



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Reproducibilidad de un nuevo sistema automático (CAPILLARY.IO) en el análisis de imágenes capilaroscópicas

Reproducibility of a new automatic system (CAPILLARY.IO)
in the analysis of Nailfold Capillaroscopy images

Autor/es:

BAS ALCOLEA, PAULA

Director/es:

GRACIA TELLO, BORJA DEL CARMELO

Facultad de Medicina de Zaragoza

2019-2020

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La capilaroscopia periungueal es una técnica sencilla, barata y no invasiva que permite observar el daño microvascular, cobrando reciente importancia en el diagnóstico, monitorización y pronóstico de muchas enfermedades con microangiopatía. Sin embargo, la variabilidad en la interpretación de resultados ha condicionado el desarrollo de sistemas informáticos que permitan el análisis automático de las imágenes capilaroscópicas.

OBJETIVOS: comparar el grado de concordancia del sistema automático Capillary.io respecto a un gold estándar obtenido del acuerdo de 9 capilaroscopistas expertos y conocer el grado de concordancia inter-observador. Demostrar la validez del sistema para detectar capilares sin alteraciones, dilataciones, megacapilares, hemorragias, ramificaciones y tortuosidades.

MATERIAL Y MÉTODOS: se realizó un estudio transversal en el que 300 imágenes capilaroscópicas (1165 capilares) aleatorias y anónimas fueron analizadas por 9 observadores experimentados. Se calculó el grado de concordancia interobservador a partir de los 5 usuarios. Igualmente, el sistema realizó una valoración automática de las imágenes y se calculó su concordancia con el gold estándar (concordancia interobservador mayor a 5, 6, 7, 8 y 9 sucesivamente). También se analizó la validez del programa para cada variable mediante la sensibilidad y especificidad, los valores predictivos positivos y negativos y las razones de verosimilitud, así como su grado de concordancia mediante el estadístico kappa ponderado (IC 95%, $p < 0,05$). Para los cálculos estadísticos se utilizaron los programas SPSS 22.0 y EPIDAT 3.0.

RESULTADOS: el grado de concordancia interobservador resultó en un 76,5% para el acuerdo de 5 ó más observadores, descendiendo progresivamente hasta un 15,4% para los 9 observadores. Capillary.io obtuvo niveles de concordancia mayores, llegando un 97,7% para los 9 observadores. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la detección automatizada de todas las alteraciones morfológicas analizadas.

CONCLUSIONES: Capillary.io demostró un alto grado de concordancia con el gold estándar, más fuerte a mayor consenso entre los observadores. Fue capaz de detectar con gran sensibilidad y especificidad las hemorragias y megacapilares, alteraciones muy relevantes de las microangiopatías. Serán necesarios más estudios para analizar su funcionalidad para la detección de dilataciones, tortuosidades y ramificaciones, aunque los resultados han sido prometedores.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Nailfold Capillaroscopy is a simple, inexpensive and non-invasive technique that allows microvascular damage to be observed, gaining recent importance in the diagnosis, monitoring and prognosis of many diseases with microangiopathy. However, the variability in the results interpretation has led to the development of new computerized systems that allow the automatic analysis of capillaroscopic images.

OBJECTIVES: to compare the degree of agreement between the automatic system Capillary.io and a gold standard obtained from the agreement of 9 expert capillaroscopists and to know the degree of the interobserver reliability. To demonstrate the validity of the system to detect normal and enlarged capillaries, hemorrhages, megacapillaries, ramifications and tortuosities.

METHODS: a cross-sectional study was performed in which 300 random and anonymous nailfold capillaroscopic images (1165 capillaries) were analyzed by 9 experienced observers. The degree of interobserver agreement was calculated from the 5 users. Likewise, the system performed an automatic assessment of the images and their agreement with the gold standard was calculated (interobserver agreement greater than 5, 6, 7, 8 and 9 successively). The validity of the program for each variable was also analyzed using sensitivity and specificity, positive and negative predictive values, and likelihood ratios, as well as their degree of agreement using the weighted kappa statistic (95% CI, $p < 0.05$). The programs used for statistical calculations were SPSS 22.0 and EPIDAT 3.0.

RESULTS: the degree of interobserver agreement was 76.5% for the agreement of 5 or more observers, progressively decreasing to 15.4% for the 9 observers. Capillary.io obtained higher levels of agreement, reaching 97.7% for the 9 observers. Statistically significant results were obtained in the automated detection of all the morphological alterations analyzed.

CONCLUSIONS: Capillary.io demonstrated a high degree of agreement with the gold standard, stronger with greater consensus among observers. He was able to detect with great sensitivity and specificity hemorrhages and megacapillaries, very relevant alterations in microangiopathies. More studies will be necessary to analyze its functionality to detect dilatations, tortuosities and ramifications, although the results have been promising.

PALABRAS CLAVE: *Capilaroscopia, variabilidad interobservador, Reproducibilidad, sistema automático, Nailfold capillaroscopy, interobserver reliability, reproducibility, automatic system.*

INDICE

1- Introducción	4
1.1- Capilaroscopia	4
a) Breve historia de la capilaroscopia	5
b) Fisiología capilar	5
c) Técnica capilaroscópica básica	6
d) Realización de la técnica capilaroscópica	7
e) Análisis capilaroscópico	10
1.2- Justificación del trabajo	12
2- Objetivos	13
3- Material y métodos	14
3.1- Confidencialidad y anonimato	15
4- Resultados	16
4.1- Gold Estándar 5 observadores	16
4.2- Gold Estándar 6 observadores	18
4.3- Gold Estándar 7 observadores	20
4.4- Gold Estándar 8 observadores	21
4.5- Gold Estándar 9 observadores	23
5- Discusión	25
6- Conclusiones	29
7- Bibliografía	30
8- Anexos	35

1- INTRODUCCIÓN

1.1- CAPILAROSCOPIA

La capilaroscopia periungueal es una técnica clásica para el estudio de la microcirculación de fácil aprendizaje y ejecución, bajo coste y no invasiva. Tiene una alta sensibilidad y posee valor diagnóstico e incluso pronóstico en algunas indicaciones, como la esclerodermia y el fenómeno de Raynaud.

Su principal ventaja es su capacidad para detectar precozmente el daño microvascular que sucede en algunas enfermedades, permitiendo diferenciar el fenómeno de Raynaud primario del secundario¹. Este es el motivo por el que ha sido incluida como criterio clasificatorio adicional de esclerodermia (criterios ACR/EULAR 2013) y es de crucial importancia para la clasificación de los pacientes en el grupo de esclerodermia inicial ².

Numerosos estudios han corroborado la correlación del daño microvascular visible en la capilaroscopia con la presencia de marcadores bioquímicos de daño vascular, como el CD40L ³, el vascular endothelial growth factor (VEGF) ^{4,5}, la endostatina ⁵, etc., así como con las alteraciones objetivas del flujo medidas con diferentes métodos ^{6,7} (termografía, diversas técnicas de flujometría por láser, etc.).

Estos hallazgos han conllevado que la capilaroscopia haya ganado recientemente importancia tanto para el diagnóstico como para la monitorización e incluso el pronóstico de cada vez más enfermedades, siendo un instrumento muy útil en su valoración ⁸. Entre estas se incluyen la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico ⁹ y la dermatomiositis ¹⁰. De igual forma, su uso se está generalizando a otras enfermedades no autoinmunes donde la afectación microvascular juega un papel fundamental como la diabetes mellitus ¹¹⁻¹⁶, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ^{13,17} y el VIH¹⁸.

Sus limitaciones son su baja especificidad, la falta de criterios de normalidad uniformemente aceptados, la insuficiente visibilidad de los capilares en algunas etnias (personas de piel oscura), la dependencia de la experiencia y la interpretación de los observadores y la dificultad relativa para incorporar los análisis cuantitativos a la práctica clínica.

Estas dos últimas limitaciones han impulsado que se estén utilizando, con cada vez más frecuencia, avances tecnológicos e informáticos que permiten el procesamiento automatizado de las imágenes facilitando el análisis e interpretación de las mismas.

a) Breve historia de la capilaroscopia^{8,19}

Los comienzos de la capilaroscopia se remontan a Maurice Raynaud en el año 1862²⁰ con su descripción sobre un grupo de síntomas isquémicos que dieron lugar al fenómeno al que posteriormente dio su nombre. El interés por esta circulación superficial y sus anomalías en determinadas enfermedades hicieron que más tarde, en 1911, con el desarrollo de las técnicas microscópicas se pudieran observar los vasos sanguíneos en la piel de la base de la uña, tras humedecerla con glicerina u otro aceite transparente²¹.

Aquello sentó las bases para la ampliación del conocimiento sobre los capilares del pliegue ungueal y la técnica capilaroscópica, y permitió que en 1973 Hildegard Maricq realizase una clasificación de los distintos patrones capilaroscópicos que se pueden encontrar en las conectivopatías²², posteriormente revisada por el grupo italiano dirigido por Cutolo^{23 24}.

b) Fisiología capilar

El sistema circulatorio está constituido por arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas. La microcirculación está formada por los capilares, que constan de una rama arterial, un asa capilar y una rama venosa^{1,25}. Este patrón está generalizado en el cuerpo humano, excepto en los órganos en los cuales la microcirculación está formada por sinusoides (hígado, bazo y médula ósea). Además, la unidad microcirculatoria terminal dispone de algunos elementos que la convierten en un sistema funcionalmente complejo. Concretamente, estos elementos son las metaarteriolas o arteriolas terminales, los canales preferenciales, las anastomosis o shunts arteriovenosos y los esfínteres precapilares. Así, se establecen unas redes o plexos microcirculatorios con grandes posibilidades de regulación funcional local cuya principal misión es el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos circundantes, la retirada de CO₂ y productos de desecho, así como la regulación de la temperatura corporal (*figura 1.1*).

Del segmento distal de la metaarteriola surgen un promedio de diez capilares, la mitad de los cuales drenan en su propia vénula y el resto en vénulas de unidades microcirculatorias vecinas. Se configura así la red capilar.

Hay cuatro plexos venulares y dos arteriolares, a diferentes profundidades en la dermis; de esta forma, el plexo venoso visible en la capilaroscopia periungueal es el primer plexo venular, el más superficial. En la zona periungueal no se visualiza ninguna arteriola por su localización más profunda en la dermis.

Los capilares tienen una pared muy delgada, formada por el endotelio y, por tanto, transparente a la observación, por lo que lo visualizado corresponde realmente al flujo de sangre intracapilar. Este está constituido por glóbulos rojos que circulan “en fila”, que es lo que permite apreciar el diámetro capilar, que oscila entre 2 y 8 μm (el diámetro de un glóbulo rojo varía entre 5 y 7,5 μm). Se denomina rama aferente a la porción arterial del capilar, rama eferente a la porción venosa, y zona transicional o asa capilar a la zona de unión entre ambas (*figura 1.2*).

En el pliegue subungueal, las papilas dérmicas se sitúan sobre la matriz ungueal, aportando cada papila uno o varios (2-3) capilares, paralelos a la superficie epidérmica en la última fila capilar previa a la uña. En la mayoría de las otras localizaciones cutáneas, el capilar es perpendicular a la piel, por lo que solo es visible en forma de punto o coma, por estar visualizando la porción superior del asa capilar.

Las dimensiones medias capilares en un adulto sano se pueden apreciar en la *tabla 1.1*.

c) Técnica capilaroscópica básica

El capilaroscopio clínico clásico es básicamente un microscopio óptico binocular que permite la visión tridimensional (estereomicroscopio, *figura 1.3*) con capacidad para ofrecer aumentos de entre 20 y 200 veces, aunque el aumento medio más útil es el de 100x. Un aumento de 20-50x permite una visión panorámica del lecho capilar periungueal de todo el dedo, idóneo para comenzar la exploración. El de 100x ofrece una visión de un área concreta, y aumentos superiores (150-200x) permiten la exploración más detallada de pocos capilares.

Este microscopio puede ser complementado con videocámaras oculares, que permiten la obtención de vídeo y fotografías, o bien con dispositivos de fotografía digital. La iluminación se obtiene mediante epiluminiscencia con un dispositivo de luz fría por fibra óptica. El eje de iluminación debe formar 45° con respecto a la superficie del dedo.

Del mismo modo, hay equipos más complejos de videocapilaroscopia cada vez más utilizados que incluyen un software para el procesamiento, la medición y el almacenamiento de imágenes,

que permiten el análisis cuantitativo del lecho capilar y que incluyen la iluminación fría mediante leds en el mismo dispositivo. Ejemplos de estos equipos son el Videocap®, de DSMedica, el Mediscope® y el Capiscope®, de Optilia Instruments (*figuras 1.4*), el Dino-lite®, etc.

Estos equipos no suelen tener efecto zoom, como los estereomicroscopios, y requieren el cambio de lente para modificar el aumento, sin embargo, su uso está ampliamente extendido ya que ofrecen ventajas como su portabilidad, facilidad para manejo y enfoque automático respecto a los estereomicroscópicos clásicos.

d) Realización de la técnica capilaroscópica

A la hora de realizar la técnica capilaroscópica, es necesario asegurarse de que se cumplen unas condiciones necesarias para que su desarrollo sea óptimo ^{1,25,26}:

- Recomendar al paciente que no se realice la manicura al menos en los 15 días previos a la exploración (preferiblemente, treinta días), ya que este procedimiento induce microtraumatismos que alteran el patrón capilar transitoriamente.
- La habitación debe tener una temperatura cálida estable (se sugiere entre 20 y 24 °C), y es conveniente que el paciente permanezca a dicha temperatura durante los 15 minutos previos a la exploración. Estas recomendaciones son de especial interés en los casos de fenómeno de Raynaud.
- Se recomienda no fumar ni tomar café al menos en la hora previa a la exploración (preferiblemente, 4-6 horas), ya que estas sustancias inducen vasoconstricción.
- Si la epidermis es gruesa y está muy queratinizada, puede realizarse previamente a la capilaroscopia una abrasión mecánica pegando y despegando celofán en el lecho ungueal.
- Los dedos con un traumatismo local reciente no deben ser analizados.
- Por razones de higiene, las manos de los pacientes deben estar limpias antes de colocarlas en el capilaroscopio.
- Evitar aplicar una presión excesiva que puede reducir o anular el flujo capilar.

El sujeto se situará sentado, con la mano a la altura del corazón aproximadamente, y frente al capilaroscopio. El paciente apoyará la palma de la mano sobre la superficie de observación y

mantendrá la posición con los mínimos movimientos posibles. El eje vertical del objetivo debe ser perpendicular a la superficie que se va a examinar.

Inmediatamente antes de la observación, debe aplicarse una gota de aceite (de cedro, de parafina, de inmersión) para aumentar la visibilidad de la epidermis, ya que mejora la penetrabilidad del haz luminoso al evitar la interferencia de aire entre la lente y la piel. Una escasa cantidad de aceite impedirá visualizar correctamente los capilares, mientras que un exceso causará reflejos luminosos molestos que interferirán en la imagen.

Se debe hacer una revisión sistematizada de los dedos segundo, tercero, cuarto y quinto de cada mano (*figura 1.5*)^{1,25}. La observación de los pulgares, aunque conveniente, está limitada por dificultades anatómicas obvias para posicionar el dedo en los capilaroscopios clásicos tipo microscopio, pero es fácil con los nuevos modelos. No se incluye en la técnica estándar. Se iniciará la exploración en cada dedo con el mínimo aumento (50x) para obtener una visión panorámica general de la arquitectura capilar, y después se irá aumentando hasta llegar al menos a 200x y se aprecien los detalles morfológicos de capilares concretos. Cabe destacar que la mejor visibilidad capilar suele obtenerse en los dedos cuarto y quinto de la mano no dominante.

Lo que hay que observar en cada dedo es lo siguiente:

- La morfología capilar.
- La densidad capilar.
- El flujo capilar.
- El plexo venoso subpapilar.
- El área pericapilar.

Morfología capilar

- Dilatación capilar: Se entiende por dilatación cuando el capilar es de 4 a 10 veces el tamaño normal, o cuando el diámetro capilar es mayor de 20 μm . En cambio, se habla de megacapilar cuando el capilar es diez veces mayor al tamaño normal o cuando el diámetro es mayor de 50 μm . Los megacapilares son normalmente cortos y con morfología en herradura, aunque las formas pueden ser muy variables.
- Tortuosidades: Son deformidades del asa capilar con ramas curvas que no pierden el eje central. Con diferentes morfologías, desde tortuosidades simples (un cruzamiento), en S o en ocho (dos cruzamientos), hasta formas más complejas similares a una clave de

sol o una llave de violín, un sacacorchos o un tirabuzón, e incluso ovillos capilares. Una proporción de más del 20 % de los capilares puede ser patológica.

- Ramificaciones: Se trata de capilares de cuyo eje central surgen ramas laterales (las ramificaciones representan casos de neoangiogénesis). Pueden dar lugar a diferentes morfologías, desde ramificaciones simples hasta formas complejas con aspecto arborescente en forma de ramo, cactus, almena, trébol, asta de ciervo o helecho.

Densidad capilar

Se considera una densidad capilar normal cuando el número de capilares es mayor a 9 por milímetro lineal. Se considera “área avascular” a aquella superficie de más de 500 µm en la que no se encuentran capilares o una zona con pérdida de dos capilares continuos.

Flujo capilar

No todos los capilares se pueden visualizar simultáneamente, ya que, mientras unos se llenan de sangre, otros se vacían y desaparecen. Esta dinámica normal de llenado-vaciado se denomina vasomotricidad o vasolabilidad, y su incremento se aprecia en determinadas patologías, como el lupus eritematoso sistémico y el fenómeno de Raynaud primario. Está disminuida cuando hay estasis venosa, como en la acrocianosis y en la insuficiencia cardíaca derecha.

También se puede valorar subjetivamente la velocidad del flujo. Pueden distinguirse el flujo continuo normal, el intermitente (llenado intermitente del capilar) y el flujo lento e incluso muy lento (flujo granular).

Plexo venoso capilar

El plexo venoso muy visible se asocia a determinadas situaciones que cursan con atrofia cutánea, estasis venosa o microangiopatía con regeneración capilar. En este último caso, los capilares morfológicamente anómalos drenan a vénulas visibles, de distribución irregular y tortuosas.

Área pericapilar

- Edema pericapilar: puede apreciarse un halo claro alrededor de la papila dérmica que la moldea y la hace muy visible.
- Hemorragias capilares: representan depósitos de hemosiderina por la extravasación sanguínea a partir del asa capilar, afectan a la última fila capilar y su aspecto es el de

una o varias semilunas que se inician en el asa capilar y se van alejando distalmente del vértice del capilar, conforme pasan las semanas. Su coloración también varía en función del tiempo de evolución de la hemorragia, desde el rojo inicial hasta el granate y luego el marrón, al tiempo que va palideciendo hasta desaparecer. Pueden estar visibles hasta seis semanas desde el momento de producción.

- Gotas de sudor: Se aprecian como burbujas rodeadas de aceite, que surgen del extremo distal de las glándulas sudoríparas.

e) Análisis capilaroscópico

Se han descrito diferentes métodos para cuantificar los hallazgos capilaroscópicos ²⁷⁻³⁵. Las mediciones obtenidas se han correlacionado con el pronóstico de la esclerodermia y con marcadores séricos de daño vascular ⁴. También se han desarrollado índices que, partiendo de estas mediciones, son capaces de predecir el riesgo de desarrollar úlceras digitales, como el Capillaroscopic Skin Ulcers Risk Index (CSURI) ³⁰⁻³² o el riesgo de transición de un fenómeno de Raynaud primario a uno secundario a conectivopatías como el Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination (PRINCE) ³⁴.

En la actualidad, la mayoría de los especialistas que realizan capilaroscopias así como la bibliografía científica publicada se centra en la interpretación de las imágenes mediante el uso de dos tipos de escalas:

- Escala semicuantitativa: se asigna un número comprendido entre el 0 y el 3 en cada uno de los dedos analizados para cada uno de los parámetros valorados y se realiza una media entre los 8 dedos analizados. Ayudan a describir mejor la situación del paciente y a realizar comparaciones evolutivas ^{26,27,36,37}.
- Escala cuantitativa: más sencilla de realizar, consiste en la suma del número de cada uno de los hallazgos analizados en 1 mm y el cálculo de la media para el total de dedos analizados. Permite de forma más “fidedigna” describir el porcentaje de capilares afectados.

Estas escalas, aunque ampliamente utilizadas, presentan como principales limitaciones la interpretación únicamente de 1 mm de capilar, lo que excluye la mayor parte de los campos analizados. De igual forma, la no utilización de herramientas que permitan medir de una forma

objetiva el tamaño capilar conlleva sesgos en la interpretación de los capilares analizados y una gran variabilidad interobservador.

Por todo lo anteriormente expuesto, se han desarrollado diversas soluciones de software de apoyo para el análisis morfológico capilaroscópico, habitualmente comercializadas con capilaroscopios específicos (Videocap, CapiScope, Optilia Instruments, etc.) que permiten realizar mediciones, archivar imágenes, editar informes e incluso las últimas versiones van incorporando cálculos automatizados de los índices de riesgo de úlceras digitales ³².

Se están desarrollando sistemas computadorizados automatizados de análisis capilaroscópico con el objetivo de facilitar el análisis morfológico y cuantitativo. Las mediciones automáticas son un 80 % más rápidas que las manuales y son representativas, permiten clasificar al paciente de forma correcta y favorecen los estudios comparativos, longitudinales y multicéntricos ³⁸⁻⁴⁰.

El Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de España (GEAS) recientemente ha apoyado el proyecto Capillary.io®. Este sistema, a través de una sencilla página web, procesa de forma automatizada las imágenes solicitadas mediante el uso de inteligencia artificial. Para su valoración, se sirve de la medición automática capilar, lo que permite eliminar el sesgo del tamaño, así como la interpretación de la imagen en conjunto, eliminando de esta forma el sesgo de interpretación de únicamente 1 mm en cada uno de los campos analizados.

A través de este trabajo, se intenta la validación de un sistema automático como técnica de análisis de imágenes capilaroscópicas, de forma que se consiga una evaluación más rápida, objetiva y reproducible que las actuales interpretaciones por humanos.

1.2- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La capilaroscopia está adquiriendo una reciente relevancia en el estudio de las enfermedades que cursan con microangiopatía, puesto que se trata de una herramienta valiosa para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Sin embargo, todavía presenta dificultades a la hora de instaurarse en la práctica clínica habitual de muchas consultas. La falta de estandarización en las definiciones, la necesidad de simplificar el análisis de las imágenes y la variabilidad en las interpretaciones que supone son las razones de que la capilaroscopia no haya alcanzado todavía todo su potencial. Por otro lado, el tiempo que requiere el proceso de análisis e interpretación de las imágenes implica una dificultad añadida a la incorporación de la capilaroscopia como herramienta clínica habitual.

Este trabajo pretende la validación de un nuevo sistema automático que facilite la utilización de la capilaroscopia y la convierta en una herramienta más accesible, permitiendo incorporar a las consultas un conjunto de datos que añadirá nueva información al resto de armas diagnósticas y pronósticas de las que ya disponemos para la valoración de microangiopatías.

Con la validación de Capillary.io como sistema para la interpretación de imágenes capilaroscópicas se espera obtener una nueva herramienta que permita resultados más objetivos de forma más rápida, siendo más accesible y reproducible en el ámbito clínico. A su vez, la eliminación de la subjetividad, propia de la interpretación humana, hará posible el avance científico, abriendo camino a nuevas investigaciones y facilitando la comparación y análisis de resultados más reproducibles.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo principal

- Comparar el grado de concordancia del sistema de interpretación de imágenes Capillary.io respecto a un gold estándar, establecido como el nivel de concordancia entre 9 capilaroscopistas formados con amplia experiencia.

2.2- Objetivos secundarios

- Conocer el grado de concordancia interobservador en un grupo de 9 capilaroscopistas expertos.
- Demostrar la validez de Capillary.io como prueba de detección de capilares normales, alteraciones morfológicas, tanto cuantitativas (dilataciones y megacapilares) como cualitativas (microhemorragias, capilares ramificados y tortuosos), mediante el cálculo de los parámetros de validez interna (sensibilidad y especificidad, razón de verosimilitud positiva y negativa) y el cálculo de los valores predictivos positivos y negativos.
- Análisis de la concordancia del sistema con los profesionales en la detección de las alteraciones morfológicas.

3- MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal en el que se analizaron 300 imágenes seleccionadas de forma aleatoria a pacientes a los que se les realizó una capilaroscopia de forma rutinaria en la práctica clínica. El conjunto de imágenes incluyó un total de 1165 capilares con todo tipo de alteraciones morfológicas valorables en una exploración rutinaria.

Las imágenes fueron enviadas de forma anonimizada y aleatorizada a 9 observadores con experiencia demostrada mediante la acreditación por el Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de España (GEAS) de más de 500 capilaroscopias y pertenecientes al grupo de capilaroscopistas expertos de dicho grupo.

Los observadores seleccionados pertenecían a centros hospitalarios públicos de Valencia (Hospital La Fe), Madrid (Hospital 12 de octubre y La Paz), Barcelona (Hospital Vall d'Hebron y Clinic), Zaragoza (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Hospital Miguel Servet), Granada (Hospital Virgen de las Nieves) y Navarra (Hospital Universitario).

Se pidió a cada observador que analizará cada uno de los capilares incluidos en cada una de las imágenes a través del soporte web capillary.io®. De igual forma, se solicitó un conteo manual del número de capilares y las alteraciones morfológicas visualizadas: capilares dilatados, hemorragias, megacapilares, capilares ramificados y capilares tortuosos. Se permitió la combinación de tortuosidades-dilatadas y ramificaciones-dilatadas.

Mediante el uso del soporte web capillary.io® se permitió a cada usuario la medición manual de cada capilar si así lo consideraba indicado. No se permitió la comunicación entre observadores ni tampoco la validación automatizada de las imágenes.

Del mismo modo, se generó una valoración automatizada de las imágenes mediante el procesamiento de datos a través de inteligencia artificial incluido en capillary.io®, simulado a través de validación de 12.000 imágenes previas (ninguna de ellas incluidas en el estudio actual).

De forma inicial se analizó el grado de concordancia interobservador a partir de los 5 usuarios. Una vez obtenidos estos datos, se analizó el grado de concordancia con la validación automática realizada por capillary.io® utilizando como gold estándar la concordancia interobservador mayor a 5, 6, 7, 8 y 9 sucesivamente.

Posteriormente, se analizó la validez interna del sistema automatizado mediante el cálculo de la sensibilidad y especificidad para cada variable comparada con los diferentes gold estándar así

como el grado de concordancia mediante el estadístico kappa ponderado con un intervalo de confianza del 95%.

Finalmente, se analizaron los valores predictivos positivos y negativos así como las razones de verosimilitud positiva y negativa para cada uno de los cortes establecidos previamente.

El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$ y los programas estadísticos empleados fueron Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.0 con licencia de la Universidad de Zaragoza y el análisis epidemiológico de datos de la Xunta de Galicia (EPIDAT) 3.0.

3.1- Confidencialidad y anonimato

El estudio siguió las directrices fundamentales de la Declaración Internacional de Helsinki y previo a su implantación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), con el número de Acta 22/2016. Todos los pacientes y familiares fueron informados de las características y objetivos. Previo a su inclusión, firmaron los documentos de consentimiento informado.

Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS). De esta manera se garantizó la más absoluta anonimidad de los pacientes, así como también que los datos no fueran utilizados para otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente. De igual manera, el proyecto se diseñó siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Durante todo el estudio, tanto en el soporte web como en la base utilizada para el posterior análisis, no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número codificado de la imagen como dato que, en caso necesario, permitiese una nueva revisión.

4. RESULTADOS

4.1- GOLD ESTÁNDAR 5 OBSERVADORES

De forma general fueron valorados por más de 5 observadores 1041 capilares con un grado de concordancia interobservador del 76,5%. El sistema obtuvo una concordancia del 78,48% (817 capilares).

Cuando se utilizó como gold estándar el grado de acuerdo mínimos mayor o igual a 5 observadores, de los 1041 capilares informados, 349 se informaron como **capilares sin alteraciones**, siendo este porcentaje un 33,5% del total de capilares incluidos. De este número, el sistema presentó una concordancia en 314 capilares, lo que se expresó en sensibilidad del 89,97% (IC 86,68-93,27). La especificidad calculada fue del 81,65% (IC 78,69-84,60). El VPP resultó un 71,2% (IC 66,86-75,54) y el VPN fue de 94,17% (IC 92,21-96,13). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 4,9 (IC 4,17-5,76) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,12 (IC 0,09-0,17). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,6723 (IC 0,6268-0,7177) con significación estadística ($p < 0,01$).

Se identificaron 478 capilares como **dilataciones** de los 1041 analizados, lo que correspondió a un 45,92% del total. El sistema presentó una concordancia con 319 lo que representó una sensibilidad del 66,74% (IC 62,41-71,06). La especificidad fue del 90,64% (IC 88,48-93,40). El VPP resultó un 86,22% (IC 82,57-89,86) y el VPN fue de 76,30% (IC 73,01-79,60). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 7,37 (IC 5,63-9,64) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,37 (IC 0,32-0,42). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,5868 (IC 0,5381-0,6355) con significación estadística ($p < 0,01$).

Se establecieron un total de 76 **hemorragias** de las cuales fueron informadas por el sistema 71, lo que representó una sensibilidad del 93,42% (IC 87,19-99,65). La especificidad fue del 99,79% (IC 99,45-100). El VPP fue del 97,26% (IC 92,83-100). El VPN resultó un 99,48% (IC 98,98-99,99). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 450,76 (IC 112,75-1802,05) y la razón de verosimilitud negativa fue de 0,07 (IC 0,03-0,15). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,9494 (IC 0,9121-0,9867) con significación estadística ($p < 0,01$).

Fueron reconocidos 107 capilares con diámetro y morfología compatible con **megacapilar**, lo que correspondió a un 10,28% del total. El sistema informó de igual forma 96, lo que representó una sensibilidad del 89,72% (IC 83,5-95,94). La especificidad fue del 96,25% (IC 94,98-97,52). El

VPP resultó un 73,28% (IC 65,32-81,24) y el VPN fue de 98,79% (IC 98,03-99,56). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 23,94 (IC 17,19-33,35) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,11 (IC 0,06-0,19). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,7821 (IC 0,7216-0,8426) con significación estadística ($p < 0,01$).

Se identificaron como **ramificaciones** 4 capilares, lo que correspondió a un 0,38% del total analizado. El sistema informó de igual forma las 4, lo que representó una sensibilidad del 100% (IC 87,50-100,00). La especificidad fue del 99,52% (IC 99,05-99,99). El VPP resultó un 44,44% (IC 6,43-82,46) y el VPN fue de 100,00% (IC 99,95-100,00). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 207,40 (IC 86,51-497,23) y la razón de verosimilitud negativa no pudo ser calculada por el número tan reducido de hallazgos. Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,6133 (IC 0,3015-0,9251) con significación estadística ($p < 0,01$).

Finalmente, fueron identificadas como **tortuosidades** 27 capilares, lo que correspondió a un 2,59% del total. El sistema informó de igual forma 13, lo que representó una sensibilidad del 48,15% (IC 27,45-68,85). La especificidad fue del 98,42% (IC 97,61-99,24). El VPP resultó un 44,83% (IC 25,00-64,65) y el VPN fue de 98,62% (IC 97,85-99,39). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 30,51 (IC 16,35-56,96) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,53 (IC 0,37-0,76). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,4495 (IC 0,2847-0,6143) con significación estadística ($p < 0,01$).

	CAPILLARY.IO								
CONSENSO X5 OBSERVADORES		CAPILARES NORMALES	DILATACIONES	HEMORRAGIAS	MEGACAPILARES	RAMIFICACIONES	TORTUOSIDADES	PERDIDAS	TOTAL
	CAPILARES NORMALES	314	115	0	0	0	7	5	441
	DILATACIONES	28	319	2	11	0	6	4	370
	HEMORRAGIAS	0	1	71	0	0	0	1	73
	MEGACAPILARES	0	31	3	96	0	0	1	131
	RAMIFICACIONES	1	2	0	0	4	1	1	9
	TORTUOSIDADES	6	10	0	0	0	13	0	29
	TOTAL	349	478	76	107	4	27	12	1053

Tabla 4.1. Tabla de contingencia para el gold estándar de 5 ó más observadores.

4.2- GOLD ESTÁNDAR 6 OBSERVADORES

De forma general fueron valorados por más de 6 observadores 745 capilares con un grado de concordancia del 55,5%. El sistema obtuvo una concordancia de un 82,95% (618 capilares).

Cuando se utilizó como gold estándar el grado de acuerdo mínimos mayor o igual a 6 observadores, 282 se informaron como **capilares sin alteraciones**, siendo este porcentaje un 37,85% del total de capilares incluidos. De este número, el sistema presentó una concordancia en 268 capilares, lo que representa una sensibilidad del 95,04% (IC 92,32-97,75). La especificidad fue del 82,94% (IC 79,40-86,47). El VPP resultó un 77,23% (IC 72,68-81,79) y el VPN fue de 96,48% (IC 94,55-98,42). La razón de verosimilitud positiva fue calculada en 5,57 (IC 4,55-6,82) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,06 (IC 0,04-0,10). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,7461 (IC 0,6986-0,7936) con significación estadística ($p < 0,01$).

Se identificaron 282 capilares como **dilataciones** de los 745 analizados, lo que correspondió a un 37,85% del total. El sistema presentó una concordancia con 182 lo que representó una sensibilidad del 64,54% (IC 58,78-70,30). La especificidad fue del 95,68% (IC 93,72-97,64). El VPP resultó un 90,10% (IC 85,73-94,47) y el VPN fue de 81,58% (IC 78,23-84,94). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 14,94 (IC 9,65-23,14) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,37 (IC 0,32-0,43). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,6375 (IC 0,58-0,69) con significación estadística ($p < 0,01$).

Se identificaron un total de 72 **hemorragias** de las cuales fueron identificadas por el sistema 70 lo que conllevó una sensibilidad del 97,22% (IC 92,73-100). La especificidad fue del 99,70% (IC 99,22-100). El VPP resultó un 97,22% (IC 92,73-100) y el VPN fue de 99,70% (IC 99,22-100). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 327,15 (IC 81,94-1306,12) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,03 (IC 0,01-0,11). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,9693 (IC 0,93-0,99) con significación estadística ($p < 0,01$).

Fueron reconocidos 93 capilares con diámetro y morfología compatible con **megacapilar**, lo que correspondió a un 12,48% del total de capilares analizados. El sistema informó con el mismo diagnóstico 88, lo que representó una sensibilidad del 94,62% (IC 89,50-99,75). La especificidad fue del 96,17% (IC 94,62-97,72). El VPP resultó un 77,88% (IC 69,78-85,97) y el VPN fue de 99,21% (IC 98,44-99,98). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 24,68 (IC 16,75-36,36) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,06 (0,02-0,13). Al analizar el nivel de

concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,8313 (IC 0,77-0,89) con significación estadística ($p<0,01$).

Se identificaron como **ramificaciones** 4 capilares, lo que correspondió a un 0,54% del total analizado. El sistema informó de igual forma las 4, lo que representó una sensibilidad del 100% (IC 87,50-100,00). La especificidad fue del 99,46% (IC 98,87-100,00). El VPP resultó un 50,00% (IC 9,10-90,90) y el VPN fue de 100,00% (IC 99,93-100,00). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 185,25 (IC 69,71-492,28) y la razón de verosimilitud negativa no pudo ser calculada por el número tan reducido de hallazgos. Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,66 (IC 0,3552-0,9733) con significación estadística ($p<0,01$).

Fueron reconocidos 12 capilares con diámetro y morfología compatible con **tortuosidad**, lo que correspondió a un 1,61% del total de capilares analizados. El sistema informó con el mismo diagnóstico 6, lo que representó una sensibilidad del 50% (IC 17,54-82,46). La especificidad fue del 98,91% (IC 98,09-99,73). El VPP resultó un 42,86% (IC 13,36-72,35) y el VPN fue de 99,18% (IC 98,46-99,90). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 45,81 (IC 18,78-111,75) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,51 (IC 0,29-0,89). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,4520 (IC 0,21-0,69) con significación estadística ($p<0,01$).

	CAPILLARY.IO								
		CAPILARES NORMALES	DILATACIONES	HEMORRAGIAS	MEGACAPILARES	RAMIFICACIONES	TORTUOSIDADES	PERDIDAS	TOTAL
CONSENSO X6 OBSERVADORES	CAPILARES NORMALES	268	71	0	0	0	3	5	347
	DILATACIONES	9	182	1	5	0	2	3	202
	HEMORRAGIAS	0	1	70	0	0	0	1	72
	MEGACAPILARES	0	23	1	88	0	0	1	113
	RAMIFICACIONES	1	1	0	0	4	1	1	8
	TORTUOSIDADES	4	4	0	0	0	6	0	14
	PERDIDAS	0	0	0	0	0	0	297	297
	TOTAL	282	282	72	93	4	12	308	1053

Tabla 4.2. Tabla de contingencia para el gold estándar de 6 ó más observadores.

4.3- GOLD ESTÁNDAR 7 OBSERVADORES

De forma general fueron valorados por más de 7 observadores 518 capilares con un grado de concordancia interobservador del 40,7%. El sistema obtuvo un grado de concordancia de un 86,3% (447 capilares).

Se informaron como **capilares sin alteraciones** 229, siendo este porcentaje un 44,21% del total de capilares incluidos. De este número, el sistema presentó una concordancia en 225 capilares, no reconociendo únicamente 4 capilares, lo que representa una sensibilidad del 98,25% (IC 96,34-100,00). La especificidad fue del 82,01% (IC 77,41-86,61). El VPP resultó un 81,23% (IC 76,45-86,01) y el VPN fue de 98,34% (IC 96,52-100,00). La razón de verosimilitud positiva fue calculada en 5,46 (IC 4,27-6,99) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,02 (IC 0,01-0,06). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,79 (IC 0,73-0,84) con significación estadística ($p<0,01$).

Se identificaron 134 capilares como **dilataciones**, lo que correspondió a un 25,87% del total. El sistema presentó una concordancia con 71 lo que representó una sensibilidad del 52,99% (IC 44,16-61,81). La especificidad fue del 97,92% (IC 96,36-99,48). El VPP resultó un 89,87% (IC 82,59-97,16) y el VPN fue de 85,65% (IC 82,26-89,04). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 25,43 (IC 12,58-51,42) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,48 (IC 0,40-0,58). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,59 (IC 0,50-0,67) con significación estadística ($p<0,01$).

Se identificaron un total de 70 **hemorragias** de las cuales fueron todas identificadas por el sistema con una sensibilidad del 100,00% (IC 99,29-100,00). La especificidad fue del 99,50% (IC 98,82-100,00). El VPP resultó un 97,22% (IC 92,73-100) y el VPN fue de 100% (IC 99,89-100). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 224,00 (IC 56,20-892,88) y la razón de verosimilitud negativa no se pudo calcular. Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,9837 (IC 0,96-1,00) con significación estadística ($p<0,01$).

Fueron reconocidos 81 capilares con diámetro y morfología compatible con **megacapilar**, lo que correspondió a un 15,64% del total de capilares analizados. El sistema informó con el mismo diagnóstico 78, lo que representó una sensibilidad del 96,30% (IC 91,57-100,00). La especificidad fue del 96,57% (IC 94,75-98,39). El VPP resultó un 83,87% (IC 75,86-91,88) y el VPN fue de 99,29% (IC 98,38-100,00). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 28,05 (IC 17,03-46,21) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,04 (0,01-0,12). Al analizar el nivel de

concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,8758 (IC 0,8197-0,9319) con significación estadística ($p < 0,01$).

Se identificaron como **ramificaciones** únicamente 2 capilares y un único capilar como **tortuosidad**, que el sistema reconoció en su totalidad. Sin embargo, dado el número de capilares incluidos se desestimó la realización de análisis sobre estos hallazgos.

	CAPILLARY.IO								
		CAPILARES NORMALES	DILATACIONES	HEMORRAGIAS	MEGACAPILARES	RAMIFICACIONES	TORTUOSIDADES	PERDIDAS	TOTAL
CONSENSO X7 OBSERVADORES	CAPILARES NORMALES	225	47	0	0	0	0	5	277
	DILATACIONES	3	71	0	3	0	1	1	79
	HEMORRAGIAS	0	1	70	0	0	0	1	72
	MEGACAPILARES	0	14	0	78	0	0	1	93
	RAMIFICACIONES	0	0	0	0	2	0	0	2
	TORTUOSIDADES	1	1	0	0	0	1	0	3
	PERDIDAS	0	0	0	0	0	0	527	527
	TOTAL	229	134	70	81	2	2	535	1053

Tabla 4.3. **Tabla de contingencia para el gold estándar de 7 ó más observadores.**

4.4- GOLD ESTÁNDAR 8 OBSERVADORES

De forma general fueron valorados por más de 8 observadores 342 capilares con un grado de concordancia del 28,5%. El sistema obtuvo una concordancia de un 92,4% (316 capilares).

Se informaron como **capilares sin alteraciones** 157, siendo este porcentaje un 45,91% del total de capilares incluidos. De este número, el sistema reconoció la totalidad de ellos, con una sensibilidad del 100% (IC 99,68-100,00). La especificidad fue del 89,73% (IC 85,09-94,37). El VPP resultó un 89,20% (IC 84,34-94,07) y el VPN fue de 100% (IC 99,70-100,00). La razón de verosimilitud positiva fue calculada en 9,74 (IC 6,36-14,91). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,8892 (IC 0,84-0,94) con significación estadística ($p < 0,01$).

Se identificaron 43 capilares como **dilataciones**, lo que correspondió a un 12,57% del total. El sistema presentó una concordancia con 19 lo que representó una sensibilidad del 44,19% (IC 28,18-60,19). La especificidad fue del 99,00% (IC 97,70-100,00). El VPP resultó un 86,36% (IC 69,75-100,00) y el VPN fue de 92,50% (IC 89,46-95,54). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 44,04 (IC 13,60-142,60) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,56 (IC 0,43-0,74). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,5460 (IC 0,39-0,69) con significación estadística ($p<0,01$).

Se identificaron un total de 69 **hemorragias** de las cuales fueron todas identificadas por el sistema con una sensibilidad del 100,00% (IC 99,28-100,00). La especificidad fue del 99,63% (IC 98,73-100,00). El VPP resultó un 98,57% (IC 95,08-100,00) y el VPN fue de 100% (IC 99,82-100). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 273,00 (IC 38,59-1931,1). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,9910 (IC 0,9733-1,00) con significación estadística ($p<0,01$).

Fueron reconocidos 73 capilares con diámetro y morfología compatible con **megacapilar**, lo que correspondió a un 21,35% del total de capilares analizados. El sistema informó con el mismo diagnóstico 71, lo que representó una sensibilidad del 97,26% (IC 92,83-100,00). La especificidad fue del 96,65% (IC 94,32-98,99). El VPP resultó un 88,75% (IC 81,20-96,30) y el VPN fue de 99,24% (IC 97,99-100,00). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 29,07 (IC 15,28-55,32) y la razón de verosimilitud negativa fue 0,03 (0,01-0,11). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,9074 (IC 0,8538-0,9611) con significación estadística ($p<0,01$).

	CAPILLARY.IO						
		CAPILARES NORMALES	DILATACIONES	HEMORRAGIAS	MEGACAPILARES	PERDIDAS	TOTAL
CONSENSO X8 OBSERVADORES	CAPILARES NORMALES	157	16	0	0	3	176
	DILATACIONES	0	19	0	2	1	22
	HEMORRAGIAS	0	0	69	0	1	70
	MEGACAPILARES	0	8	0	71	1	80
	PERDIDAS	0	0	0	0	705	705
	TOTAL	157	43	69	73	711	1053

Tabla 4.4. **Tabla de contingencia para el gold estándar de 8 ó más observadores.**

4.5- GOLD ESTÁNDAR 9 OBSERVADORES

De forma general fueron valorados por la totalidad de observadores 175 capilares con un grado de concordancia interobservador del 15,4%. El sistema obtuvo una concordancia de un 97,7% (171 capilares).

Se informaron como **capilares sin alteraciones** 58, siendo este porcentaje un 33,14% del total de capilares incluidos. De este número, el sistema reconoció la totalidad de ellos, con una sensibilidad del 100% (IC 99,14-100,00). La especificidad fue del 97,44% (IC 94,14-100,00). El VPP resultó un 95,08% (IC 88,84-100,00) y el VPN fue de 100% (IC 99,56-100,00). La razón de verosimilitud positiva fue calculada en 39,00 (IC 12,76-119,17). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,9618 (IC 0,919-1,00) con significación estadística ($p<0,01$).

Se identificaron un total de 65 **hemorragias** de las cuales fueron todas identificadas por el sistema con una sensibilidad del 100,00% (IC 99,23-100,00). La especificidad fue del 99,09% (IC 96,86-100,00). El VPP resultó un 98,48% (IC 94,78-100,00) y el VPN fue de 100% (IC 99,54-100,00). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 110,00 (IC 15,63-773,96). Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,9878 (IC 0,96-1,00) con significación estadística ($p<0,01$).

Fueron reconocidos 48 capilares con diámetro y morfología compatible con **megacapilar**, lo que correspondió a un 27,42% del total de capilares analizados. El sistema informó con el mismo diagnóstico la totalidad de ellos, lo que representó una sensibilidad del 100,00% (IC 98,96-100,00). La especificidad fue del 97,64% (IC 94,60-100,00). El VPP resultó un 94,12% (IC 86,68-100,00) y el VPN fue de 100,00% (IC 99,60-100,00). La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 42,33 (IC 13,84-129,50) y la razón de verosimilitud negativa no pudo calcularse. Al analizar el nivel de concordancia mediante kappa se objetivó un valor de 0,9578 (IC 0,91-1,00) con significación estadística ($p<0,01$).

En el resto de hallazgos morfológicos analizados el número tan bajo de capilares informados no permitió su análisis completo.

	CAPILLARY.IO						
CONSENSO X9 OBSERVADORES		CAPILARES NORMALES	DILATACIONES	HEMORRAGIAS	MEGACAPILARES	PERDIDAS	TOTAL
	CAPILARES NORMALES	58	1	0	0	2	61
	DILATACIONES	0	1	0	0	1	2
	HEMORRAGIAS	0	0	65	0	1	66
	MEGACAPILARES	0	2	0	48	1	51
	PERDIDAS	0	0	0	0	873	873
	TOTAL	58	4	65	48	878	1053

Tabla 4.5. **Tabla de contingencia para el gold estándar de 9 ó más observadores.**

El resumen de los resultados se encuentra en las tablas del anexo (*tablas 4.6 - 4.11*).

5- DISCUSIÓN

El sistema de análisis automático Capillary.io se trata de un avance novedoso dentro del campo de la capilaroscopia, capaz de detectar de forma completamente automática parámetros cuantitativos como el tamaño capilar y parámetros cualitativos, como son la presencia de capilares normales y las distintas alteraciones morfológicas (ramificaciones, tortuosidades y hemorragias) valoradas en la clínica habitual. De forma complementaria, se puede decir que Capillary.io se trata de un sistema capaz de analizar todo tipo de imágenes capilaroscópicas, independientemente del sistema capilaroscópico utilizado, la marca del dispositivo o sus características técnicas específicas.

Hasta la actualidad, todos los sistemas semi-automáticos y automáticos desarrollados ³⁸⁻⁴² se han focalizado en la adquisición de medidas cuantitativas, como la densidad y el flujo capilar, la anchura capilar y del ápex o la distancia intercapilar, todavía siendo necesaria la participación de los profesionales para la detección de las anomalías morfológicas, con la subjetividad que ello implica así como el tiempo necesario para la valoración individual de cada capilar.

Recientemente, el sistema AUTOCAPAPI desarrollado por Cutolo et al. ^{43,44}, se ha centrado en determinar el número absoluto de capilares aunque sigue siendo necesaria la intervención manual para conocer el número de capilares así como las alteraciones morfológicas identificadas. De forma complementaria, el sistema desarrollado por el grupo de investigación de Berks et al ⁴⁵⁻⁴⁷, en el año 2019, permite medir de forma completamente automática el flujo capilar así como algunos marcadores cuantitativos, aunque todos ellos orientados hacia parámetros únicamente utilizados en la medicina experimental, dejando en un segundo lugar la medición de aquellos parámetros utilizados en la práctica diaria.

La importancia de poder detectar de forma reproducible este tipo de anomalías reside, por un lado, en su gran utilidad clínica, siendo incluso un parámetro incluido dentro de la escala clasificatoria de la esclerodermia y, por otro, en homogeneizar de forma “objetiva” la considerable variabilidad que existe en su interpretación, incluso entre profesionales expertos, ya que se ha observado un menor consenso en la valoración de parámetros cualitativos (como las hemorragias o los capilares ramificados) respecto a los cuantitativos ⁵⁵⁻⁵⁷.

Tal y como queda patente en nuestro trabajo y siguiendo lo publicado hasta la fecha ⁴⁸ el grado de concordancia interobservador existente en la valoración de unas mismas imágenes es bajo, con un descenso progresivo desde un 76,5% para el acuerdo de cinco o más observadores hasta

tan solo un 15,4% para los 9 observadores. Estos datos son extremadamente relevantes ya que se trata de un grupo control constituido únicamente por profesionales expertos, entre los cuales ya se ha demostrado que el acuerdo es mayor que en aquellos sin experiencia ⁴⁹⁻⁵⁴.

El sistema Capillary.io no solo logra obtener niveles de concordancia mayores para cada gold estándar del obtenido por la valoración del grupo de expertos, sino que además, tal y como se ha expresado en los resultados, éstos son más altos conforme más observadores estuvieron de acuerdo hasta una concordancia máxima del 97,7%.

La sensibilidad o capacidad del sistema para detectar tanto las hemorragias como los megacapilares se encontró por encima del 89% para todos los gold estándar calculados, con un número bajo de falsos negativos. A su vez, la especificidad fue excelente, lo que implica que la probabilidad de detectar estas anomalías cuando realmente no existen (tasa de falsos positivos) fue muy baja. Todo ello podría traducirse en que Capillary.io podrá distinguir megacapilares y hemorragias cuando realmente existan y, además, será capaz de diferenciarlos de los capilares normales o con anomalías distintas. Esta funcionalidad es de especial importancia para el futuro del análisis de imágenes capilaroscópicas, puesto que tanto las microhemorragias como los megacapilares son dos alteraciones que, si bien no son completamente patognomónicas, son altamente sugestivas de enfermedad autoinmune ^{58,59}, especialmente en sus patrones más activos (*tabla 5.3*), lo que se ha estudiado ampliamente para la esclerosis sistémica donde la presencia de megacapilares continúa siendo el hallazgo más relevante ^{25,60}.

Su actuación fue especialmente buena en la distinción de las hemorragias, con valores predictivos positivos y negativos cercanos al 100% para todos los gold estándar calculados, lo que implica que cuando el sistema detecte una hemorragia será altamente probable que esta exista mientras que, cuando no la detecte, se podrá afirmar con probabilidades cercanas al 100% que no la haya. Además, en el cálculo del estadístico de concordancia kappa, se consolidan estos buenos resultados, con coeficientes de concordancia kappa en torno a 0,98 de media en la comparación con todos los gold estándar.

En el caso de los megacapilares, el valor predictivo negativo fue en todos los casos muy alto (cuando el sistema no detecte megacapilares, será altamente probable que no los haya), mientras que el valor predictivo positivo (cuando el sistema detecte megacapilares, será altamente probable que los haya) aumentó a mayor concordancia del gold estándar demostrando una mayor fortaleza del sistema a mayor acuerdo entre los observadores. A su vez,

la concordancia a la hora de estimar los megacapilares presentes se encontró por encima del 90%.

Otras anomalías, como las tortuosidades o las ramificaciones, más difíciles de detectar para los profesionales y consideradas como alteraciones morfológicas inespecíficas ya que pueden estar presentes en sujetos sanos ⁵⁸, con una mayor tendencia a aparecer con la edad ⁶¹ y siendo más propias de las formas tardías de enfermedad (particularmente en la esclerodermia sistémica) ⁶² presentaron unos valores inferiores, aunque significativos. Posiblemente este descenso en la sensibilidad y especificidad se debió a que el número de ramificaciones como tortuosidades consensuado por los profesionales fuera muy pequeño, encontrando únicamente 4 ramificaciones y 13 tortuosidades para un acuerdo de cinco o más observadores entre los más de 1000 capilares evaluados.

Dado el reducido número encontrado en la muestra de imágenes utilizada, el valor predictivo positivo de la prueba para la detección de estas alteraciones morfológicas se encontró por debajo del 60%, por lo que será necesario un nuevo estudio específico para estas alteraciones que permita definir con más exactitud la funcionalidad del programa en su detección.

Las dilataciones, a pesar de ser alteraciones que se pueden detectar a través la medición objetiva de la anchura capilar, no llegan a lograr un consenso definitivo en su definición ⁶¹ y presentan una gran variabilidad intraobservador. Muchos capilaroscopistas no se basan en la medición exacta del capilar para su detección sino que utilizan criterios más subjetivos y difíciles de reproducir, al no ser éstas alteraciones tan evidentes como son los megacapilares. Es más que posible que esta falta de consenso tuviese como resultado que, a pesar de que se encontraron 319 capilares dilatados para una concordancia de 5 ó más observadores, únicamente se alcanzó a distinguir 1 dilatación si se exigía una concordancia entre los 9 profesionales. Es por ello que la capacidad del sistema de detectar capilares dilatados descendió a mayor concordancia inter-observador, obteniendo resultados con coeficientes de concordancia kappa en torno al 0,59. No obstante, el sistema demostró una buena capacidad para descartar la presencia de dilataciones, con una especificidad del 95,8% de media y valores predictivos positivos en torno al 88%. Esta alta especificidad muy posiblemente fue debida al sistema de medición capilar automática implementado por el sistema, el cual reetiqueta como capilar normal aquellos capilares con diámetros menores a 20 mcm y como dilatados aquellos con diámetro de asa mayor.

De forma complementaria, Capillary.io también demostró una alta sensibilidad a la hora de detectar capilares sin alteraciones, obteniendo un nivel de concordancia por encima de 0,67

para el gold estándar de 5, 6 y 7 observadores y por encima de 0,98 para 8 y 9 observadores, demostrando de nuevo la mayor utilidad del sistema conforme más profesionales llegan a un consenso. De igual forma el sistema demostró un alto valor predictivo negativo, lo que se expresaría como una alta capacidad de descartar un capilar normal cuando el sistema lo considere alterado.

Entre las limitaciones más relevantes de este trabajo encontramos la poca presencia de algunas alteraciones morfológicas, como las ramificaciones y las tortuosidades o las dilataciones para el acuerdo de 9 observadores que impidió analizar la funcionalidad del sistema en la detección de estas alteraciones. Tal y como se ha mencionado previamente, debido al poco acuerdo inter-observador existente más que a la propia actuación de Capillary.io, y serán necesarios más estudios específicos que analicen de forma individualizada su capacidad de detección de estas anomalías.

Por otro lado, no todos los expertos analizaron todos los capilares presentes en las imágenes, lo a priori puede incurrir en un sesgo de selección. Sin embargo, únicamente se seleccionaron aquellos capilares informados por todos los capilaroscopistas con la finalidad de poder minimizar dicho sesgo.

6- CONCLUSIONES

1. El sistema Capillary.io detecta tanto parámetros cuantitativos (tamaño capilar) como cualitativos (hemorragias, capilares ramificados y tortuosos) en las imágenes capilaroscópicas.
2. A pesar del bajo grado de concordancia interobservador obtenido en la valoración de las imágenes, descendiendo cuanto más consenso se alcanzaba, Capillary.io logra niveles de concordancia mayores para cada gold estándar, demostrando mayor fortaleza que aumenta cuando más expertos están de acuerdo.
3. Capillary.io es capaz de detectar con gran sensibilidad y especificidad las hemorragias y los megacapilares, dos de las alteraciones más importantes en el estudio de las enfermedades autoinmunes, especialmente de la esclerosis sistémica.
4. El sistema Capillary.io demuestra una alta especificidad al descartar la presencia de dilataciones y capilares sin alteraciones.

7- BIBLIOGRAFÍA

1. Todolí Parra JA, Calabuig Alborch JR. Manual de capilaroscopia periungueal. 2ª Ed. Barcelona: Adalia Farma; 2009.
2. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55.
3. Yalçinkaya Y, Adın- Çınar S, Artım-Esen B, Kamalı S, Pehlivan Ö, Öcal L, et al. Capillaroscopic findings and vascular biomarkers in systemic sclerosis: Association of low CD40L levels with late scleroderma pattern. *Microvasc Res.* 2016;108:17-21.
4. De Santis M, Ceribelli A, Cavaciocchi F, Crotti C, Massarotti M, Belloli L, et al. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. *Autoimmun Highlights.* 2016;7(1):1-9.
5. Silva I, Teixeira A, Oliveira J, Almeida I, Almeida R, Águas A, et al. Endothelial Dysfunction and Nailfold Videocapillaroscopy Pattern as Predictors of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: a Cohort Study and Review of the Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(2):240-52.
6. Lambova SN. The Place of Nailfold Capillaroscopy Among Instrumental Methods for Assessment of Some Peripheral Ischaemic Syndromes in Rheumatology. *Folia medica.* 2016; 58: 77-88.
7. Pizzorni C, Sulli A, Smith V, Lladó A, Paolino S, Cutolo M, et al. Capillaroscopy in 2016: New perspectives in systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port.* 2016; 41(1):8-14.
8. Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. *Rev Esp Reumatol.* 2004; 31(9): 514-20.
9. Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, Ingegnoli F, Thevissen K, De Keyser F, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal. *Autoimmunity Reviews.* 2018; 17: 344-52.
10. Bertolazzi C, Cutolo M, Smith V, Gutierrez M. State of the art on nailfold capillaroscopy in dermatomyositis and polymyositis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2017; 47: 432-44.
11. Bakirci Üreyen S. The Evaluation of Nailfold Videocapillaroscopy findings in Type 2 Diabetic Patients with and without Diabetic Retinopathy. *North Clin Istanbul.* 2018; 6 (2): 146-150.
12. Hsu PC, Liao PY, Chang HH, Chiang JY, Huang YC, Lo LC. Nailfold capillary abnormalities are associated with type 2 diabetes progression and correlated with peripheral neuropathy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(52): e5714.
13. Muñoz Rodríguez L. Estudio de la microcirculación mediante la capilaroscopia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabéticos. Relación con el grado de severidad. [Tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2013.
14. Terry EN, Messina EJ, Schwartz MS, Redisch W, Steele JM. Manifestation of diabetic microangiopathy in nailfold capillaries. *Diabetes.* 1967;16(8):595-7.

15. Pazos-Moura CC, Moura EG, Bouskela E, Torres-Filho IP, Breitenbach MM. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: morphological abnormalities and relationship with microangiopathy. *Brazilian J Med Biol Res.* 1987;20(6):777-80.
16. Bollinger A, Frey J, Jäger K, Furrer J, Seglias J, Siegenthaler W. Patterns of Diffusion through Skin Capillaries in Patients with Long-Term Diabetes. *N Engl J Med.* 1982;307(21):1305-10.
17. Corrado A, Carpagnano GE, Gaudio A, Foschino-Barbaro MP, Cantatore FP. Nailfold capillaroscopic findings in systemic sclerosis related lung fibrosis and in idiopathic lung fibrosis. *Jt Bone Spine.* 2010;77(6):570-4.
18. Sarigul Yildirim F, Balkarli A. Assessment of Microcirculation in HIV-Positive Patients with a Noninvasive Method: Nailfold Videocapillaroscopy. *AIDS Research and Human Retroviruses.* 2020; 36: 8-12.
19. Cutolo M. Capillaroscopy in rheumatic diseases from the XVIII to the XXI century. En: Cutolo M, Smith V, Sulli A, editores. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases.* 1a ed. Elsevier; 2010.
20. Raynaud M. De l'asphyxie locale et de la gangrène des extrémités. [Thèse de Médecine]. Paris: Leclerc; 1862.
21. Lombard WP. The blood pressure in the arterioles, capillaries, and small veins of the human skin. *Am J Physiol Content.* 1912;29(3):335-62.
22. Maricq HR, Carwile LeRoy E. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum.* 1973;16(5):619-28.
23. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155-60.
24. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(6):719-26.
25. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013; 27: 237-48.
26. Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson B-E. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int.* 2015:974530.
27. Capilaroscopia. Sociedad Española de Medicina Interna, Grupo de Trabajo para el Estudio de la Capilaroscopia (GREC) del Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS). 2020. Disponible en: <https://www.capilaroscopia.es>
28. Lefford F, Edwards JCW. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: A quantitative morphological analysis. *Ann Rheum Dis.* 1986;45(9):741-9.
29. Emrani Z, Karbalaie A, Fatemi A, Etehadtavakol M, Erlandsson BE. Capillary density: An important parameter in nailfold capillaroscopy. *Microvascular Research.* Academic Press Inc. 2017; 109: 7-18.
30. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EFJ, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(8):507-12.

31. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscatelli S, Riato L, Bocci M, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: A multicentre validation study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):67-70.
32. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, Damico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: A new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Care Res.* 2009;61(5):688-94.
33. Manfredi A, Sebastiani M, Carraro V, Iudici M, Bocci M, Vukatana G, et al. Prediction risk chart for scleroderma digital ulcers: A composite predictive model based on capillaroscopic, demographic and clinico-serological parameters. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;59(2):133-43.
34. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination). *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2174-82.
35. Mercer LK, Moore TL, Chinoy H, Murray AK, Vail A, Cooper RG, et al. Quantitative nailfold video capillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49 (9):1699-705
36. Lee P, Leung F, Alderdice C, Armstrong S. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol.* 1983; 10: 930-5.
37. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):885-7.
38. Hu Q, Mahler F. New system for image analysis in nailfold capillaroscopy. *Microcirculation.* 1999;6(3):227-35.
39. Gronenschild EHBM, Muris DMJ, Schram MT, Karaca Ü, Stehouwer CDA, Houben AJHM. Semi-automatic assessment of skin capillary density: Proof of principle and validation. *Microvasc Res.* 2013;90:192-8.
40. Murray AK, Feng K, Moore TL, Allen PD, Taylor CJ, Herrick AL. Preliminary clinical evaluation of semi-automated nailfold capillaroscopy in the assessment of patients with raynaud's phenomenon. *Microcirculation.* 2011;18(6):440-7.
41. Anderson ME, Allen PD, Moore T, Hillier V, Taylor CJ, Herrick AL. Computerized nailfold video capillaroscopy - A new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol.* 2005;32(5):841-8.
42. Cheng C, Lee CW, Daskalakis C. A reproducible computerized method for quantitation of capillary density using nailfold capillaroscopy. *J Vis Exp.* 2015;2015(104).
43. Cutolo M, Melsens K, Trombetta AC, Pizzorni C, Deschepper E, Sulli A, et al. Reliability of a new automated system for absolute capillary number counting (Autocapi) on systemic sclerosis nailfold videocapillaroscopic images. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:914.
44. Cutolo M, Trombetta AC, Melsens K, Pizzorni C, Sulli A, Ruaro B, et al. Automated assessment of absolute nailfold capillary number on videocapillaroscopic images: Proof of principle and validation in systemic sclerosis. *Microcirculation.* 2018;25(4).

45. Berks M, Dinsdale G, Murray A, Moore T, Herrick A, Taylor C. Improved diagnosis of systemic sclerosis using nailfold capillary flow. En: Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics). Springer Verlag; 2016; 344-52.
46. Berks M, Dinsdale G, Murray A, Moore T, Manning J, Taylor C, et al. Automated structure and flow measurement — a promising tool in nailfold capillaroscopy. *Microvasc Res.* 2018;118:173-7.
47. Berks M, Tresadern P, Dinsdale G, Murray A, Moore T, Herrick A, et al. An automated system for detecting and measuring nailfold capillaries. En: Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics). Springer Verlag; 2014; 658-65.
48. Sáez-Comet L, Fanlo-Mateo P, Gracia-Tello B, Antonio Todolí Parra J, Freire-Dapena M, Espinosa-Garriga G, et al. Nailfold capillaroscopy in the Spanish Group of Systemic Autoimmune Diseases (GEAS). Results of an electronic survey. *Med Clin (Barc).* 2019.
49. Rodriguez-Reyna TS, Bertolazzi C, Vargas-Guerrero A, Gutiérrez M, Hernández-Molina G, Audisio M, et al. Can nailfold videocapillaroscopy images be interpreted reliably by different observers? Results of an inter-reader and intra-reader exercise among rheumatologists with different experience in this field. *Clin Rheumatol.* 2019;38(1):205-10.
50. Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL, Distler O, Guerra MG, Denton CP, et al. Fast track algorithm: How to differentiate a “scleroderma pattern” from a “non-scleroderma pattern”. *Autoimmunity Reviews.* 2019; 18: 102394.
51. Cutolo M, Melsens K, Herrick A, Foeldvari I, Deschepper E, De Keyser F, et al. Reliability of simple capillaroscopic definitions in describing capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(4): 757-9.
52. Smith V, Beeckman S, Herrick AL, Decuman S, Deschepper E, De Keyser F, et al. An EULAR study group pilot study on reliability of simple capillaroscopic definitions to describe capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(5):883-90.
53. Overbury R, Murtaugh MA, Fischer A, Frech TM. Primary care assessment of capillaroscopy abnormalities in patients with Raynaud’s phenomenon. *Clin Rheumatol.* 2015;34(12):2135-40.
54. Gutierrez M, Bertolazzi C, Tardella M, Becciolini A, Di Carlo M, Dottori M, et al. Interreader reliability in assessment of nailfold capillary abnormalities by beginners: Pilot study of an intensive videocapillaroscopy training program. *J Rheumatol.* 2012;39(6):1248-55.
55. Hofstee HMA, Serne EH, Roberts C, Hesselstrand R, Scheja A, Moore TL, et al. A multicentre study on the reliability of qualitative and quantitative nail-fold videocapillaroscopy assessment. *Rheumatology.* 2012;51(4):749-55.
56. Lambova SN, Hermann W, Müller-Ladner U. Comparison of qualitative and quantitative analysis of capillaroscopic findings in patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2012;32(12):3729-35.
57. Smith V, Pizzorni C, De Keyser F, Decuman S, Van Praet JT, Deschepper E, et al. Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy

- assessment in a systemic sclerosis cohort: A two-centre study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1092-6.
58. Roldán LMC, Franco CJV, Navas MAM. Capillaroscopy in systemic sclerosis: A narrative literature review. *Rev Colomb Reumatol*; 2016; 23: 250-8.
 59. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Lubatti C, Bertolazzi C, Gutierrez M, Boracchi P, et al. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: A real issue in capillaroscopy. *Microvasc Res*. 2013;90:90-5.
 60. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22:1093-108.
 61. 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: 974530.
 62. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 2020; 19: 102458.

8- ANEXOS

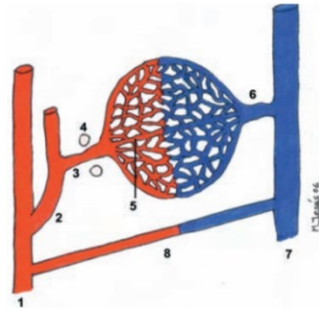


Figura 1.1. **Esquema de la unidad microcirculatoria.** 1. Arteria. 2. Arteriola. 3. Metaarteriola. 4. Esfínter precapilar. 5. Canal preferencial o capilar de unión. 6. Vénula. 7. Vena. 8. Anastomosis arteriovenosa. (Editado de libro *"La capilaroscopia periungueal"* Carpentier y Franco. 1980)

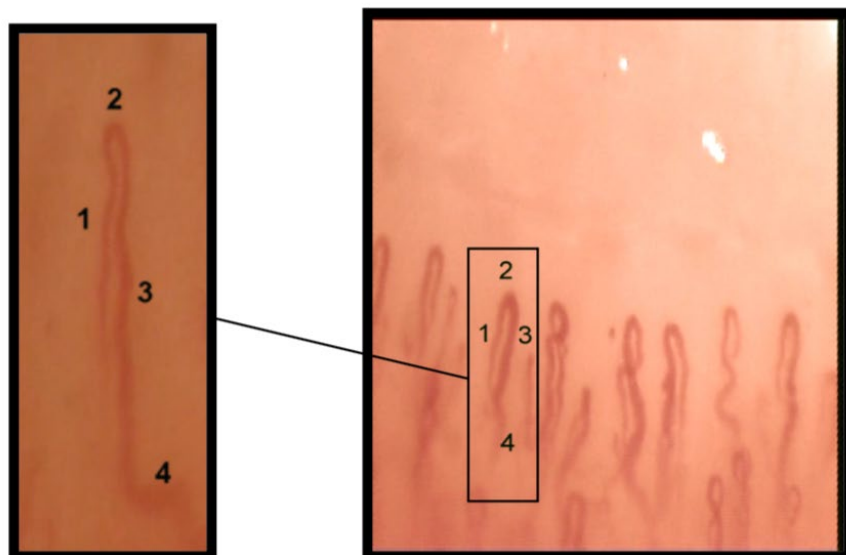


Figura 1.2. **Detalle de un capilar normal.** 1. Rama arterial. 2. Asa capilar. 3. Rama venosa. 4. Drenaje al plexo venoso.

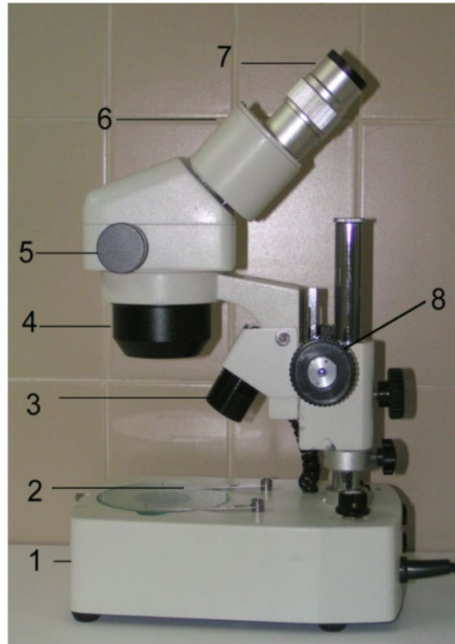


Figura 1.3. **Estereomicroscopio**. 1. Base, con el iluminador y el diafragma. 2. Platina y pinzas. 3. Iluminador incidente. 4. Objetivo. 5. Control de *zoom*. 6. Tubo. 7. Oculares. 8. Control de enfoque.



Figura 1.4. **Videocapilaroscopios** (Videocap Optilia©)

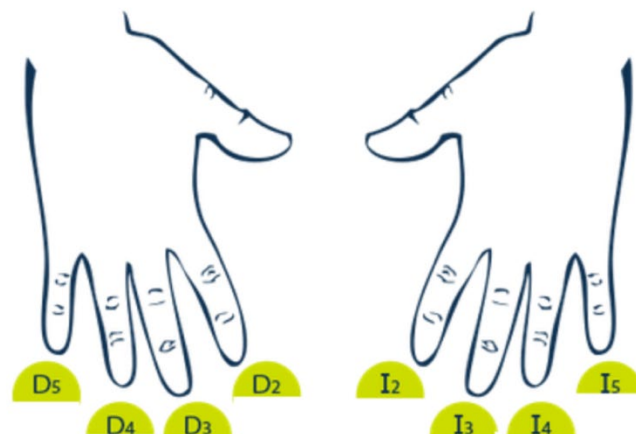


Figura 1.5. Dedos observados y nomenclatura recomendada por el GREC (www.capilaroscopia.es)

	Media	Rango
Anchura capilar	$44 \pm 4,8 \mu\text{m}$	27-59 μm
Longitud capilar	$240 \pm 38,3 \mu\text{m}$	92-295 μm
Diámetro interno		18-21 μm
Diámetro del asa capilar	$17,17 \pm 2,12 \mu\text{m}$	8-21 μm
Anchura del ápex	$36,2 \pm 9,19 \mu\text{m}$	26-39 μm

Tabla 1.1. **Dimensiones medias capilares en un adulto sano.** Modificado de Etehad Tavakol M, et al. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? Biomed Res Int. 2015;2015:974530.

	x5	x6	x7	x8	x9	$\bar{X}$
S	89,97% IC (86,7-93,2)	95% IC (92,3-97,8)	98,25% IC (96,3-100)	100% IC (99,7-100)	100% IC (99,14-100)	96,64%
E	81,65% IC (78,7-84,6)	82,94% IC (79,4-86,5)	82% IC (77,4-86,6)	89,7% IC (85,1-94,4)	97,44% IC (94,1-100)	86,75%
VPP	71,2% IC (66,9-75,5)	77,23% IC (72,7-81,8)	81,23 % IC (76,45-86)	89,2% IC (84,3-94,1)	95,1% IC (88,8-100)	82,79%
VPN	94,17 IC (92,2-96,1)	96,5% IC (94,6-98,4)	98,34% IC (96,5-100)	100 IC (99,7-100)	100% IC (99,6-100)	97,8%
RVP	4,9 IC (4,17-5,76)	5,57 IC (4,6-6,8)	5,46 IC (4,27-7)	9,74 IC (6,4-14,9)	39 IC (12,8-119,2)	—
RVN	0,12 IC (0,09-0,17)	0,06 IC (0,04-0,1)	0,02 IC (0,01-0,06)	—	—	—
Kappa	0,67 IC (0,63-0,72)	0,75 IC (0,69-0,79)	0,79 IC (0,73-0,84)	0,89 IC (0,84-0,94)	0,96 IC (0,9-1)	0,81

Tabla 4.6. **Resultados capilares sin alteraciones para el gold estándar de x5, x6, x7, x8 y x9 observadores.** S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; Kappa: estadístico de concordancia kappa; $\bar{X}$: media.

	x5	x6	x7	x8	x9	$\bar{X}$
S	93,42% IC (87,2-99,7)	97,22% IC (92,7-100)	100% IC (99,3-100)	100% IC (99,3-100)	100% IC (99,2-100)	98,1%
E	99,8% IC (99,5-100)	99,7% IC (99,2-100)	99,5% IC (98,8-100)	99,6% IC (98,7-100)	99,1% IC (96,9-100)	99,5%
VPP	97,26% IC (92,8-100)	97,22% IC (92,7-100)	97,22% IC (92,7-100)	98,6% IC (95-100)	98,5% IC (94,8-100)	97,8%
VPN	99,48 IC (98,9-99,9)	99,7% IC (99,2-100)	100% IC (99,9-100)	100% IC (99,8-100)	100% IC (99,5-100)	99,8%
RVP	450,76 IC (112,8-1802)	327,15 IC (81,9-1306,1)	224 IC (56,2-892,9)	273 IC (38,6-1931)	110 IC (15,6-773,9)	—
RVN	0,07 IC (0,03-0,15)	0,03 IC (0,01-0,11)	—	—	—	—
Kappa	0,95 IC (0,91-0,99)	0,97 IC (0,93-0,99)	0,98 IC (0,96-1)	0,99 IC (0,97-1)	0,99 IC (0,96-1)	0,98

Tabla 4.7. **Resultados hemorragias para el gold estándar de x5, x6, x7, x8 y x9 observadores.** S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; Kappa: estadístico de concordancia kappa; $\bar{X}$: media.

	x5	x6	x7	x8	$\bar{X}$
S	66,7% IC (62,4-71,1)	64,54% IC (58,8-70,3)	52,99% IC (44,2-61,8)	44,2% IC (28,2-60,2)	57,1%
E	90,64% IC (88,5-93,4)	95,7% IC (93,7-97,6)	97,9% IC (96,4-99,5)	99% IC (97,7-100)	95,8%
VPP	86,22% IC (82,6-89,9)	90,1% IC (85,7-94,5)	89,9% IC (82,6-97,2)	86,36% IC (69,8-100)	88,15%
VPN	76,3 IC (73-79,6)	81,6% IC (78,2-84,9)	85,7% IC (82,3-89)	92,5% IC (89,5-95,5)	84%
RVP	7,37 IC (5,6-9,6)	14,94 IC (9,7-23,1)	25,43 IC (12,6-51,4)	44 IC (13,6-142,6)	—
RVN	0,37 IC (0,32-0,42)	0,37 IC (0,32-0,43)	0,48 IC (0,4-0,6)	0,56 IC (0,4-0,7)	—
Kappa	0,59 IC (0,54-0,64)	0,64 IC (0,6-7)	0,59 IC (0,5-0,67)	0,55 IC (0,39-0,69)	0,59

Tabla 4.8. **Resultados dilataciones para el gold estándar de x5, x6, x7 y x8 observadores.** S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; Kappa: estadístico de concordancia kappa; $\bar{X}$: media.

	x5	x6	x7	x8	x9	$\bar{X}$
S	89,72% IC (83,5-95,9)	94,62% IC (89,5-99,8)	96,3% IC (91,6-100)	97,26% IC (92,8-100)	100% IC (98,9-100)	95,6%
E	96,25% IC (95-97,5)	96,2% IC (94,6-97,7)	96,57% IC (94,8-98,4)	96,65% IC (94,3-99)	97,64% IC (94,6-100)	96,7%
VPP	73,3% IC (65,3-81,2)	77,88% IC (6,8-86)	83,87% IC (75,9-91,9)	88,75% IC (81,2-96,3)	94,12% IC (86,7-100)	83,6%
VPN	98,8% IC (98-9,6)	99,2% IC (98,4-99,9)	99,3% IC (98,4-100)	99,24% IC (98-100)	100% IC (99,6-100)	99,3%
RVP	23,94 IC (17,2-33,4)	24,68 IC (16,8-36,4)	28,05 IC (17-46,2)	29,07 IC (15,3-55,3)	42,33 IC (13,8-129,5))	—
RVN	0,11 IC (0,06-0,2)	0,06 IC (0,02-0,1)	0,04 IC (0,01-0,12)	0,03 IC (0,01-0,1)	—	—
Kappa	0,78 IC (0,72-0,84)	0,83 IC (0,77-0,9)	0,88 IC (0,82-0,93)	0,91 IC (0,85-96)	0,96 IC (0,91-1)	0,87

Tabla 4.9. **Resultados megacapilares para el gold estándar de x5, x6, x7, x8 y x9 observadores.** S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; Kappa: estadístico de concordancia kappa; $\bar{X}$: media.

	x5	x6	$\bar{X}$
S	100% IC (87,5-100)	100% IC (87,5-100)	100%
E	99,52% IC (99-99,99)	99,46% IC (98,9-100)	99,5%
VPP	44,4% IC (6,4-82,5)	50% IC (9,1-90,9)	47,2%
VPN	100% IC (99,9-100)	100% IC (99,9-100)	100%
RVP	207,4 IC (86,5-497,2)	185,25 IC (69,7-492,3)	–
RVN	–	–	–
Kappa	0,61 IC (0,3-0,92)	0,66 IC (0,35-0,97)	0,64

Tabla 4.10. **Resultados ramificaciones para el gold estándar de x5 y x6 observadores.** S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; Kappa: estadístico de concordancia kappa; $\bar{X}$: media.

	x5	x6	$\bar{X}$
S	48,15% IC (27,5-68,9)	50% IC (17,5-82,5)	49,1%
E	98,42% IC (97,6-99,2)	98,9% IC (98,1-99,7)	98,7%
VPP	44,83% IC (25-64,7)	42,86% IC (13,4-72,4)	43,8%
VPN	98,62% IC (97,9-99,4)	99,18% IC (98,5-99,9)	98,9%
RVP	30,51 IC (16,4-56,9)	45,81 IC (18,8-111,8)	–
RVN	0,53 IC (0,4-0,8)	0,51 IC (0,3-0,9)	–
Kappa	0,45 IC (0,28-0,6)	0,45 IC (0,2-0,7)	0,45

Tabla 4.11. **Resultados tortuosidades para el gold estándar de x5 y x6 observadores.** S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; Kappa: estadístico de concordancia kappa; $\bar{X}$: media.

	PATRÓN DE NORMALIDAD	PATRÓN DE ESCLERODERMIA
MORFOLOGIA CAPILAR	Forma de U o de horquilla de pelo	Anormal
DIÁMETRO APICAL	Regular, de 25 µm	Aumentados de tamaño, >50 µm
DENSIDAD (/mm)	Normal (≥ 7)	Disminuida (< 7)
ALTERACIONES ESTRUCTURALES	No	Desorganización de la arquitectura del lecho capilar
ZONAS AVASCULARES	No	Sí (< 3/mm)

Tabla 5.1 **Patrón normal y esclerodérmico**. Adaptada de: Juanola X, et al. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. Rev Esp Reumatol. 2004. p. 31(9): 514-20.

PATRÓN LENTO	PATRÓN ACTIVO
- Capilares dilatados. - No zonas avasculares	- Pérdida de capilares con zonas avasculares. - Desorganización de la estructura capilar. - Capilares en forma de bucle.
Afectación leve, progresión lenta, anticuerpos anticentrómero +	Formas difusas, de progresión rápida, anticuerpos anti SCL-70 +.

Tabla 5.2. **Subclasificación de Maricq del patrón esclerodérmico**. Adaptada de: Maricq HR, et al. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. Arthritis Rheum. 1973;16(5):619-28.

PRECOZ	ACTIVO	TARDÍO
- Densidad conservada. - Pocos megacapilares. - Pocas hemorragias. - Conservación de la estructura capilar.	- Presencia de megacapilares. - Hemorragias. - Menor densidad capilar (4-6). - Leve desestructuración capilar.	- Engrosamiento irregular de los capilares. - Ausencia de megacapilares. - Ausencia de hemorragias. - Extensas áreas avasculares (densidad capilar ≤ 1). - Amplia desorganización de la estructura capilar. - Capilares ramificados.

Tabla 5.3 **Subclasificación de Cutolo del patrón esclerodérmico**. Adaptada de: Cutolo M, et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2000;27(1):155-60.