



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES ATENDIDOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
EN EL PERIODO 2000-2012 CON CALCINOSIS CUTIS
ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA
CLINICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. TERESITA DE JESÚS PRADO GONZÁLEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ

CO-TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ

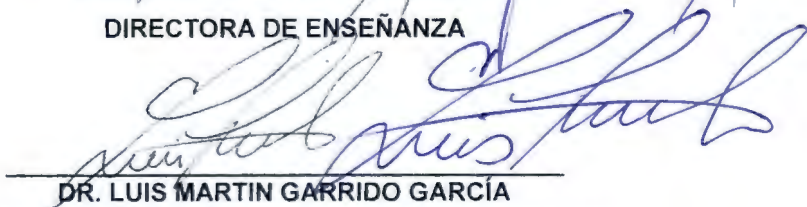
I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN



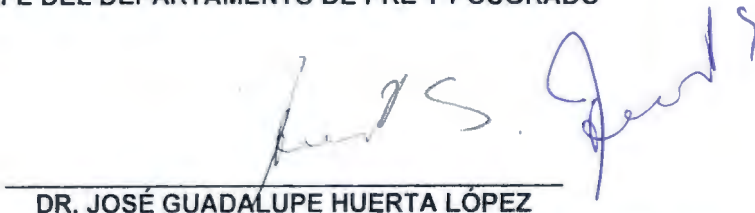
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO 2000-2012 CON CALCINOSIS CUTIS ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES



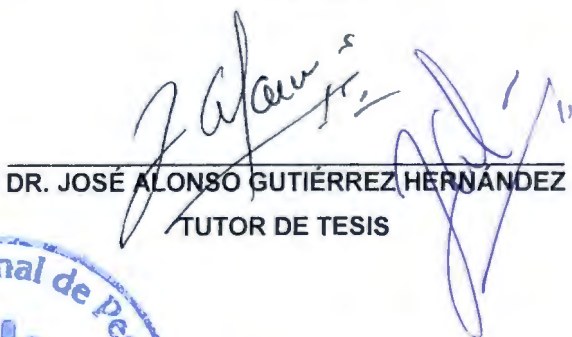
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



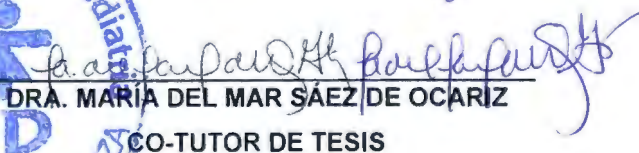
DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIYA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA



DR. JOSÉ ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS



DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ
CO-TUTOR DE TESIS

DEDICATORIAS

A mi mamá y mi abuelita por quererme desde antes de existir, por creer en mí e impulsarme a cada meta, por ser mi guía y mi inspiración...

A mis hermanos: Héctor, Luis y Paula, por el cariño que compartimos y que nos fortalece aún en la distancia...

A mis maestros, por compartir conmigo su sabiduría e instruirme en el arte de la medicina y de la vida. Particularmente al Dr. Alonso Gutiérrez por confiar en mí para este proyecto y guiarme con paciencia hasta conseguirlo...

A todos nuestros niños del Instituto Nacional de Pediatría, por permitirme aprender de ellos y darme a diario una lección de vida...

A Víctor, porque desde que estamos juntos la vida tiene otro sentido, por compartir conmigo las dichas y preocupaciones, por apoyarme incondicionalmente...

A Ximena, porque tu llegada ha colmado mi vida de un sublime amor que todo lo puede.

Índice

MARCO TEÓRICO	5
ANTECEDENTES	5
Dermatomiositis	5
Esclerosis sistémica progresiva	12
Calcinosis cutis	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	21
MATERIAL Y METODOS	22
OBJETIVOS	22
Objetivo general:	22
Objetivos específicos:	22
POBLACIÓN	23
RECOLECCION DE LOS DATOS	23
DEFINICIÓN DE VARIABLES	24
TAMAÑO DE LA MUESTRA	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
RESULTADOS	26
Grupo de pacientes con Dermatomiositis Juvenil	26
Identificación de los pacientes	26
Características demográficas	26
Características clínicas	26
Características paraclínicas	27
Tratamiento al momento del diagnóstico	28
Grupo de pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva	29
Identificación de los pacientes	29
Características demográficas	29
Características clínicas	29
Características paraclínicas	30
Tratamiento al momento del diagnóstico	30
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN	34
ANEXOS	35
BIBLIOGRAFÍA	44

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO 2000-2012 CON CALCINOSIS CUTIS ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Dermatomiositis

La dermatomiositis juvenil (DMJ) constituye una enfermedad multisistémica caracterizada por la inflamación no supurativa del músculo estriado y lesiones cutáneas características. Es una entidad poco frecuente agrupada dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas ⁽¹⁾. Se describen 1-3.2 casos/millón de habitantes en países desarrollados existiendo una distribución bimodal (con picos entre los 5 y 14 años y los 45 a 64 años). La prevalencia en nuestro medio se desconoce. La DM es de 10 a 20 veces más frecuente en niños. En estos casos existe un predominio del sexo femenino de 2.5 a 1.7:1^(2; 3; 4). En estudios realizados en el Reino Unido, el promedio de edad al diagnóstico fue de 7.7 años, con un promedio de evolución de 8.5 meses antes del diagnóstico ⁽⁷⁾. En nuestra población se han reportado previamente en el Instituto Nacional de Pediatría una edad promedio de 8.6 a 9.1 años y una proporción mujer:varón de 1.8 a 2.3:1, con un tiempo de evolución al diagnóstico de 7.1 a 9 meses ^(8, 9).

Aunque la fisiopatogenia no es totalmente comprendida, constituye una microangiopatía caracterizada por la activación y depósito de complemento que causa lisis de los capilares endomisiales e isquemia muscular. La presentación clínica clásica suele ser insidiosa e incluir debilidad muscular proximal asociada a varias manifestaciones cutáneas: exantema peripalpebral (en heliotropo), lesiones eritemato-escamosas en nudillos (pápulas de Gottron), vasculitis cutánea y tardíamente Calcinosis Cutis. La calcinosis suele aparecer

de 2 a 3 años después del inicio de los síntomas, afectando de un 20 a 70% de los niños y adolescentes con Dermatomiositis ⁽¹⁰⁾. En nuestra población se ha descrito una frecuencia de entre 14.7% y 18.1%, con un tiempo promedio de evolución desde el inicio de la enfermedad de 25.6 meses ^(6, 9)

Aun no existe unanimidad en cuanto al diagnóstico, las pruebas complementarias, el seguimiento y el tratamiento que debe realizarse en estos pacientes. Para el diagnóstico de dermatomiositis (DM) se emplean de forma habitual los criterios de Bohan y Peter, descritos en 1975 y vigentes a la fecha. Dichos criterios incluyen: debilidad muscular proximal, elevación de las enzimas musculares (creatinin fosfoquinasa [CPK], deshidrogenasa láctica [DHL], aldolasa y alaninoaminotransferasa [ALT]), electromiografía con un patrón miopático, biopsia muscular patológica y lesiones cutáneas características. Estos cinco criterios diagnósticos tienen una sensibilidad y especificidad aproximadas del 45 a 90% y 90% respectivamente ⁽¹¹⁾. El diagnóstico de DM requiere de la presencia de una erupción cutánea característica y otros 2 criterios. En general, los primeros dos criterios: debilidad muscular proximal y erupción cutánea están presentes en la mayoría de los casos; la elevación de las enzimas musculares en suero, los cambios electromiográficos e histológicos, proveen apoyo adicional al diagnóstico. Bohan y Peter también mencionaron en sus trabajos la distinción entre dermatomiositis y polimiositis, cuya diferencia principal es la presencia de enfermedad cutánea en la primera. Dichos autores sugirieron cinco subtipos de miositis: dermatomiositis, polimiositis, miositis con cáncer, dermatomiositis juvenil y miositis sobrepuesta a otras enfermedades de la colágena ⁽⁴⁾.

Las características clínicas de la DMJ son variadas, siendo el exantema en heliotropo y las pápulas de Gottron las más frecuentes y características. El exantema en heliotropo es un exantema eritemato-violáceo con o sin edema, de distribución simétrica que afecta la piel periorbitaria. El signo puede ser muy discreto y notarse únicamente como una decoloración

leve a lo largo del trayecto de las cejas. El heliotropo también puede presentarse, aunque raramente, en pacientes con lupus eritematoso además de encontrarse también en esclerosis sistémica progresiva. Las pápulas de Gottron se encuentran recubriendo las prominencias óseas, particularmente en las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales e interfalángicas distales. Las pápulas se pueden encontrar en codos, rodillas, pies o en múltiples sitios. Las lesiones consisten en pápulas violáceas ligeramente elevadas que pueden agruparse en placas. También es común la presencia de telangiectasias, las cuales se pueden confundir clínicamente con lesiones del lupus eritematoso o en ocasiones con trastornos papuloescamosos como la psoriasis o el liquen plano. El estudio histopatológico de las lesiones puede ayudar a diferenciarlas ⁽¹¹⁾.

Otras alteraciones características de la DM, aunque no patognomónicas, son el eritema malar, la poiquilodermia de distribución fotosensible, un eritema violáceo en las superficies de extensión así como cambios periungueales y cuticulares. A nivel del pliegue ungueal pueden encontrarse telangiectasias, hipertrofia de la cutículas, pequeños infartos hemorrágicos en la zona hipertrófica, entre otros ^(5; 11). La poiquilodermia, combinación de atrofia, alteraciones de pigmentación y telangiectasias, puede ocurrir en zonas de piel expuestas tales como las superficies de extensión del brazo o el escote en “V” del cuello. También se puede presentar un eritema facial y afectación de la piel cabelluda por una dermatitis psoriasiforme con lesiones eritematosas o violáceas ⁽¹¹⁾. Otras alteraciones cutáneas menos frecuentes de la DM son las telangiectasias gingivales, paniculitis, urticaria y la hiperqueratosis de palmas y dedos de las manos conocidas como “manos de mecánico” ^(11; 12).

Existe una variante de dermatomiositis conocida como dermatomiositis amiopática (DMA), la cual se diagnostica en pacientes con afectación cutánea en quienes no se demuestra

evidencia de debilidad muscular ni elevación de enzimas musculares. Algunos pacientes con DMA presentarán electromiografías normales e inclusive la biopsia muscular puede resultar sin alteraciones. Estos pacientes si presentan afectación muscular aunque la afectación dermatológica es la más importante. Un pequeño subgrupo de los pacientes con DMA nunca llega a desarrollar miositis ^(7, 11).

La DM puede ser difícil de distinguir del lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS), sin embargo, las lesiones de la DM difieren en la distribución, produciéndose principalmente en prominencia óseas además de acompañarse de prurito intenso. Las lesiones del LECS, se producen en los nudillos, y rara vez presentan otros síntomas. Las lesiones cutáneas en la DM frecuentemente se agravan con la exposición a la luz solar e inclusive la enfermedad muscular puede agravarse con la exposición a la luz. No se conoce con exactitud el espectro de longitud de onda a la cual la luz exacerba las manifestaciones clínicas, por lo que las pruebas de exposición a luz solar no son de utilidad ⁽¹¹⁾.

La miopatía en la DM afecta primariamente los músculos proximales, generalmente es simétrica y lentamente progresiva durante un periodo de semanas a meses. Los síntomas iniciales incluyen mialgias, fatiga, debilidad muscular, manifestados en los pacientes como incapacidad para subir escaleras, para elevar los brazos, para peinarse o afeitarse, dificultad para cambiar de posición a sentado o de pie; o bien una combinación de todas ellas. También presentan dolor a la palpación en los grupos musculares afectados el cual es variable. Disfagia, problemas para deglutir o síntomas de broncoaspiración pueden ser reflejo de involucro del músculo estriado de la faringe y/o del esófago proximal. La presencia de disfagia o disfonía generalmente representa un curso rápidamente progresivo de la enfermedad y puede asociarse con un peor pronóstico ⁽⁷⁾.

La DM es un padecimiento multisistémico. Las artralgas, artritis o ambos pueden presentarse en los pacientes hasta en un 25% de los casos de aquellos con miopatía inflamatoria, por lo general las artralgas se generalizan y se acompañan de rigidez matutina. Las articulaciones pequeñas de manos, muñecas y tobillos se ven afectadas con una artritis no deformante y simétrica. La afectación esofágica, manifestada por disfagia, se presenta en un 15 a 50% de los pacientes y puede ser de dos tipos: proximal o distal. La disfagia proximal es causada por afectación del músculo estriado de la faringe o del esófago proximal lo cual correlaciona con la severidad de la afectación muscular y su respuesta a esteroides. La disfagia distal se relaciona a involucro de músculo no estriado y es más común en aquellos pacientes con síndromes de sobreposición o con esclerosis sistémica progresiva (ESP) o esclerodermia. La disfagia se asocia a un pobre pronóstico y correlaciona con la presencia de enfermedad pulmonar. La enfermedad pulmonar se presenta tanto en DM como en polimiositis en alrededor del 15 al 30% de los pacientes. La neumonitis intersticial es la afectación más común. La enfermedad pulmonar también puede ser resultado de una complicación de la enfermedad muscular al producir hipoventilación o aspiración en pacientes con disfagia ^(5, 7). Otra afectación mucho menos frecuente en la DM es la afectación cardíaca, la cual al estar presente nos habla de un peor pronóstico para el paciente. Se han descrito defectos en la conducción, alteraciones del ritmo, insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis y valvulopatías. Las manifestaciones cardíacas pueden ocurrir hasta en la mitad de los pacientes sin embargo solo una muy pequeña proporción de ellos tendrán síntomas.

El diagnóstico de DM se sospecha en pacientes con hallazgos clínicos compatibles, cumpliendo los criterios arriba mencionados. Los exámenes paraclínicos de utilidad son el aumento en enzimas como la creatinín fosfoquinasa (CPK), la aldolasa, la deshidrogenasa láctica (DHL) y la alanino aminotransferasa (ALT). La CPK ha demostrado ser el parámetro

más específico en DM junto con la aldolasa, mientras que la DHL ha resultado ser más sensible. En promedio, las tres enzimas reportan una sensibilidad superior al 80%, sin embargo dicha sensibilidad cae conforme la enfermedad avanza y después de la semana 10 a 18 de evolución pudieran reportarse valores normales, por lo anterior, no existe correlación entre el grado de elevación enzimática y la severidad del padecimiento ⁽⁷⁾. De igual manera, la electromiografía, la biopsia muscular, el ultrasonido o la resonancia magnética son recursos diagnósticos de utilidad. La biopsia muscular puede mostrar anomalías histológicas comunes a las miositis: necrosis focal, regeneración de fibras musculares en diferentes estadios, e infiltrado inflamatorio perivascular principalmente mononuclear. La presencia de atrofia perifascicular con rarefacción y dilatación compensatoria de los capilares hace pensar consistentemente en dermatomiositis ^(13; 14). La electromiografía puede detectar elementos que comprenden una triada característica: abundancia de fibrilación en reposo, reducción en la duración del potencial de la unidad motora con indentaciones al momento de la contracción voluntaria. Es un examen poco sensible, invasivo y no siempre aplicable en niños por ser en mayor o menor grado agresivo con el paciente.

Las pruebas serológicas para el diagnóstico de DM se realizan generalmente sin embargo, su aplicación clínica aún es controversial. Los anticuerpos antinucleares (ANA) pueden estar positivos en pacientes con DM. Muchos anticuerpos específicos de miositis (MSAs) se han relacionado con DM. La mayoría de MSAs se han descrito en pacientes con polimiositis más que en DM. Los anticuerpos contra Jo-1 en sangre periférica son predictivos de afectación pulmonar pero se encuentran positivos muy raramente en DM. Anticuerpos contra Mi-2 están positivos en una cuarta parte de estos pacientes y se cree que son específicos de esta enfermedad. En algunas ocasiones también podemos encontrar positivos anticuerpos contra Ro (SS-A) ⁽¹⁴⁾.

Después de confirmar el diagnóstico los pacientes deben ser categorizados para evaluar el riesgo de severidad y predecir el pronóstico e identificar alteraciones asociadas. La severidad de la miositis correlaciona con el grado de elevación de enzimas en sangre así como con el grado de debilidad muscular. Los pacientes con afectación esofágica, pulmonar y/o cardiaca deben someterse a la realización de estudios de motilidad esofágica (manometría), serie esófagogastroduodenal con mecánica de la deglución, radiografías de tórax, estudios de función pulmonar (incluyendo estudios de difusión) así como a electrocardiograma ⁽⁴⁾.

Aunque la etiología precisa es desconocida, se piensa que se trata de una enfermedad autoinmune debido a la alta prevalencia, al menos en poblaciones adultas, de autoanticuerpos contra antígenos musculares como anti M1, anti M2, anti ScI-70, antinucleares. El análisis histopatológico suele identificar en el músculo afectado un infiltrado inflamatorio compuesto por células B DR+ con un incremento en la proporción CD4+/CD8+ de linfocitos T. Parece existir una relación entre las células T CD4+, las células B y los macrófagos, lo que sugiere un mecanismo celular de citotoxicidad probablemente dirigido en contra de células endoteliales dañadas por el depósito de complejos inmunitarios. También se ha documentado el depósito en la microvasculatura muscular del complejo de ataque a membrana. Si bien la presencia de DMJ en más de un miembro de la misma familia se ha reportado sólo en forma esporádica si se han descrito ciertos alelos relacionados a la enfermedad; HLA B-8 y DR3 en población caucásica y DR3 en latinoamericanos. En Estados Unidos se ha reportado un incremento significativo del HLA DQA1 alelo 0501 en pacientes negativos para DR3 caucásicos, negros e hispanos con DMJ ⁽¹⁵⁾.

Se han realizado numerosas pruebas para determinar si la infección tiene un papel en la etiología de la DMJ. La dermatomiositis se ha asociado con infecciones virales crónicas como coxsackie A y B, parvovirus B19, Epstein-Barr, sincicial respiratorio, citomegalovirus, influenza y parainfluenza y parasitarias como *Toxoplasma gondii*. En el Instituto Nacional de Pediatría se ha reportado una frecuencia de 38.7% de infección viral o parasitaria asociada con el diagnóstico de DMJ siendo los principales gérmenes involucrados enterovirus y *Toxoplasma gondii*.⁽¹⁵⁾

El tratamiento de la DMJ incluye un manejo sistémico generalmente a base de corticoesteroides. La mayoría de los autores coinciden en que los esteroides deben ser el tratamiento de primera línea en casos de DMJ, sin embargo no existe consenso respecto al régimen o modalidad de aplicación de los medicamentos. Es frecuente iniciar con prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día sin exceder los 60mg/día. La elección entre la administración oral de prednisona o la aplicación de bolos intravenosos de metilprednisolona (10-30 mg/kg/día sin exceder 1gr al día) no influye en la evolución a largo plazo de los pacientes con DMJ ^(16; 17). Los inmunosupresores se utilizan cuando la enfermedad no se ha controlado con esteroides o los efectos colaterales de los mismos son muy intensos. Los más utilizados son metotrexate (dosis de 0.3 a 6 mg/kgsemana), azatioprina (1-3 mg/kg/día), ciclofosfamida vía oral (2-3 mg/kg/día) o en pulsos intravenosos (500 a 750 mg/m²SC/dosis) y ciclosporina. Otra modalidad terapéutica es la gammaglobulina intravenosa en dosis de 1-2 mg/kg/dosis, con buenos resultados aunque con efecto transitorio.

Esclerosis sistémica progresiva

La esclerosis sistémica progresiva (ESP) también llamada esclerodermia, es 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. Se presenta en su mayoría entre la tercera y quinta décadas de la vida, afectando a mujeres en una proporción de 2-8:1 con relación a hombres, dependiendo de la edad de inicio ⁽¹⁸⁾. La incidencia en general es baja y se describe entre 1 a 20 por millón de habitantes/año, siendo más frecuente en adultos que en población pediátrica. En Norteamérica la edad promedio se describe a los 50 años. La sobrevida es de 60% a los 5 años, de 50% a los 10 años y de 30% a los 12 años de iniciada la enfermedad, con peor sobrevida para pacientes masculinos y/o ancianos. Representa alrededor del 0.9% de la consulta dermatológica. Las características clínicas principales son vasoconstricción microvascular persistente y periférica, fenómeno de Raynaud (FRa), edema de dedos, adelgazamiento de la piel, úlceras cutáneas, especialmente en los dedos, contractura de los dedos de las manos, poliartralgia, y disfagia. La induración cutánea es causada por acumulación progresiva de colágeno y puede llegar a afectar toda la piel. La esclerosis sistémica se presenta en forma difusa en un 20%, y en forma limitada en 80%, estos últimos presentan frecuentemente calcinosis cutis, FRa, afección esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (llamado síndrome CREST). Los pacientes con la forma limitada difieren de los que padecen esclerosis sistémica difusa en que el engrosamiento de la piel se limita a manos y cara, tiene un riesgo menor de afección renal, mayor de hipertensión pulmonar y mejor pronóstico en general. En la presentación difusa es más frecuente la progresión rápida de la enfermedad y aunque insidiosa, el diagnóstico precoz es de mucha ayuda para el paciente.

Se ha descrito un modelo para la patogénesis de esta enfermedad que confirma la característica multifactorial de esta patología, en éste se menciona que una susceptibilidad genética y estímulos externos pueden llevar a la activación de la inmunidad celular y humoral. A su vez, puede haber daño endotelial y la inmunidad celular activada llevar a

proliferación de fibroblastos lo cual aumenta la síntesis de colágeno pudiendo producir daño tisular en múltiples órganos y cerrar el círculo vicioso reactivando el sistema inmune. Dentro de los factores externos más comunes se encuentra el contacto con sílice, silicona, L-triptófano, cloruro de vinilo, solventes orgánicos y se habla también de influencia viral. Se han descrito también la presencia de anticuerpos anti-endotelio en pacientes con fenómeno de Raynaud, esclerosis localizada y esclerosis sistémica, ésta última con niveles más altos, lo cual puede ser utilizado como un marcador de esta variedad y pronóstico de la enfermedad en el futuro. La fisiopatogenia involucra daño vascular y endotelial así como activación de los fibroblastos; consecuentemente la colágena y otras proteínas de matriz extracelular se sobre producen en casi todos los tejidos. En la piel, la ESP se caracteriza por fibras de colágena más compactas y acúmulo de otras proteínas de matriz extracelular en la dermis reticular además de adelgazamiento de la epidermis, pérdida de espacios interpapilares y atrofia de apéndices cutáneos que llevan a fibrosis, calcinosis, fenómeno de Raynaud (FRa) y úlceras cutáneas.

De forma más precisa la fisiopatogenia involucra diversas líneas celulares, como las del endotelio, los fibroblastos, los linfocitos y sus respectivos mediadores solubles. Estas células determinarán una fase vascular temprana con infiltrado inflamatorio y finalmente fibrosis ^(19; 20; 21). La fase vascular se inicia en el endotelio de los pequeños vasos de todo el organismo, aunque se desconoce el evento primario que desencadena el daño endotelial. La hipoxia tisular es uno de los fenómenos primarios que modifican el tono vascular. El óxido nítrico, las prostaciclina y el sistema de endotelinas regulan el tono vascular de nuestro organismo. Tanto el óxido nítrico como las prostaciclina son potentes vasodilatadores endógenos que además tienen acción antiproliferativa. Contrariamente, el sistema endotelina actúa equilibrando el tono vascular, siendo un potente vasoconstrictor. La endotelina 1 (ET1) tiene 10 veces mayor efecto vasoconstrictor que la angiotensina ⁽²²⁾.

Desde el punto de vista de la fisiopatogenia, la ET1 explica los diferentes acontecimientos de la fase endotelial. La ET1 es sintetizada en las células endoteliales y en menor medida en las células musculares lisas vasculares. También es sintetizada en las células mesangiales, las células hepáticas y las células del sistema nervioso central. La ET1 se produce como prohormona que será activada por la enzima convertidora de endotelina, siendo su biosíntesis estimulada por mecanismos como la hipoxia, diversos desórdenes metabólicos y trastornos procoagulantes. Se encuentra aumentada en situaciones clínicas de la práctica asistencial diaria, como son la hipertensión arterial sistémica, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal ⁽²³⁾. Se ha demostrado que en esclerodermia en general, tanto en las variantes difusas como limitadas, los niveles de endotelina sérica están aumentados de manera importante. Este exceso de endotelina genera un desequilibrio con vasoconstricción inicial y posterior proliferación celular o remodelamiento. Instalada la fase endotelial de la enfermedad, frente a una situación inicial de hipoxia, se activa la producción exagerada de endotelina. Este exceso de endotelina rompe el equilibrio con el óxido nítrico y las prostaciclina, lo que genera una acción vasoconstrictora potente que no es contrarrestada. Se establece un círculo vicioso en el que la isquemia tisular no resuelta conlleva a mayor vasoconstricción, con liberación de cito-cinas proinflamatorias y agregación plaquetaria con estímulo de la actividad fibroblástica. El aumento de la agregación plaquetaria junto a la proliferación endotelial con remodelación favorece la trombosis secundaria ⁽²¹⁾.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el fenómeno de Raynaud se describió por primera vez por Auguste Maurice Raynaud en 1862 quien lo describió como un cambio de coloración, algunas veces acompañado por dolor, de las manos y pies después de la exposición al frío o al estrés emocional. Pocas décadas después, la enfermedad se clasificó como FRa primario o idiopático cuando era la única manifestación en un paciente,

y en FRa secundario cuando se acompañaba de otras manifestaciones y/o enfermedades como la ESP, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren. El FRa es una característica esencial de la ESP, presente en más del 95% de estos pacientes ^(23; 24).

Las úlceras digitales son el principal problema en los pacientes con ESP, presentándose entre el 30 y el 58% de los pacientes. Su presencia es un marcador de gravedad. Pueden aparecer en los dedos de las manos o en los pies y están localizadas por lo general en las yemas de los dedos y son secundarias a daño tisular por isquemia. Otras úlceras se pueden presentar sobre las salientes óseas y se asocian a trauma repetitivo de las articulaciones contracturadas. Generalmente las úlceras se desarrollan sobre áreas de calcinosis. La etiología de estas úlceras digitales es multifactorial sin embargo se deben principalmente a anomalías en la estructura de la pared vascular (proliferación de la íntima) y a sobreproducción de vasoconstrictores ⁽¹⁸⁾. El mecanismo de desarrollo de las úlceras digitales en esclerodermia obedece a múltiples factores dentro de los que se incluye el microtrauma repetido, el adelgazamiento cutáneo, la piel seca y la calcinosis subyacente. Se estima que del 8 al 12% de las úlceras tienen calcinosis subyacente. Sin embargo, la isquemia digital prolongada como expresión del fenómeno de Raynaud no resuelto es el factor de riesgo más importante. La evolución clínica de las úlceras digitales dependerá de los factores anteriormente enumerados. El 30% de los pacientes con esclerodermia y úlceras digitales presentan pérdida de tejido blando y óseo. Al analizar las complicaciones de los pacientes con úlceras a lo largo de 7 años de seguimiento, la gangrena digital se observa en el 11% de los mismos, pero si el tratamiento no logra revertir la situación de isquemia, prácticamente el 100% de los pacientes con úlceras digitales padecerá de gangrena luego de dicho período de seguimiento. El 12% de los pacientes con úlceras requieren hospitalización y cirugía. La piel se adelgaza en los pacientes con ESP y sólo 2% de los pacientes no presentan este signo. En la mayoría de los estudios este

adelgazamiento cutáneo se evalúa utilizando la escala modificada de Rodnan, en la cual el adelgazamiento de la piel es evaluado por palpación de la misma en 17 áreas del cuerpo (dedos, manos, antebrazos, brazos, pies, piernas, muslos, cara, tórax y abdomen) utilizando una escala de 0 a 3, donde 0 es normal, 1 es leve, 2 es un adelgazamiento moderado y 3 un adelgazamiento grave ⁽¹⁸⁾.

Si bien tanto el Raynaud, las úlceras digitales y la calcinosis son manifestaciones clínicas, no existe un tratamiento específico para la esclerodermia como enfermedad en sí misma. Los tratamientos estarán orientados a la afectación de cada órgano o sistema en particular. Los fármacos que se deben indicar serán aquellos destinados a modificar la vasoconstricción reversible. Los pacientes con fenómeno de Raynaud primario tienen ataques de menor duración e intensidad y requieren, en primer lugar, corregir los diversos factores gatillo. Los pacientes con FRa asociado a esclerodermia requerirán tratamiento farmacológico, escalonado y agresivo, en relación a la falta de respuesta. En el FRa los bloqueadores de calcio representan el primer escalón terapéutico. Ante la falta de respuesta se puede adicionar sildenafil. Tanto iloprost como bosentán se reservan para casos refractarios y con isquemia con gran daño tisular. Se ha logrado objetivar la mejoría del Raynaud mediante la termografía de las manos en pacientes tratados con bosentán. En pacientes con esclerodermia y úlceras no digitales, la cianosis perilesional como expresión de Raynaud y de daño tisular no resuelto puede ser considerada como predictora de buena respuesta en pacientes tratados con bosentán ⁽²⁰⁾.

Tanto en la prevención como en el tratamiento de las úlceras digitales en pacientes con esclerodermia es importante observar, como parámetro de respuesta al tratamiento indicado, tanto la evolución del Raynaud como el dolor de origen isquémico. Si el Raynaud y, por ende, la isquemia tisular se prolonga, o bien la calcinosis subyacente no se resuelve,

la úlcera ya instalada difícilmente cure y, por el contrario, tiende a cronificarse. La persistencia del dolor puede ser expresión no solo de isquemia, sino eventualmente, de infección sobreagregada. Los diversos fármacos se escalarán de acuerdo al criterio de cada médico y en el orden que la situación lo amerite, en relación con la respuesta ^(18; 19; 24).

Otros tratamientos descritos son Piascledine 300 a 600 mg diariamente por un periodo de 2 a 12 meses, vitamina E: 300 a 600 mg día, D-penicilamina 250 a 500 mg por día, 1,25-Dihidroxi-vitamina D en dosis diaria de 0.5 µg hasta por un año conjuntamente con fotoquimioterapia o fotoféresis, además del difundido empleo de corticoesteroides a dosis de 1mg/kgd. Se ha sugerido también, para pacientes con esclerosis sistémica, trasplante autólogo de médula ósea pero seleccionando muy bien a dichos pacientes, teniendo como requisito primordial estar en los primeros cuatro años de inicio de la enfermedad, sin compromiso demostrable de órganos internos ^(18; 19; 20).

Calcinosis cutis

La calcinosis cutis es una entidad rara caracterizada por depósitos de hidroxapatita o fosfato de calcio en la piel y tejido celular subcutáneo. La severidad de la calcinosis puede ir desde nódulos localizados a lesiones incapacitantes que limiten la movilidad de las estructuras corporales. Las lesiones se pueden ulcerar y secretar un material lechoso blanquecino de aspecto "yesoso" que se compone por sales de calcio. Estas sales de calcio forman cristales insolubles de hidroxapatita en los tejidos lo cual conlleva a daño tisular crónico y anormalidades electrolíticas ⁽¹⁰⁾. Existen cuatro subtipos de calcinosis cutis: distrófica, metastásica, iatrogénica e idiopática. La calcificación de los músculos generalmente es asintomática y es visible únicamente en estudios radiológicos. En las

formas más graves, la calcinosis puede llevar a una pérdida de la función y más raramente a la formación de tejido óseo ^(4; 10; 11; 13).

La calcinosis cutis es una manifestación tardía frecuentemente asociada a enfermedades del tejido conectivo siendo la Esclerosis Sistémica Progresiva y la Dermatomiositis las entidades donde se ha descrito más ampliamente ⁽¹⁰⁾. Afecta de un 20 a 70% de los pacientes con DM asociándose a casos crónicos y severos, así como un 25-40% de los casos de ESP. En los casos de ESP, la calcinosis cutis aparece por lo general 10 años después de establecerse el diagnóstico de ESP. Los nódulos o placas de calcinosis en la ESP por lo general se presentan en dedos de las manos, pies, extremidades y áreas de traumatismos recientes. Las lesiones son por lo general pequeñas (de milímetros a centímetros) involucrando áreas localizadas de las manos y pies. En pacientes con DMJ, la forma distrófica es la más común, presentándose en 44 a 70% de la DMJ y en alrededor del 20% de la DM del adulto. La calcinosis en DMJ se presenta por lo general entre 3 y 4 años después de establecerse el diagnóstico de DMJ. Las áreas más afectadas en DM son las extremidades y el tronco e inclusive puede haber calcificación del músculo. La calcificación distrófica en este grupo de pacientes se presenta desde nódulos pequeños o pápulas, depósitos subcutáneos o calcificaciones intramusculares o en la fascia que llevan a la formación de exoesqueleto. Estas lesiones pueden limitar los movimientos articulares e infectarse de manera secundaria ⁽¹⁰⁾. Un manejo agresivo para la DMJ instaurado de manera temprana se ha relacionado con una menor incidencia de calcinosis en estos pacientes.

Los pacientes con la variante limitada de esclerodermia desarrollan con mayor frecuencia calcinosis. Estos depósitos de calcio se localizan en partes blandas, sin producir afectación articular directa, pueden ser pequeños o extensos y habitualmente se complican con

ulceración de la piel e infección sobreagregada. El principal mecanismo fisiopatogénico para el desarrollo de calcinosis en la esclerodermia es la hipoxia de los tejidos comprometidos. Esta disminución de la perfusión se acompaña de actividad inflamatoria celular con activación macrofágica y desequilibrio entre diversos mediadores que producen un aumento del ingreso de calcio a las células. El tipo de calcinosis en ESP al igual que en DMJ es del tipo distrófico.

No existe un tratamiento farmacológico aceptado de forma estándar para prevenir o reducir la calcinosis. Se han utilizado con resultados variables: warfarina, colchicina, probenecid, diltiazem, minociclina, hidróxido de aluminio, salicilatos, extirpación quirúrgica, dióxido de carbono, laser y bifosfonatos ^(25; 26; 27; 28); sin que para ninguno de estos tratamientos se haya demostrado su utilidad ni cuantitativa ni cualitativamente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La calcinosis cutis es una complicación relativamente frecuente en los casos severos y crónicos de dermatomiositis y esclerosis sistémica progresiva, no existiendo en la actualidad un estándar de tratamiento para la misma. Los bifosfonatos se han utilizado como una opción terapéutica pero se requieren ensayos clínicos controlados para evaluar la utilidad de estos medicamentos. En la población atendida en el Instituto Nacional de Pediatría no se conoce con precisión el número de casos actuales de DMJ y/o ESP asociados a calcinosis, ni las características demográficas, clínicas y paraclínicas de esta población, por lo que resulta fundamental contar con la caracterización de la población elegible para ensayos clínicos posteriores en que se prueben medicamentos como los bifosfonatos para el control de la calcinosis. El presente trabajo se encuentra englobado

dentro del proyecto autorizado sobre “Uso de Bifosfonatos para el tratamiento de la calcinosis cutis distrófica en pacientes autoinmunes”

JUSTIFICACIÓN

La calcinosis cutis es una complicación de la dermatomiositis y parte del complejo sintomático de la esclerosis sistémica progresiva. Se asocia a una importante morbilidad pero no existe actualmente un estándar diagnóstico ni terapéutico. Debido a lo anterior consideramos necesario caracterizar en forma adecuada a la población de pacientes con calcinosis cutis asociada a enfermedades autoinmunes, su forma de presentación y evolución clínica, como punto de partida para una adecuada valoración de la respuesta al tratamiento con bifosfonatos. Con el presente estudio se pretenderá tener la base de datos de referencia de los pacientes con diagnóstico de dermatomiositis y esclerosis sistémica progresiva asociados a calcinosis, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de estudio señalado para servir de punto de partida al protocolo principal denominado *“Eficacia del uso de bifosfonatos para el tratamiento de la calcinosis distrófica en pacientes con enfermedades autoinmunes”* y tener así caracterizada la población elegible para dicho protocolo.

MATERIAL Y METODOS

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir las características del cuadro clínico y los estudios paraclínicos de los pacientes con dermatomiositis juvenil y con esclerosis sistémica progresiva en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1º de enero de 2000 al 30 de junio de 2012.

Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de dermatomiositis y esclerosis sistémica progresiva en pacientes menores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo mencionado
- Identificar la proporción de estos pacientes que presenta calcinosis cutis
- Describir la forma de presentación y las principales características clínicas y paraclínicas de los pacientes con dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica progresiva
- Describir el manejo terapéutico inicial de los pacientes diagnosticados con dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica progresiva.
- Elaborar una base de datos de los pacientes con dermatomiositis y esclerosis sistémica progresiva que son atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría y que pudieran ser candidatos a ingresar al protocolo denominado *“Eficacia del uso de bifosfonatos para el tratamiento de la calcinosis distrófica en pacientes con enfermedades autoinmunes”*.

POBLACIÓN

Se establecerá el universo de estudio a partir de la identificación del número de expedientes con diagnóstico de dermatomiositis o esclerosis sistémica progresiva en el periodo comprendido del 1° de enero de 2000 al 30 de junio de 2012, con la búsqueda intencionada de los casos que presentaron calcinosis distrófica.

RECOLECCION DE LOS DATOS

Se revisarán de manera retrospectiva los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de dermatomiositis o esclerosis sistémica progresiva registrados en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México en el periodo señalado. De cada caso se obtendrá la información del expediente relativa a: edad al momento del diagnóstico, sexo, tiempo de evolución, lugar de procedencia; características clínicas (presencia o no de exantema en heliotropo, debilidad muscular, mialgias, artralgias, pápulas de Gottron, vasculitis cutánea, pérdida de peso, hipertrichosis, disfagia, fiebre, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud, esclerosis, hiperpigmentación, úlceras digitales, hiperqueratosis, limitación de la movilidad, telangiectasias y atrofia cutánea). Se obtendrán los datos relativos a la presencia o ausencia de calcinosis y en caso positivo el tiempo de evolución de la misma. Se recabarán los resultados de estudios paraclínicos relativos a los valores de hemoglobina, cuenta total de leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), anticuerpos antinucleares (ANA), inmunoglobulina G (IgG), creatinin fofoquinasa (CPK), y deshidrogenasa láctica (DHL). Se registrará la realización o no de electromiografía y biopsia muscular así como el tratamiento establecido al momento del diagnóstico.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medición
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de establecerse el diagnóstico	Cuantitativa discreta	Calendario
Lugar de procedencia	Lugar o ubicación geográfica donde reside el sujeto en estudio	Cualitativa nominal	No aplica
Exantema en heliotropo	Signo distintivo de la dermatomiositis caracterizado por eritema de los párpados y la zona periorbicular	Cualitativa nominal	Si No
Debilidad muscular	Falta de fuerza muscular	Cualitativa nominal	Si No
Mialgias	Dolor muscular	Cualitativa nominal	Si No
Pápulas de Gottron	Eritema en parches sobre los nudillos en pacientes con dermatomiositis	Cualitativa nominal	Si No
Vasculitis cutánea	Inflamación de los vasos sanguíneos a nivel de piel	Cualitativa nominal	Si No
Pérdida de peso	Reducción de la masa corporal de un individuo o animal	Cualitativa nominal	Si No
Hipertricosis	Existencia excesiva de vello corporal	Cualitativa nominal	Si No
Disfagia	Dificultad para la deglución, en ocasiones acompañada de dolor	Cualitativa nominal	Si No
Fiebre	Aumento en la temperatura axilar por encima de 38° C	Cualitativa nominal	Si No
Artralgia	Dolor a nivel articular	Cualitativa nominal	Si No
Fotosensibilidad	Respuesta exagerada de la piel a la luz solar o ultravioleta, que se manifiesta rápidamente con quemaduras o lesiones de la piel eritema, vesículas o placas		
Calcinosis	Acumulación de sales de calcio en los tejidos blandos	Cualitativa nominal	Si No
Tiempo de evolución	Tiempo de duración de las manifestaciones clínicas en el paciente hasta el momento de su diagnóstico	Cuantitativa continua	Días
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de 64 kDa), de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Cuantitativa discreta	gr/dL
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria, que intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos). Se originan en la médula ósea y en el tejido linfático.	Cuantitativa discreta	Células/mm ³
Velocidad de sedimentación globular	Velocidad con la que sedimentan los eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma	Cuantitativa discreta	mm/hr

	sanguíneo (citratado o con EDTA) , en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora		
Proteína C reactiva	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda)	Cuantitativa discreta	mg/dL
Anticuerpos antinucleares	Autoanticuerpos que tienen como blanco el contenido del núcleo celular	Cualitativa ordinal	+ ++ +++
Inmunoglobulina G	Una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo. Se trata de la inmunoglobulina predominante en los fluidos internos del cuerpo, como son la sangre, el líquido cefalorraquídeo y el líquido peritoneal	Cuantitativa continua	UI/L
Creatinin fosfoquinasa	Enzima que cataliza la producción de fosfocreatina a través de la fosforilación de una molécula de creatina consumiendo una molécula de ATP en el proceso	Cuantitativa discreta	UI/L
Deshidrogenasa láctica	Enzima catalizadora que participa en el metabolismo energético anaerobio, reduciendo el piruvato procedente de la glucólisis para regenerar el NAD ⁺ que en presencia de glucosa es el sustrato limitante de la vía glucolítica	Cuantitativa discreta	UI/L

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por la baja prevalencia de la dermatomiositis juvenil y la esclerosis sistémica progresiva, se obtendrá una muestra por conveniencia incluyendo a todos aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de dermatomiositis o esclerosis sistémica, considerando a todos aquellos pacientes menores de 18 años al momento del diagnóstico y que sean atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hará un análisis descriptivo de los datos obtenidos para lo cual utilizaremos frecuencias y medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Grupo de pacientes con Dermatomiositis Juvenil

Identificación de los pacientes.

Se incluyeron en el estudio 42 pacientes, 37 de ellos con diagnóstico de Dermatomiositis Juvenil. Del total de estos pacientes 24 fueron mujeres y 13 hombres presentando una relación mujer:hombre de 1.8 a 1 (Fig. 1).

Características demográficas

La edad promedio al momento del diagnóstico en el grupo de DMJ fue de 8.5 años, con un rango de 2 a 16 años. Respecto al lugar de procedencia, 17 (45.9%) pacientes eran originarios del Distrito Federal, 10 (27%) provenían del Estado de México, 2 (5.4%) de Guanajuato, 2 (5.4%) de Guerrero, 2 (5.4%) de Michoacán, 2 (5.4%) de Veracruz, 1 (2.7%) de Puebla y 1 (2.7%) de Morelos. (Fig. 2).

Características clínicas

De los 37 pacientes del grupo de DMJ, 32 (86.4%) presentaban al momento del diagnóstico debilidad muscular, 27 (72.9%) tenían pápulas de Gottron, 27 (72.9%) exantema en heliotropo, 25 (67.5%) artralgias, 15 (40.5%) mialgias, 11 (29.7%) tuvieron hipertricosis, 11 (29.7%) fotosensibilidad, 8 (21.6%) pérdida de peso, 8 (21.6%) fiebre, 7 (18.9%) disfagia y 7 (18.9%) tuvieron datos de vasculitis cutánea (Fig. 3). El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico fue en promedio de 17.85 meses con un rango entre 1 y 96 meses (Tabla 1).

Del total de pacientes con DMJ (37), 11 de ellos (30%) presentaron calcinosis (Fig. 4). El tiempo de evolución desde el inicio del padecimiento hasta el desarrollo de calcinosis fue de 32.7 meses en promedio, con un rango de 6 a 84 meses.

Características paraclínicas.

Dentro de los parámetros paraclínicos recopilados en el presente estudio estuvieron la cifra de hemoglobina al momento del diagnóstico así como la cuenta total de leucocitos, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, los anticuerpos antinucleares, el valor de Inmunoglobulina G (IgG), CPK, DHL, así como la realización de electromiografía y biopsia muscular. También se recabó la información relativa al tratamiento inicial de los pacientes.

Los pacientes del grupo de DMJ tuvieron al ingreso una cifra promedio de hemoglobina de 13.86 g/dL con un rango de 10.3 a 17.2 gr/dL. La cuenta total de leucocitos al ingreso fue en promedio de 4,746 leucocitos/mm³, con un rango de 1,000 a 19,000 leucocitos/mm³. Tres pacientes presentaron leucopenia menor a 4,000 leucocitos/mm³. La velocidad de sedimentación globular al ingreso fue en promedio de 16.11 mm/hr con un rango de 2 a 54 mm/hr resultando elevada en 25 (67.5%). La proteína C reactiva al ingreso fue en promedio de 0.3 mg/dL con un rango de 0.2 a 4.3mg/dL, estando dentro de rangos normales en 29 (78%) pacientes.

Respecto al valor de la IgG al ingreso solo se determinó en 21 de 37 pacientes en los cuales el promedio fue de 2101.3 UI/L (rango entre 1,030 y 4,864 UI/L). La CPK se determinó en los 37 pacientes con DMJ reportándose al momento del diagnóstico un promedio de 1,120.5 UI/L con un rango entre 16 y 2,711 UI/L siendo normal su valor en 5 casos (13.5%) (Valor de normalidad para dicha enzima de menos de 94 UI/L). La DHL al momento del diagnóstico fue en promedio de 620.9 UI/L (rango entre 127 y 9,802 UI/L) siendo normal solo en 1 paciente (2.7%) (Con valores de normalidad de referencia del laboratorio que procesó la muestra entre 91 y 180 UI/L). Del total de pacientes con DMJ,

27 contaban con resultado de anticuerpos antinucleares, 22 de los cuales (81.4%) tuvieron ANA positivos con una titulación >1:160.

Dentro del grupo de pacientes con DMJ, 22 de 37 (59.4%) tuvieron positivos otros anticuerpos al momento del diagnóstico. Dos (9%) tuvieron anticuerpos anti-beta2 glucoproteína positivos, 6 (27.2%) presentaron anticuerpos anticardiolipina positivos, 3 (13.6%) de los cuales fueron IgG y 3 (13.6%) IgM; 1 paciente (4.5%) fue positivo para ENA-6, 1 (4.5%) fue positivo para anti Jo-1; 5 (22.7%) tuvieron valores de RNP por arriba de lo esperado para su edad; 2 (9%) fueron positivos para SCL-70, 1 (4.5%) tuvo ANCA positivo, 1 (4.5%) MPO positivo, 1 (4.5%) PR3 positivo y 2 (9%) tuvieron anti DNA nativo positivo (Cuadro 1).

La electromiografía se realizó en 32 pacientes con DMJ de los cuales 4 (12.5%) tuvieron un resultado normal; 26 (81.2%) tuvieron un patrón miopático; 1 (3.1%) tuvo un patrón neuropático y 1 (3.1%) un patrón mixto. La biopsia muscular se realizó solo en uno de los 37 pacientes con DMJ reportándose datos de miositis intersticial moderada con mionecrosis y atrofia perifascicular.

Tratamiento al momento del diagnóstico

De los 37 pacientes con DMJ, todos recibieron manejo corticoesteroideo al momento del diagnóstico, 35 (94.5%) recibieron prednisona; 1 (2.7%) recibió hidrocortisona y 1 (2.7%) recibió deflazacort. Así mismo, 34 (91.8%) recibieron inmunosupresor al momento del diagnóstico y 3 (8.1%) no lo ameritaron. De los pacientes manejados con inmunosupresor (34), 17 (50%) recibieron metotrexate, 7 (20.5%) recibieron azatriopina, 3 (8.8%) recibieron azatriopina más metotrexate, 2 (5.8%) recibieron micofenolato de mofetilo, 2 (5.8%) fueron

tratados con ciclofosfamida más metotrexate, 1 (2.7%) con ciclosporina, 1 (2.7%) con ciclosporina más metotrexate, 1 (2.9%) con ciclofosfamida (Fig. 5).

Finalmente, un grupo reducido de pacientes con DMJ recibió al momento del diagnóstico otros medicamentos concomitantes. Diez de ellos recibieron hidroxicloroquina, 3 recibieron ácido fólico, 2 recibieron diltiazem, 2 ácido acetilsalicílico y 1 calcitriol.

Grupo de pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva

Identificación de los pacientes.

Se incluyeron en el estudio 5 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica Progresiva de los cuales 2 fueron hombres y 3 mujeres, con una relación mujer:hombre de 1.5 a 1 (Fig. 6).

Características demográficas

En el grupo de pacientes con ESP, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 11 años, con un rango de 8 a 14 años. De este grupo de pacientes, 2 (40%) eran procedentes del Distrito Federal, 1 (20%) de Hidalgo, 1 (20%) de Tabasco y 1 (20%) de Chiapas (Fig. 7).

Características clínicas

Respecto al grupo de pacientes con ESP (Tabla 2), el cien por ciento (5 pacientes) presentaban esclerosis al momento del diagnóstico, 4 (80%) padecían fenómeno de Raynaud, 3 (60%) tenían telangiectasias, 3 (60%) hiperqueratosis, 3 (69%) limitación en la movilidad, 3 (60%) atrofia cutánea, 2 (40%) disminución en la fuerza muscular, 1 (20%) artralgias y sólo 1 (20%) presentó úlceras digitales (Fig. 8). En este grupo de pacientes, 3 de un total de 5 (60%) presentaron calcinosis cutis (Fig. 9).

Características paraclínicas.

Los pacientes con ESP, tuvieron al momento del diagnóstico un valor promedio de hemoglobina de 12.68 g/dL con un rango de 10.6 a 14.2 gr/dL. La cuenta total de leucocitos fue en promedio de 6,110 leucocitos/mm³, con un rango de 3,200 a 7,500 leucocitos/mm³. La velocidad de sedimentación globular al diagnóstico fue en promedio de 16.8mm/hr con un rango de 4 a 40 mm/hr, encontrándose elevada en 4 de los pacientes (80%) La proteína C reactiva al ingreso fue de 0.3 mg/dL en los cinco pacientes, resultando normal para todos ellos.

En el grupo de ESP el valor de la IgG al ingreso solo se determinó en 1 de 5 pacientes, reportándose en 1210 UI/L. La CPK se determinó en solo un paciente resultando en 99 UI/L. La DHL al momento del diagnóstico se midió en 2 pacientes y fue en promedio de 142.5 UI/L (rango entre 134 y 151 UI/L) siendo ambos valores normales.

En los pacientes con ESP se midieron anticuerpos antinucleares en 4 (80%) pacientes, reportándose positivos con una titulación mayor a 1:160 en los 4 casos.

Tratamiento al momento del diagnóstico

Al momento del diagnóstico, del total de pacientes con ESP, solo 4 (80%) requirieron manejo con esteroide, recibiendo en todos los casos prednisona (100%). En cuanto al manejo inmunosupresor, 2 (40%) recibieron metotrexate, 2 (40%) recibieron micofenolato de mofetilo y 1 (20%) recibió ciclosporina (Fig. 10). Y como tratamiento concomitante, del grupo de ESP, 2 (40%) recibieron griseofulvina, 1 (20%) colchicina y 1 (20%) ácido fólico.

DISCUSIÓN

La Calcinosis Cutis es un trastorno poco frecuente caracterizado por el depósito de calcio en la piel y tejido subcutáneo. Es una condición crónica comúnmente asociada con enfermedades del tejido conectivo siendo la Esclerosis Sistémica Progresiva y la Dermatomiositis las entidades donde se ha descrito más ampliamente ⁽¹⁰⁾ La frecuencia encontrada en este estudio fue del 60% en el grupo de Esclerosis Sistémica Progresiva (3 de 6 pacientes) y 30% en el grupo de Dermatomiositis Juvenil (11 de 37 pacientes), siendo en ambos casos una manifestación tardía de la enfermedad.

Aunque no contamos con estadísticas nacionales sobre la prevalencia de calcinosis en Esclerosis Sistémica, a nivel internacional la frecuencia descrita es mucho menor a la identificada en el presente estudio (25%), pudiendo explicarse por la realización de este estudio en un hospital de concentración. Respecto al tiempo de evolución tanto en este trabajo como en los descritos a nivel internacional, se trata de una manifestación tardía ⁽¹⁰⁾.

En el caso de la Dermatomiositis Juvenil la frecuencia de 30% (11/37) encontrada en este estudio, con un tiempo de evolución de 6 a 84 meses entre el inicio del padecimiento y el desarrollo de calcinosis (32.7 meses en promedio), es mayor a la reportada en estudios previos en el Instituto Nacional de Pediatría, tanto por Gutiérrez en el 2006 quien encontró una frecuencia del 18.1% y un tiempo promedio de evolución desde el inicio de la enfermedad de 25.6 meses⁽⁸⁾, como por González y Gómez que en 1996 reportaron una frecuencia de 14.7% ⁽⁹⁾. Puesto que en el tiempo estos estudios son prácticamente consecutivos (el estudio de González y Gómez reúne la casuística de 1971 a 1993, el de Gutiérrez se extiende hasta el 2003 y el presente incluye del 2000 a la fecha) puede concluirse una tendencia en aumento en nuestra población. En la literatura internacional

se describen frecuencias de entre 20 y 77% asociándose siempre a casos crónicos y severos y con una prevalencia mayor en la población pediátrica ⁽¹⁰⁾. Kishi y cols identificaron en Japón una frecuencia de 26% (13 de 50 pacientes con DMJ) con un tiempo promedio de evolución de 3.1 años después del diagnóstico ⁽²⁹⁾, mientras de Mathiesen y cols. reportan en Dinamarca una frecuencia de calcinosis de 42% (24 de 57 pacientes) ⁽⁹⁾.

Respecto al resto de las variables analizadas en el presente estudio se encontraron hallazgos semejantes a los publicados en la literatura nacional e internacional ^(1, 8; 9; 10; 29). Para el grupo de Dermatomiositis Juvenil una edad promedio de 8.5 años, la misma encontrada por Gutiérrez en el 2006 ⁽⁸⁾ y descrita a nivel internacional entre 6.9 ⁽²⁹⁾ y 7 años ⁽¹²⁾. La proporción encontrada mujer:varón fue de 1.8 a 1, similar a la encontrada por Gutiérrez ⁽⁸⁾ en 2:1 y González y Gómez ⁽⁹⁾ 2.3:1 así como a nivel internacional en 2.5:1 ⁽¹²⁾. El tiempo de evolución al diagnóstico fue mayor al reportado previamente en el Instituto Nacional de Pediatría siendo de 17.85 meses en este estudio versus 7.1 a 9 meses en los estudios previos del INP ^(8, 9), influyendo en lo anterior 5 casos de diagnóstico muy tardío que después de ser valorados por múltiples médicos fueron finalmente referidos al INP. A nivel internacional el tiempo de evolución previo al diagnóstico es de 8 a 9 meses ^(10; 12; 29). Tal como se ha referido en estudios previos en nuestra población ^(8, 9) las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: debilidad muscular 86.4% (32 de 37 pacientes), pápulas de Gottron 72.9% (27 de 37 pacientes), exantema en heliotropo 72.9% (27 de 37 pacientes) y artralgias 67.5% (25 de 37). Respecto a los hallazgos paraclínicos se encontró elevación de CPK, con valores normales en 5 de 37 pacientes (13.5%) similar a lo descrito por González y Gómez (10%) ⁽²⁷⁾. En cuanto a los anticuerpos antinucleares en este estudio se encontraron positivos en titulación > 1:160 en 22 de 37 pacientes (59.4%), siendo esta frecuencia mayor que la reportada en 1996 por González y Gómez de 27% ⁽⁹⁾, probablemente en relación con métodos diagnósticos más sensibles.

Respecto al grupo con Esclerosis Sistémica Progresiva los hallazgos también son comparables a los reportados en la literatura internacional ⁽¹⁰⁾, se encontró una relación mujer varón de 1.5:1, edad promedio al diagnóstico de 11 años. Las características clínicas más frecuentes al diagnóstico fueron esclerosis, fenómeno de Raynaud, telangiectasias, hiperqueratosis y atrofia cutánea.

Aunque el tamaño de la muestra no permite comparar las características clínicas y paraclínicas entre el grupo que desarrolló calcinosis y el que a la fecha se mantiene libre de estas manifestaciones destaca relevante en el grupo con Dermatomiositis Juvenil la menor edad al diagnóstico (6.7 años) así como el género, pues 10 de los 11 pacientes con calcinosis son mujeres (relación 10:1 versus 1.8:1) lo cual pudiera hablar de severidad de presentación asociada al género.

En cuanto al tratamiento, en el grupo de pacientes con Dermatomiositis Juvenil que desarrollaron calcinosis, el 100% ameritaron tratamiento con inmunosupresores además del tratamiento esteroideo, requiriendo incluso doble inmunosupresor desde el diagnóstico; 2 con azatioprina y metotrexate, 1 con ciclofosfamida y metotrexate, 3 con azatioprina, 3 con metotrexate, 1 con ciclosporina y 1 con ácido micofenólico. Más aún, 5 de los pacientes recibieron otros tratamientos para el manejo de la calcinosis; 3 con hidroxiquina y 2 con diltiazem.

CONCLUSIÓN

La calcinosis cutis constituye una manifestación tardía en enfermedades autoinmunes con una prevalencia que muestra incremento en nuestra población y que cobra importancia a partir del dolor e incapacidad funcional asociados a su presentación. Constituye un marcador de cronicidad y severidad y aunque se han descrito distintas alternativas médicas y quirúrgicas para su tratamiento, aún no contamos con suficientes ensayos clínicos controlados para concluir sobre la mejor opción terapéutica, de ahí la importancia de este estudio como punto de partida para analizar la utilidad de los bifosfonatos en el tratamiento de la calcinosis cutis.

ANEXOS

Fig. 1. Distribución por sexo de 37 pacientes con Dermatomiositis Juvenil, INP 2000-2012

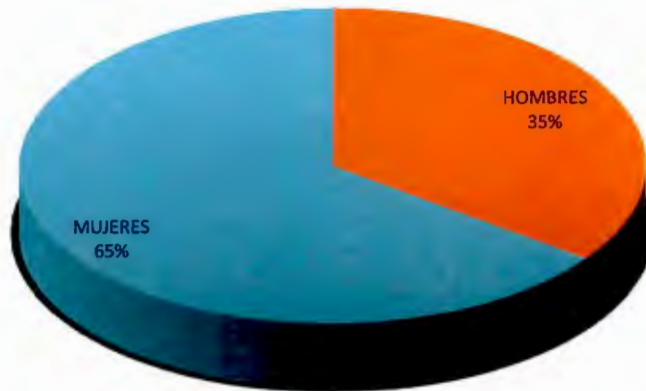


Fig. 2. Lugar de procedencia de pacientes con Dermatomiositis Juvenil atendidos en el INP de 2000 a 2012 (n=37)

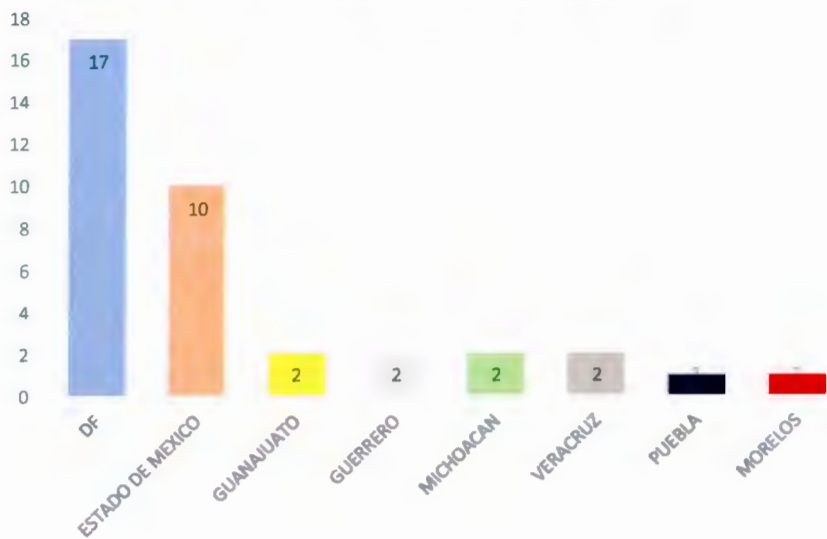


Fig. 3. Características clínicas en 37 pacientes con Dermatomiositis Juvenil, INP 2000-2012

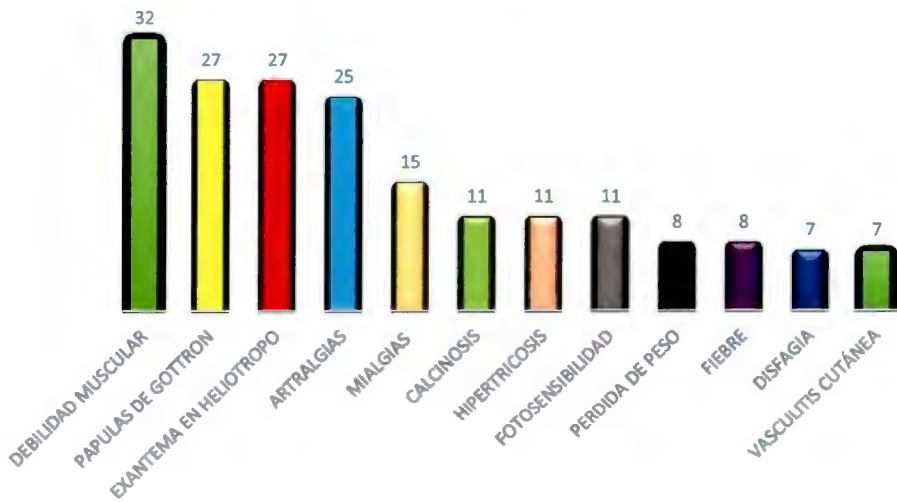


Fig. 4. Frecuencia de calcinosis cutis en 37 pacientes con Dermatomiositis Juvenil. INP 2000-2012

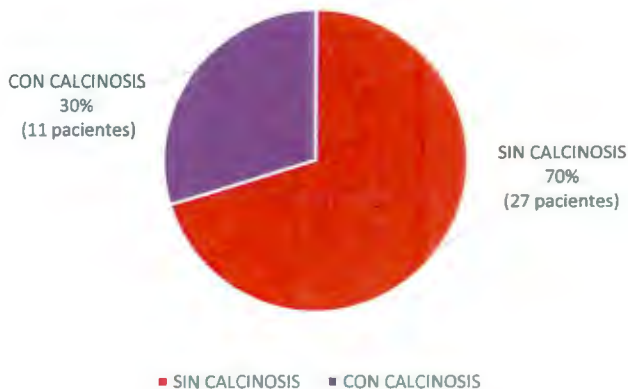


Fig. 5. Tratamiento inmunosupresor en 37 pacientes con DMJ, INP 2000-2012



MTX: Metotrexate, AZA: Azatiopina, MMF: Micofenolato de mofetilo, CFM: Ciclofosfamida, CLP: Ciclosporina.

Fig. 6. Distribución por sexo de 5 pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva, INP 2000-2012

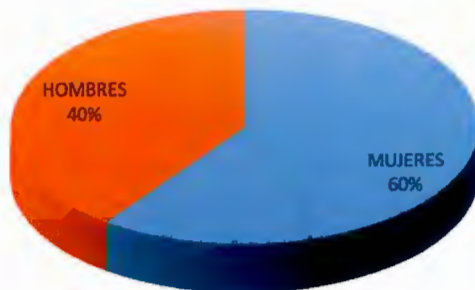


Fig. 7. Lugar de procedencia de pacientes con ESP atendidos en el INP de 2000 a 2012 (n=5)

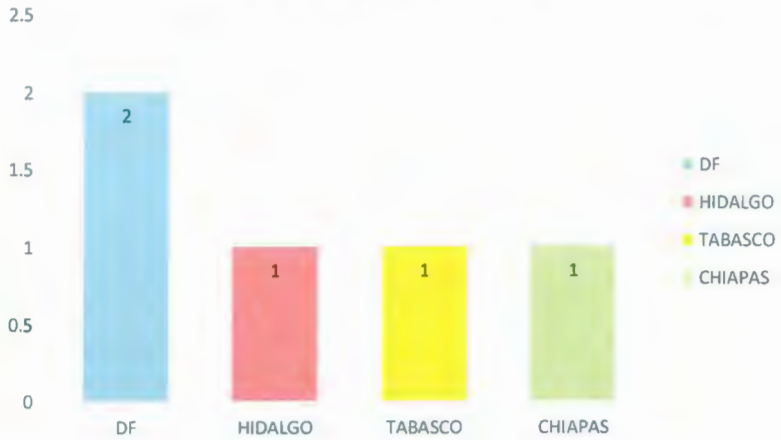


Fig. 8. Características clínicas en 5 pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva, INP 2000-2012

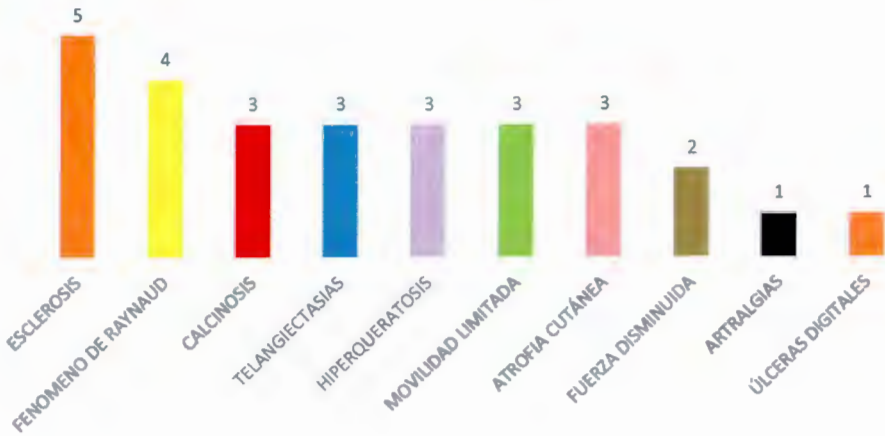


Fig. 9. Frecuencia de calcinosis cutis en 5 pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva. INP 2000-2012

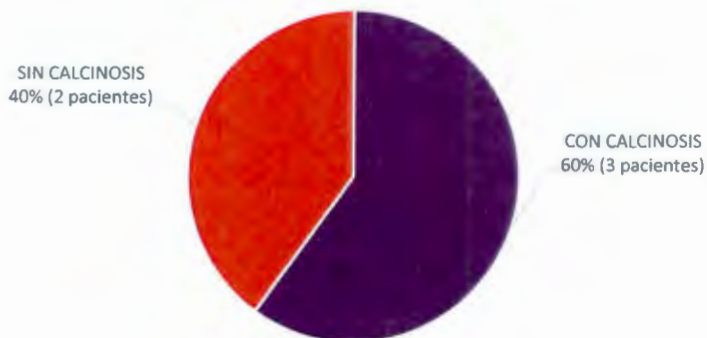
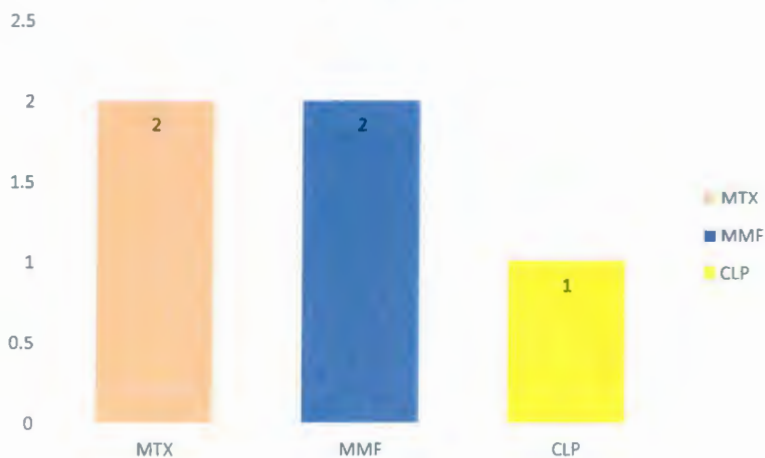


Fig. 10. Tratamiento inmunosupresor en 5 pacientes con ESP, INP 2000-2012



MTX: Metotrexate, MMF: Micofenolato de mofetilo, CLP: Ciclosporina

Cuadro 1. Número de pacientes con DMJ que presentaron otros anticuerpos positivos

Anticuerpo	Número de pacientes positivos
anti β 2 glucoproteína	2
IgG anticardiolipina	3
IgM anticardiolipina	3
ENA 6	1
anti Jo-1	1
RNP	5
SCL-70	2
ANCA	1
MPO	1
PR3	1
anti DNA nativo	2

Tabla 1. Características de los pacientes con Dermatomiositis Juvenil.

Sexo	Diagnóstico	Edad al diagnóstico (años)	Datos clínicos	Calcinosis	CPK (U/L)	DHL (U/L)	EMG	Anticuerpos	Tratamiento esteroides	Tratamiento inmunosupresor	
1	F	DMJ	4	Heliotropo, debilidad, Gottron	Si	16	183	Miopático	ANA++ moteado	PDN	AZA+MTX
2	F	DMJ	5	Debilidad, mialgia, Gottron, fiebre, artralgia	Si	17	189	Miopático	ANA + moteado	PDN	AZA+MTX
3	F	DMJ	10	Heliotropo, debilidad, Gottron, disfagia, fiebre, artralgia	Si	22332	9802	Miopático	ANA +++ moteado	PDN	AZA
4	F	DMJ + LES	5	Heliotropo, debilidad, Gottron, vasculitis cutánea, artralgia	Si	220	243	Miopático	ANA ++ moteado	PDN	MTX
5	F	DMJ	4	Heliotropo, debilidad, mialgias, artralgias, Gottron	Si	2305	1625	Miopático	Negativo	PDN	MTX
6	F	DMJ	8	Heliotropo, debilidad, mialgias, Gottron, fotosensibilidad	Si	11769	848	Miopático	ANA+++, Anti B2GP, IgG ACLP, IgM ACLP	PDN	AZA
7	F	DMJ	7	Heliotropo, debilidad, Gottron, pérdida de peso	Si	184	506	Miopático	ANA +++ difuso	PDN	CLP
8	F	DMJ	7	Debilidad, Gottron, hipertricosis, artralgias, fotosensibilidad	Si	10774	1511	Miopático	NR	PDN	MTX+CFM
9	F	DMJ	15	Mialgias, Gottron, disafagia, artralgia	Si	174	223	NR	ANA +++ moteado	PDN	MTX
10	M	DMJ	4	Debilidad, Gottron, hipertricosis, disfagia, artralgia	Si	1247	433	Miopático	ANA+++ moteado, RNP +, SCL70 +, IgM anti B2GP, IgG anti B2GP, IgM e IgG ACLP	PDN	MMF
11	F	DMJ	5	Debilidad, Gottron, hipertricosis, artralgias, fotosensibilidad	No	52	244	Miopático	ENA 6 +, RNP +	DFZ	MTX
12	M	DMJ	10	Heliotropo, debilidad, Gottron, hipertricosis, artralgia	No	8831	1396	Mido	NR	PDN	MTX
13	M	DMJ	10	Heliotropo, debilidad, mialgias, Gottron, vasculitis cutánea, hipertricosis, artralgia	No	230	364	Miopático	ANA ++ moteado	PDN	AZA
14	F	DMJ	12	Heliotropo, debilidad, mialgia, disfagia, fiebre, artralgia	No	8820	972	Miopático	ANA ++ moteado	PDN	MTX
15	F	DMJ	11	Heliotropo, debilidad, hipertricosis, artralgia, fotosensibilidad	No	20265	2309	NR	ANA ++ moteado difuso, anti DNA η+++, RNP +	HCN	CFM
16	M	DMJ	16	Heliotropo, debilidad, fotosensibilidad	No	1079	916	Miopático	Negativo	PDN	AZA+MTX
17	F	DMJ	15	Heliotropo, debilidad, Gottron, hipertricosis, disfagia	No	1657	452	Miopático	MPO +, PR3 +	PDN	NINGUNO
18	M	DMJ	12	Heliotropo, debilidad, mialgias, Gottron	No	163.6	361	Miopático	ANA ++ moteado	PDN	MTX
19	F	DMJ	5	Heliotropo, debilidad, Gottron, hipertricosis	Si	1845	349	Miopático	ANA +++ moteado	PDN	AZA
20	F	DMJ	9	Debilidad, Gottron, hipertricosis, artralgia	No	12241	201	Miopático	NR	PDN	MTX
21	M	DMJ	12	Heliotropo, Gottron, vasculitis cutánea, pérdida de peso, fotosensibilidad	No	79	398	Normal	ANA +	PDN	NINGUNO
22	F	DMJ	5	Heliotropo, debilidad, mialgias, Gottron, pérdida de peso, artralgia, fotosensibilidad	No	2433	588	Normal	ANA +++ moteado	PDN	NINGUNO
23	F	DMJ	9	Heliotropo, debilidad, mialgias, artralgias	No	117	205	Miopático	NR	PDN	MTX

Tabla 1. Características de los pacientes con Dermatomiositis Juvenil (continuación)

Sexo	Diagnóstico	Edad al diagnóstico (años)	Datos clínicos	Calcinosis	CPK (U/L)	DHL (U/L)	EMG	Anticuerpos	Tratamiento esteroideo	Tratamiento inmunosupresor	
24	F	DMJ	7	Heliotropo, debilidad, mialgias, vasculitis cutánea, pérdida de peso, disfagia, fiebre	No	349	677	Neuropático	ANA ++ moteado	PDN	MTX
25	F	DMJ	4	Heliotropo, debilidad, mialgias, Gottron, artralgia, fotosensibilidad	No	201	208	NR	NR	PDN	MTX
26	M	DMJ	3	Debilidad, vasculitis cutánea, hipertricosis, artralgia	No	362	338	Normal	NR	PDN	AZA
27	M	DMJ	14	Debilidad, Gottron, pérdida de peso, artralgia	No	29	256	Miopático	IgM ACLP +, aldolasa +	PDN	MTX
28	F	DMJ	6	Debilidad, mialgias, Gottron, artralgia	No	462	408	Miopático	ANA + moteado, ANCA +, RNP +, SCL70 +	PDN	MTX
29	F	DMJ	6	Heliotropo, debilidad, fiebre, artralgias, fotosensibilidad	No	1694	601	Miopático	NR	PDN	CFM+MTX
30	M	DMJ	9	Heliotropo, debilidad, Gottron, pérdida de peso, fiebre, artralgia	No	249	197	Miopático	ANA ++ moteado	PDN	AZA
31	M	DMJ	4	Debilidad, artralgia	No	19144	127	NR	NR	PDN	MMF
32	M	DMJ	16	Heliotropo, Gottron, vasculitis cutánea y artralgias	No	334	760	Miopático	ANA + moteado, IgG ACLP	PDN	MTX
33	M	DMJ	9	Heliotropo, debilidad, mialgias, Gottron, pérdida de peso, fotosensibilidad	No	18198	1313	Miopático	NR	PDN	MTX
34	F	DMJ	2	Heliotropo, debilidad, Gottron, fiebre	No	2711	1726	Miopático	ANA ++++ moteado, RNP +, anti Jo-1 +	PDN	MTX
35	F	DMJ	9	Heliotropo, hipertricosis, fiebre, fotosensibilidad	No	172	232	Normal	NR	PDN	MTX
36	M	DMJ	10	Heliotropo, mialgias, Gottron, artralgias	No	28943	3063	NR	ANA +++ moteado	PDN	AZA
37	F	DMJ	11	Heliotropo, debilidad, pérdida de peso, disfagia, fiebre, artralgia, fotosensibilidad	No	1672	660	Miopático	ANA ++ moteado	PDN	CLP+MTX

M: Masculino. F: Femenino. DMJ: Dermatomiositis Juvenil. LES: Lupus Eritematoso Sistémico. CPK: Creatinina fosfoquinasa. DHL: Deshidrogenasa láctica. NR: No realizado. ANA: Anticuerpos antinucleares. ACLP: Anticardiolipinas B2GP: Beta 2 glucoproteína. PDN: Prednisona. HCN: Hidrocortisona. DFZ: Deflazacort. MTX: Metotrexate. MMF: Micofenolato de mofetilo. CFM: Ciclofosfamida. CLP: Cidospolina. AZA: Azatiopina.

Tabla 2. Características de los pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva.

Sexo	Diagnóstico	Edad al diagnóstico (años)	Datos clínicos	Calciosis	CPK (UI/L)	DHL (UI/L)	Anticuerpos	Tratamiento esteroideo	Tratamiento inmunosupresor	
1	M	ESP	12	Raynaud, limitación en la movilidad de manos, esclerosis, úlceras digitales, disminución de la fuerza	Si	NR	134	ANA +	PDN	MMF
2	F	ESP + CREST	14	Raynaud, telangiectasias, hiperqueratosis, limitación de la movilidad de manos, artralgias, esclerosis, atrofia cutánea	Si	NR	NR	ANA ++++ moteado	PDN	CLP
3	F	ESP	8	Raynaud, telangiectasias, limitación en la masticación, esclerosis	No	99	NR	ANA ++ difuso	NINGUNO	MTX
4	M	ESP	11	Raynaud, telangiectasias, hiperqueratosis, esclerosis, atrofia cutánea	No	NR	NR	NR	PDN	MMF
5	F	ESP	10	Hiperqueratosis, esclerosis, atrofia cutánea	Si	NR	151	ANA + moteado	PDN	MTX

M: Masculino. F: Femenino. ESP: Esclerosis Sistémica Progresiva. CPK: Creatinin fosfoquinasa. DHL: Deshidrogenasa láctica. NR: No realizado. ANA: Anticuerpos antinucleares. PDN: Prednisona. MTX: Metotrexate. MMF: Micofenolato de mofetilo. CLP: Ciclosporina.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ciudad-Blanco C, Avilés-Izquierdo JA, Campos-Domínguez M, Suárez-Fernández R, Lázaro-Ochaita P.** Dermatomiositis: estudio y seguimiento de 20 pacientes. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(6):448-55.
2. **Mendez EP, Lipton R, Ramsy-Goldman R et al.** US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum* 2003;49:300-5.
3. **McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM.** The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) - clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1255-60.
4. **Peloro TM, Miller 3rd OF, Hahn TF et al.** Juvenile dermatomyositis: a retrospective review of a 30-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:25-34.
5. **Ghirardello A, Zamperio S, Tarricone E, Iccarino L, Goza L et al.** Cutting edge issues in polymyositis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2011;41:179-89.
6. **Nagaraju K, Lundberg IE.** Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology. 2011, *Rheum Dis Clin N Am* 2011;37(2):159-71.
7. **Zouagui A, Abourazzad S, Idrissi ML, Souilmi FZ, Chaouki S et al.** Actuality of juvenile dermatomyositis. *Joint Bone Spine* 2011;78:235-40.
8. **Callen JP.** Dermatomyositis. *Lancet* 2000;355:53-7.
9. **Mathiesen PR, Zak M, Herlin T, Nielsen SM.** Clinical features and outcome in a Danish cohort of juvenile dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:782-9.
10. **Sallum AM, Pivato FC, Doria-Filho U et al.** Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:68-74.

11. **Feldman BM, Rider LG, Reed AM et al.** Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201-12.
12. **Stringer, E y Feldman, BM.** Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:503-6.
13. **Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM.** Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2008;47:324-8.
14. **Vitello M, Abuchar A, Santana N, Dehesa L, Kerdel FA.** An update on the treatment of the cutaneous manifestation of systemic sclerosis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5(7):33-43.
15. **Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J et al.** EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):620-8.
16. **Sharma NL, Mahajan VK, Ranjan N et al.** Systemic sclerosis sine scleroderma and calcinosis cutis: report of a rare case. *Clin Rheumatol* 2010;29:215-9.
17. **Nitsche A.** Raynaud, úlceras digitales y calcinosis en esclerodermia. *Reumatol Clin* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.02.006>.
18. **Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T.** Mechanism of disease. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;9:1989-2003.
19. **Yamane K, Miyauchi T, Uzuka N, Yuhara T, Akama T.** Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992;19:1566-71.
20. **Wigley FM.** Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-8.
21. **Gutiérrez A, Wetter DA.** Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther* 2012;25:195-206.
22. **Vinen CS, Patel S, Bruckner FE.** Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:333-4.

23. **Torralba TP, Li-Yu J, Navarra ST.** Successful use of diltiazem in calcinosis caused by connective tissue disease, *J Clin Rheumatol* 1999;5:74-8.
24. **Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M.** Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1986;5(4):527-30.
25. **Taborn J, Bole GG, Thompson GR.** Colchicine suppression of local and systemic inflammation due to calcinosis universalis in chronic dermatomyositis. *Ann Intern Med* 1978;89(5 Pt 1):648-9.
26. **Gutiérrez-Hernández JA.** Descripción de la frecuencia de calcinosis en pacientes con dermatomiositis juvenil. Tesis, 2005. Facultad de Medicina, UNAM.
27. **González-Zamora A, Gómez-García JP.** Dermatomiositis juvenil, perfil clínico en niños mexicanos. Tesis, 1996. Facultad de Medicina, UNAM.
28. **Kishi T, Miyamae T, Hara R, Nakajima S, Imagawa T et al.** Clinical analysis of 50 children with juvenile dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2012 Apr 22. [Epub ahead of print]
29. **Berrón-Pérez RD,** Enfermedades autoinmunitarias en el niño. Editorial Alfíl. México 2007.