser eliminados, borrando del disco duro. En caso de publicar los resultados del estudio, los investigadores se comprometen a no divulgar la identidad de mi hijo(a).

He leído o me han leído este consentimiento informado y se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles. Doy fe de que a mi hijo mayor de 7 años, se le explicó hasta su total entendimiento, en qué consiste su participación en este estudio, estando de acuerdo en participar en él.

Autorizo que se incluya a mi hijo/hija en el protocolo de investigación

NO Autorizo que se incluya a mi hijo/hija en el protocolo de investigación

NOMBRE Y FIRMA DE PADRE/TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE EL CONSENTIMIENTO

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO

TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a los investigadores responsables: Dra. Araceli Arellano Valdez, Teléfono 3668-3030 ext. 32621 y correo electrónico: enanara@yahoo.com.mx, Dr. José Albeto Tlacuilo Parra, Teléfono 3668-3030 ext. 32621 y correo electrónico: jose.tlacuilo@imss.gob.mx y/o Regina Escamilla Violante, Médico Residente en la especialidad de Reumatología Pediátrica, con Teléfono 3668-3030 ext. 32621 y correo electrónico: regy19_20@hotmail.com. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697.

Anexo 3. Consentimiento informado para controles sanos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio: “Comparación de hallazgos capilaroscópicos tempranos entre pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas y niños sanos”

Registro Institucional SIRELCIS:

Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ del 2023.
Lugar: UMAE Hospital de Pediatría, CMN de Occidente.

Se me ha explicado que el fin de este estudio consiste en realizar a mi hijo (a), una revisión con un microscopio del pliegue de las uñas, con el objetivo de reportar cuantos vasos que llevan la sangre existen en un niño (a) sano, cual es su tamaño y su forma.

Se me informó que el estudio que se realizará a mi hijo (a), consiste en aplicar una gota de aceite de ricino o coco sobre el pliegue de la uña del segundo al quinto dedo de ambas manos, para posteriormente colocar un microscopio electrónico y proceder a la toma de fotos en cada dedo. La duración aproximada del estudio es de 10 a 15 minutos, y será realizado en la consulta externa.

Así mismo, se me explico que durante el estudio las molestias ocasionadas son mínimas y transitorias, como la sensación de presión en los dedos. Por lo que representa un riesgo mínimo, ya que no es un procedimiento invasivo.

Con la participación en este estudio, se espera comparar los hallazgos encontrados en mi hijo (a), frente a los encontrados en un niño con enfermedades autoinmunes, es decir, aquellas enfermedades causadas por el propio sistema de defensa, para saber si se deben a su enfermedad o son similares a los de un niño sano.

Se me explicó que si es mi deseo, se me podrá dar información sobre los resultados una vez que se haya concluido la investigación, además de que tengo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento, si así lo deseo o considero conveniente, y en ningún momento se verá afectada la atención médica a mi hijo (a) posteriormente. También se me informó que al participar en este estudio, no recibiré apoyo económico. En caso de aceptar la participación en este estudio, será de forma voluntaria y sin ninguna presión.

Se me informó que la información y datos registrados en este estudio, serán anónimos, asignándoseles un folio y serán resguardados en la Laptop personal de la alumna y serán manejados de forma confidencial.

Solamente el investigador responsable del proyecto, la alumna y el asesor metodológico, tendrán acceso a los datos y resultados obtenidos, para posteriormente ser analizados. Estos serán resguardados por un período de 5 años en la Laptop personal de la alumna, para posteriormente ser eliminados, borrarlos del disco duro. En caso de publicar los resultados del estudio, los investigadores se comprometen a no divulgar la identidad de mi hijo(a).

He leído o me han leído este consentimiento informado y se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles. Doy fe de que a mi hijo mayor de 7 años, se le explicó hasta su total entendimiento, en qué consiste su participación en este estudio, estando de acuerdo en participar en él.

Autorizo que se incluya a mi hijo/hija en el protocolo de investigación

NO Autorizo que se incluya a mi hijo/hija en el protocolo de investigación

NOMBRE Y FIRMA DE PADRE/TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE EL CONSENTIMIENTO

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO

TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a los investigadores responsables: Dra. Araceli Arellano Valdez, Teléfono 3668-3030 ext. 32621 y correo electrónico: enanara@yahoo.com.mx, Dr. José Albeto Tlacuilo Parra, Teléfono 3668-3030 ext. 32621 y correo electrónico: jose.tlacuilo@imss.gob.mx y/o Regina Escamilla Violante, Médico Residente en la especialidad de Reumatología Pediátrica, con Teléfono 3668-3030 ext. 32621 y correo electrónico: regy19_20@hotmail.com. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697.

Anexo 4. Cronograma de actividades

Actividad	Julio 2022 – Febrero 2024						
	Septiembre - Diciembre 2022	Enero - Marzo 2023	Abril - Junio 2023	Julio - Agosto 2023	Septiembr e – Octubre 2023	Noviembr e - Diciembre 2023	Enero – Febrero 2024
Planeación							
Diseño							
Autorización por el CLIS							
Recolección de datos							
Análisis de datos							
Resultados							
Difusión							

