



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CAPILAROSCOPIA EN
HIPERTENSIÓN PULMONAR

CAPILLAROSCOPY IN
PULMONARY HYPERTENSION

Autora: **Gemma Arasco Sánchez**
Director: **Dr. Borja Gracia Tello**



Universidad de Zaragoza, 2024

Tabla de contenido

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 HIPERTENSIÓN PULMONAR	4
2.2 CAPILAROSCOPIA	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
3.1 POBLACIÓN ESTUDIADA.....	9
3.2 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	9
3.3 MÉTODOS	10
3.4 PRUEBA COMPLEMENTARIA: CAPILAROSCOPIA	10
3.5 RECOGIDA DE DATOS	11
3.6 METODOLOGÍA.....	11
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	12
4. OBJETIVOS.....	13
5. RESULTADOS	14
5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO	14
5.2 ESTUDIO COMPARATIVO	17
6. DISCUSIÓN.....	30
7. CONCLUSIONES	34
8. BIBLIOGRAFÍA.....	35

1. RESUMEN

Introducción: La capilaroscopia es una prueba sencilla, barata y no invasiva que ya se emplea en diversos campos para valorar el progreso de diversas patologías y cómo estas afectan a la microvasculatura, dado que permite valorar el estado de la microvasculatura ungueal in vivo. Es el caso de los pacientes con hipertensión pulmonar (HTP), en los que se han demostrado cambios a nivel capilaroscópico. La detección temprana de la HTP puede conllevar modificaciones en el pronóstico de patologías como la esclerodermia.

Objetivo: El objetivo del estudio es comparar los hallazgos capilaroscópicos presentes en los diferentes grupos de HTP, así como las variaciones que se producen en la prueba en función de variables tales como el sexo, las pruebas funcionales, cateterismos y ecocardiogramas previos o el tratamiento en el momento de la prueba.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos tales como PubMed, Google Scholar o Scopus. Se elaboró un listado de pacientes que cumplían criterios de elegibilidad, que fueron citados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa e informados acerca del estudio, realizando la prueba bajo su consentimiento. Las imágenes de las capilaroscopias fueron subidas a Capillary.io y los hallazgos obtenidos se analizaron estadísticamente utilizando el programa SPSS.

Resultados y discusión: Se recogieron datos de un total de 37 pacientes. Tras el análisis, se observaron diferencias significativas en función de variables como el sexo, la PAPm, la IT, el índice E_e o el área de la aurícula derecha. Se estudiaron las diferencias entre los diferentes tipos de HTP. Fueron de especial relevancia las diferencias en función del tratamiento, sugestivas de que algunos son capaces de modificar el remodelamiento de la microvasculatura.

Conclusión: La microvasculatura del lecho ungueal parece sufrir modificaciones en todos los pacientes con HTP. Los pacientes con HTP tipo 4 presentaron un mayor número de dilataciones, mientras que los pacientes con HTP tipo 1 presentaron más megacapilares, microhemorragias y ramificaciones. El consumo de algunos tratamientos tales como el tadalafilo, el macitentan, el selexipag o la furosemida parecen modificar el proceso de remodelado de la microvasculatura de los pacientes.

Palabras clave: Capilaroscopia, hipertensión pulmonar.

Background: Capillaroscopy is a simple, inexpensive, and non-invasive test that is already used in various fields to assess the progress of various pathologies and how they affect the microvasculature, as it allows the evaluation of the state of the nailfold microvasculature in vivo. This is the case with patients with pulmonary hypertension (PH), in whom capillaroscopic changes have been demonstrated. Early detection of PH can lead to changes in the prognosis of diseases such as scleroderma.

Aims: The objective of the study is to compare the capillaroscopic findings present in different groups of PH, as well as the variations that occur in the test based on variables such as sex, functional tests, previous catheterizations and echocardiograms, or the treatment at the time of the test.

Methodos: A bibliographic search was conducted in various databases such as PubMed, Google Scholar, and Scopus. A list of patients who met the eligibility criteria was prepared, and they were summoned to the Lozano Blesa Clinical University Hospital and informed about the study, with the test being conducted under their consent. The images from the capillaroscopies were uploaded to Capillary.io, and the findings were statistically analyzed using the SPSS program.

Results and Discussion: Data were collected from a total of 37 patients. After analysis, significant differences were observed based on variables such as sex, mPAP, TR, E/e' ratio, or right atrial area. Differences between the different types of PH were studied. Of particular relevance were the differences based on treatment, suggesting that some are capable of modifying the remodeling of the microvasculature.

Conclusion: The microvasculature of the nailfold bed appears to undergo modifications in all patients with PH. Patients with type 4 PH showed a greater number of dilations, while patients with type 1 PH showed more megacapillaries, microhemorrhages, and branching. The use of some treatments such as tadalafil, macitentan, selexipag, or furosemide seems to modify the microvascular remodeling process in patients.

Keywords: Capillaroscopy, pulmonary hypertension.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 HIPERTENSIÓN PULMONAR

El concepto de hipertensión pulmonar abarca una serie de alteraciones que comparten como característica principal un estado hemodinámico en el que la presión pulmonar en reposo está elevada por encima de 20mmHg, confirmada a través de un cateterismo cardíaco derecho. Afecta aproximadamente hasta a un 1% de la población.

Algunos de los síntomas habituales incluyen fatiga, disnea, debilidad, angina o síncope, aunque suele ser inespecífica y de tórpida instauración. En la exploración es frecuente observar un segundo ruido acentado o la presencia de un tercer ruido, aunque también es posible objetivar cifras de tensión arterial disminuida, hepatomegalia, ascitis o edema periférico.¹

Ante la sospecha clínica, deben practicarse pruebas como la electrocardiografía, la radiografía de pecho o pruebas de función pulmonar, que permitan conocer el grado de afectación y descartar otras etiologías más frecuentes. Además, la ecocardiografía transtorácica, a través de la medición de la insuficiencia tricuspídea y otros datos indirectos, es una prueba empleada para estimar la probabilidad de HP. Sin embargo, el cateterismo cardíaco derecho es el gold standard para confirmar el diagnóstico y poder clasificar la HP.²

Como se ha comentado previamente, la hipertensión en sí misma no es una patología propia y puede ser clasificada en cinco grupos en función de la etiología que la ocasiona.

- **Hipertensión pulmonar arterial (tipo 1):** idiopática, hereditaria, asociada al consumo de drogas o a otras condiciones tales como enfermedades del tejido conectivo, malformaciones cardíacas, infección por el VIH, etc.
- **Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda (tipo 2):** debida a disfunciones valvulares o a una disfunción del ventrículo izquierdo, tanto sistólica como diastólica.
- **Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad respiratoria (tipo 3):** las enfermedades pulmonares y la hipoxia pueden condicionar el desarrollo de hipertensión pulmonar. Destacan la EPOC y la enfermedad pulmonar intersticial.
- **Hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar (tipo 4):** incluye la hipertensión causada por los tromboembolismos crónicos así como por otras obstrucciones de la circulación pulmonar tales como la ocasionada por tumores o procesos inflamatorios.

- **Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido o multifactorial (tipo 5):**
dentro de este grupo encontramos causas de todo tipo, como enfermedades sistémicas, metabólicas, hematológicas, etc.

A pesar de que la hipertensión pulmonar puede ser similar entre los diferentes grupos clínicos, los mecanismos subyacentes, el abordaje diagnóstico y las repercusiones en pronóstico y tratamiento son totalmente distintas.

Estas graves repercusiones asociadas a la dificultad en la práctica clínica de discernir en muchas ocasiones el tipo de hipertensión pulmonar y/o la presencia de varios tipos en un mismo paciente han llevado en los últimos años a buscar biomarcadores que permitan una correcta identificación y un factor pronóstico. Han sido estudiados muchos biomarcadores como indicadores del pronóstico de la HP aunque tan solo el péptido natriurético cerebral (BNP) y la prohormona N-terminal del BNP (proBNP) han sido validados y son usados en la práctica clínica. Ambos marcadores han demostrado una correlación con disfunción del miocardio y aportan información pronóstica durante el diagnóstico y seguimiento, siendo marcadores habituales en los escores de riesgo.

2.2 CAPILAROSCOPIA

La capilaroscopia es una prueba accesible, sencilla y no invasiva, que permite la valoración in vivo de la microcirculación del paciente a través de la observación de los vasos del lecho ungueal, mediante lentes de diferentes aumentos.

Aunque pueden realizarse con diferentes aparatos como dermatoscopios y oftalmoscopios, disponibles en la mayor parte de centros, habitualmente se utilizan videocapilaroscopios, más específicos tanto en calidad como técnicamente para el abordaje del lecho ungueal digital.³

Aunque la técnica fue descrita por primera vez por Johan Christophorus Kolhaus, se ha visto limitada a lo largo de su historia por la tecnología disponible en cada momento⁴. La técnica puede realizarse con una lente de bajo aumento (x20) o alto aumento (x200). Las lentes de bajo aumento aportan una imagen panorámica y general de la microcirculación, mientras que los aumentos más altos permiten una visualización más clara y definida de los capilares y su morfología.

En el caso del videocapilaroscopio, los aumentos pueden llegar a aumentar hasta un máximo de 600x, permitiendo analizar individualmente los diversos capilares y observar los cambios funcionales y morfológicos que se presenten. Como norma general, a la hora

de realizar la prueba, se utilizará primero un aumento menor para una visión global y, después, se emplearán aumentos mayores para un examen más detenido. Además, cuenta con la ventaja de permitir el almacenamiento y reproducibilidad de las imágenes obtenidas. ^{4,5}

A la hora de la evaluación de la microvasculatura, deben tenerse en cuenta parámetros tales como la densidad capilar, las dimensiones de dichos capilares (asociándose una elongación a la hipertensión y arteriosclerosis y un acortamiento al fallo cardíaco), los diámetros de las ramas aferente y eferente, diámetro interno, distancia intercapilar, distribución capilar, morfología y orientación. ⁶

Para valorar las alteraciones de la microcirculación es imprescindible conocer su patrón de normalidad. En un individuo sano los capilares presentan una disposición y diámetro uniforme, adoptando una morfología de U invertida. El número de capilares dentro de la normalidad es de 7-17 por milímetro.

Dichos capilares presentan dos ramas: una aferente, correspondiente a la arteriola, y otra eferente que corresponde a la vénula, así como una zona transicional. No debe haber presencia de hemorragias o exudados, las estructuras deben visualizarse con claridad y el flujo debe ser ininterrumpido. Las alteraciones aisladas en la capilaroscopia no indican la existencia de una enfermedad.

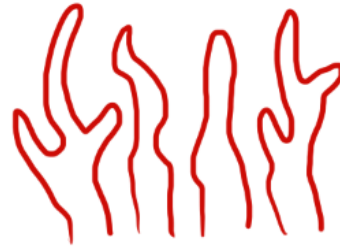


Patrón de normalidad

Algunos hallazgos patológicos en la prueba serían la presencia de ectasias, capilares gigantes o tortuosos, hemorragias, zonas avasculares, capilares tortuosos en los que las ramas aferente y eferente se intersectan en dos o más puntos o la aparición de áreas con neoangiogénesis.



Capilares con dilataciones



Capilares tortuosos, ramificaciones arborescentes.



Megacapilares



Presencia de microhemorragias

Existen muchas patologías capaces de modificar y alterar esta microvasculatura, tales como la esclerodermia, el síndrome de Sjögren o la diabetes mellitus, entre otras. La capilaroscopia ha alcanzado un éxito sustancial en las enfermedades reumatológicas.⁷ Los hallazgos patológicos en el lecho ungueal forman parte de los criterios diagnósticos de la esclerodermia y se emplean en la monitorización de la progresión de la enfermedad. En el caso de los pacientes con hipertensión pulmonar, esta microvasculatura también puede verse alterada.

Se ha demostrado que en pacientes con hipertensión sistémica no controlada también presentan una reducción de la densidad, sugiriendo pérdida funcional y estructural de la densidad capilar. Se ha estudiado la posible utilidad de la capilaroscopia en la enfermedad cardiovascular, detectando una mayor frecuencia de anomalías morfológicas en aquellos pacientes con fallo cardíaco con fracción de eyección preservada. Entre pacientes con esclerosis sistémica, los patrones del lecho ungueal se emplearon para la detección de aneurismas aórticos y para la estratificación del riesgo de eventos cardíacos. El patrón de esclerodermia avanzado fue un predictor independiente de riesgo cardiovascular.⁸

En casos de HT pulmonar se encuentran con mayor frecuencia áreas avasculares, y la densidad capilar se correlaciona de manera inversamente proporcional con la presión arterial pulmonar.⁹⁻¹³ La capilaroscopia puede ser de interés en diversas enfermedades reumáticas, de entre las que destaca la esclerodermia, en las que la detección temprana de la HT pulmonar puede condicionar de manera significativa el pronóstico del paciente.

Así pues, la videocapilaroscopia podría suponer, en combinación con otros métodos como el algoritmo DETECT o el ecocardiograma una herramienta a tener en cuenta para el diagnóstico temprano de HT pulmonar en casos de esclerodermia.⁹⁻¹¹

En los últimos años el uso de la inteligencia artificial aplicada a la capilaroscopia ha llevado su desarrollo a límites antes impensables y establece un futuro muy prometedor para la capilaroscopia. Por ejemplo, se están desarrollando sistemas de inteligencia artificial capaces de analizar imágenes médicas y detectar patrones que puedan indicar una enfermedad. Esto puede ayudar a los médicos a realizar diagnósticos precisos y ahorrar tiempo en la interpretación de imágenes.¹⁴⁻¹⁵

Este estudio pretende presentar una valoración global de los hallazgos capilaroscópicos a través del uso de inteligencia artificial en una cohorte de pacientes con HTP, categorizándolos y correlacionándolos con las diversas manifestaciones, categorías y hallazgos objetivados a través de pruebas complementarias.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes prospectivo, llevado a cabo por la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se seleccionaron todos los pacientes en seguimiento activo por el Comité de Hipertensión Pulmonar en el período comprendido entre noviembre de 2023 y abril de 2024.

3.1 POBLACIÓN ESTUDIADA

Se seleccionó como población de estudio a los pacientes incluidos en la base de datos del Comité de Hipertensión Pulmonar del HCU Lozano Blesa de Zaragoza. Previo a la realización de capilaroscopia se les informó del procedimiento y se solicitó consentimiento informado por escrito.

Los criterios de inclusión fueron:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar confirmada.
 - o Cateterismo cardíaco compatible
 - o Datos compatibles de HTP estimados por ecocardiografía y/o resonancia magnética cardíaca asociados a datos clínicos y/o etiología concordante.
- Seguimiento activo al menos en últimos 3 meses por Unidad de HTP.
- Situación clínica de estabilidad funcional según escalas de riesgo.

Criterios de exclusión:

- Pérdida de seguimiento activo previo
- Denegación del consentimiento.
- Ingreso hospitalario en el último mes antes de la selección.

3.2 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para realizar este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sobre la hipertensión pulmonar, así como sobre la técnica de capilaroscopia y las posibles aplicaciones que se han estudiado hasta la fecha.

Esto se realizó empleando las diversas bases de datos disponibles, tales como Pubmed, Scielo, Google Scholar o Scopus.

Las palabras clave fueron:

- Capillaroscopy
- Pulmonary hypertension.

Tomando como ejemplo la búsqueda realizada en la base Pubmed, si bien es cierto que, por separado, ambos conceptos arrojaban un buen número de resultados (1941 en el caso de “capillaroscopy” por sí sola y hasta 82751 en el caso de “pulmonary hypertension”), cuando ambos se combinaban el número de resultados se veía reducido a tan solo 90 artículos.

Otros artículos se extrajeron a partir de las fuentes de los encontrados a través de las mencionadas búsquedas.

3.3 MÉTODOS

Para llevar a cabo el estudio se diseñó una base de datos en la cual se incorporaron pacientes previamente diagnosticados de hipertensión pulmonar, de los cuales se recogieron datos demográficos, clínicos, pruebas complementarias y tratamiento.

Se analizó la población de pacientes en seguimiento por el Comité de HTP seleccionando aquellos que se encontraban en seguimiento activo y cumplían los criterios de inclusión previamente mencionados. Se contactó con ellos telefónicamente informándoles de la prueba complementaria a realizar, siendo citados para su realización en el caso de aceptar su inclusión en el estudio. Previo a la inclusión de datos, se solicitó confirmación de su participación a través del consentimiento informado CAPI-GEAS.

3.4 PRUEBA COMPLEMENTARIA: CAPILAROSCOPIA

Los pacientes citados acudieron a la planta de Medicina Interna del Hospital Clínico, donde se les informó del objetivo del estudio, del procedimiento de la prueba a la que iban a ser sometidos y del almacenamiento de los datos que se obtuvieran con fines de investigación, entregándose además un documento de consentimiento para firmar en caso de acceder a la participación en el estudio.

Una vez explicado y constatando que comprendían la información proporcionada, se les practicó una capilaroscopia que quedó recogida de forma anonimizada siguiendo las indicaciones y la técnica ya citadas en el apartado introductorio.

Las imágenes obtenidas a partir de las capilaroscopias fueron almacenadas para su análisis a Capillary.io. La plataforma Capillary.io fue utilizada para el análisis capilaroscópico, así como base de datos para almacenar, de manera codificada y conforme a la Ley de Protección de Datos, la información clínica relevante relacionada con cada paciente.

3.5 RECOGIDA DE DATOS

Se accedió a la base de datos de enfermedades autoinmunes para valorar a aquellos pacientes con HTP susceptibles de estudio de cada paciente y, posteriormente, se relacionaron los datos obtenidos en la capilaroscopia con aquellos obtenidos en la base de datos.

Se tuvieron en cuenta datos demográficos (edad, sexo), pruebas diagnósticas tales como sus cateterismos y ecocardiogramas realizados en las fechas más cercanas a la de la realización de la capilaroscopia con la intención de obtener resultados que reflejasen con mayor certeza el estado de la muestra en el momento de la realización de la prueba).

Se recabaron, asimismo, los resultados obtenidos en las pruebas funcionales más recientes, y las cifras de proBNP obtenidas en las últimas analíticas que se les habían realizado. Por último, se comprobó y anotó la medicación que los pacientes tomaban como parte de su tratamiento.

3.6 METODOLOGÍA

En primera instancia se practicó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. En el caso de las variables cuantitativas se utilizaron la media y la desviación estándar (SD). Las variables cualitativas se analizaron en base a las frecuencias absolutas y los porcentajes correspondientes.

Posteriormente se realizó una segunda fase comparativa mediante análisis bivariante tratando de ahondar en la relación entre los diferentes hallazgos obtenidos durante las capilaroscopias y el resto de variables (los resultados de las pruebas del cateterismo, el ecocardiograma, pruebas funcionales y tratamientos), así como las diferencias que

podieran darse entre los diversos tipos de HTP. Las variables cualitativas independientes se sometieron al análisis estadístico de Chi cuadrado, y las variables cuantitativas fueron analizadas a través de la T de Student. Se valoró si las diferencias halladas durante el estudio eran significativamente estadísticas, fijando el nivel de significación en $p < 0,05$. El software utilizado fue el de Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en versión 22.00 con licencia de la Universidad de Zaragoza.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo obtuvo el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación Clínica de la Comunidad de Aragón (CEICA) con el código C.I. 21/11/2018, Acta N° 20/2018. Para este estudio se obtuvo el consentimiento informado firmado de cada paciente, y la base de datos empleada fue anonimizada de manera que no se incluyeron datos que permitieran la identificación de los pacientes ni durante la obtención de los datos ni en su posterior análisis.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Conocer la asociación y distribución de los diferentes hallazgos capilaroscópicos en los diferentes tipos de hipertensión pulmonar.

Objetivos secundarios:

- Describir los principales hallazgos capilaroscópicos en hipertensión pulmonar
- Conocer la presencia de hallazgos específicos en función de los datos hemodinámicos y subtipos clínicos.
- Conocer la asociación entre hallazgos capilaroscópicos y grado de severidad de la hipertensión pulmonar medido mediante ecocardiografía.
- Describir los cambios morfológicos de la microvasculatura en función del tratamiento administrado.

5. RESULTADOS

5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

En el estudio se recogieron datos de un total de 37 pacientes. De entre dichos pacientes, 11 eran varones (29,7%) y 26 eran mujeres (70,3%). Del total de la muestra analizada, 36 pacientes fueron de raza caucásica (97,3%) y uno de ellos era de raza amerindia (2,7%).

En relación a los datos según su cateterismo, 20 de los pacientes cumplieron datos de cateterismo compatibles con HTP de tipo precapilar, representando un porcentaje del 71,4%, mientras que 5 de ellos presentaban HTP postcapilar, suponiendo un 17,9% del total. Por último, 3 de los pacientes estudiados presentaron una HTP mixta, con un porcentaje del 10,7%. Respecto al subtipo de HTP, 10 padecían HTP tipo 1 (35,7%). 7 pacientes presentaban HTP tipo 2 (25%), 2 presentaban HTP tipo 3 (7,1%), 8 tenían HTP tipo 4 (28,6%) y 1 paciente presentaba HTP tipo 5 (3,6%). Estos datos se reflejan en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de pacientes en función del subtipo de HTP.

	N (%)
HTP tipo 1	10 (35,7%)
HTP tipo 2	7 (25%)
HTP tipo 3	3 (7,1%)
HTP tipo 4	8 (28,6%)
HTP tipo 5	1 (3,6%)

De forma complementaria, se analizó la patología subyacente. En 13 pacientes (46,4%) se confirmó asociación con enfermedad autoinmune, en 8 pacientes (28,6%) secundaria a patología tromboembólica y causa cardíaca en 7 pacientes (25%).

De entre los individuos participantes en el estudio, 26 tenían realizado un cateterismo cardíaco confirmatorio. La PAPm media fue de 28,61 mmHg (SD 10,01); mientras que la PEP media fue de 13,71 mmHg (SD 6,44). Las RVP tuvieron una media de 4,09 UW (SD 2,92). Por último, el gasto cardíaco medio fue de 5,88 l/min (SD 4,91).

Dentro de la muestra, 35 pacientes tenían disponibles los resultados de un ecocardiograma transtorácico. En relación a los datos obtenidos por ecocardiografía se objetivó una FEVI media de 63,03% (SD 7,82). La media de velocidad de regurgitación tricúspidea fue de 2,95 m/s (SD 0,63). La media de la TAPSE fue de 19,67 (SD 5,22). La E_e media

calculada fue 10,06 (SD 3,61). Respecto al diámetro de la vena cava inferior, se obtuvo una media de 1,87 cm (SD 0,52). Por último, la media del área de la aurícula derecha fue de 22,15 cm² (SD 8,17).

El test de la marcha fue realizado en un total de 22 sujetos, con una media de metros andados en 6 minutos de 455,82 (SD 106,32). En referencia a los datos analíticos, se dispuso del pro-BPN en todos los participantes con una media de 1148,31 ng/L (SD 1341,28).

Se realizó prueba de función respiratoria a 30 pacientes durante su diagnóstico y/o seguimiento. La DLCO pudo determinarse en 23 de los estudiados, con una media global de 65,39% (SD 17,50). La CVF determinó en la totalidad de pacientes, presentando unos datos medios de 91,13% (SD 23,91).

Se analizó la disnea referida por el paciente en la consulta más próxima a la realización de capilaroscopia mediante la escala NYHA. Del total 10 (28,4%) obtuvieron presentaron disnea grado 0, ocho (21,6%) una puntuación en la escala NYHA de 1, 4 (10,8%) pacientes presentaron una puntuación de 2, seis (16,2%) una puntuación de 3 y, finalmente 5 pacientes (14,2%) una puntuación de 4. Todos los sujetos estudiados fueron sometidos a una evaluación de su escala de riesgo. De entre ellos, 19 (51,4%) calificaron como individuos de riesgo bajo, 6 (16,2%) como riesgo medio y 12 (32,4%) fueron considerados pacientes de riesgo alto.

En referencia al tratamiento un total de 27 de los sujetos estudiados estaban anticoagulados, suponiendo un 73% de la muestra total. Los pacientes de la muestra presentaron gran diversidad de tratamientos concomitantes. De entre los estudiados, 4 (10,8%) tomaban amlodipino y 2 de los pacientes estaban en tratamiento con nifedipino, siendo estos un 5,4%. Al analizar el tratamiento vasodilatador específico 4 pacientes seguían un tratamiento con tadalafilo (10,8%) y un único paciente (2,7%) estaba en tratamiento con sildenafil. Además, 4 de ellos se encontraban en tratamiento activo con riociguat (10,8%). En el subgrupo de pacientes en tratamiento con antagonistas del receptor de la endotelina II, dos pacientes se encontraban en tratamiento con ambrisentán en el momento del estudio, un único sujeto (2,7%) tomaba bosentán, y 5 de los estudiados (13,5%) seguían una pauta de macitentan. Finalmente, en referencia a la tercera vía de la

prostaglandina, el selexipag fue utilizado en 2 de los pacientes incluidos, sin presentar en la cohorte el uso de otros prostanoides.

Como se ha comentado previamente en el apartado de material y métodos, se les realizó una capilaroscopia al total de los pacientes incluidos. La media de milímetros estudiados en las capilaroscopias fue de 60,77 (SD 5,11). La densidad media de los capilares en dichas pruebas fue de 7,97 capilares/mm (SD 1,5). El porcentaje medio de capilares normales fue del 60,72% (SD 15,55). El porcentaje medio de capilares dilatados fue del 27,20% (SD 13,64), mientras que el porcentaje medio de capilares tortuosos fue del 12,78% (SD 5,93), el porcentaje medio de megacapilares sumó un 1,83% (SD 7,31) y el porcentaje medio de ramificaciones resultó en un 2,02% (SD 1,99). El porcentaje medio de hemorragias en la capilaroscopia supuso un 0,18% (SD 0,25). La media de megacapilares fue de 3,97 (SD 12,825). El número medio de ramificaciones fue de 9,54 (SD 9,36) y el número medio de hemorragias fue de 10,83 (SD 13,96). La media del ápex capilar fue de 0,018849 micrómetros (SD 0,0049142). La media capilar venosa fue de 0,015430 micrómetros (SD 0,0037089). Por último, la media de la rama arterial fue de 0,013549 micrómetros (SD 0,0032855).

Se analizaron las medias de todos los hallazgos capilaroscópicos en función del subtipo de HTP obteniendo los resultados mostrados en la tabla 2.

Tabla 2. Hallazgos capilaroscópicos en los diferentes tipos de HTP

	HTP 1	HTP 2	HTP 3	HTP 4	HTP 5
Densidad (mm)	8,32 (0,75)	8,15 (0,91)	9,01 (1,14)	7,71 (1,64)	7,94
Normales %	60,95 (12,75)	66,98 (10,70)	77,51 (1,48)	58,89 (9,99)	75,51
Dilatados %	28,29 (15,75)	21,5186 (10,22)	15,3950 (0,22)	33,68 (9,23)	12,55
Tortuosos %	13,26 (4,82)	12,4371 (3,75)	7,1650 (2,72)	11,64 (6,94)	11,11
Megacapilares %	0,18 (0,32)	0,2471 (0,52)	0,1350 (0,19)	0,21 (0,35)	0,21
Ramificaciones %	2,13 (2,11)	2,42 (2,42)	1,24 (1,01)	0,69 (1,26)	2,47
Hemorragias%	0,15 (0,16)	0,08 (0,05)	0,13 (0,09)	0,16 (0,16)	0,00
Número de megacapilares	1,00 (1,89)	1,00 (1,91)	0,50 (0,71)	0,63 (0,74)	1,00
Número de ramificaciones	10,50 (10,00)	11,14 (10,71)	7,00 (7,07)	3,38 (7,17)	12,00
Número de hemorragias	9,40 (10,26)	5,14 (3,28)	6,50 (3,53)	9,75 (10,02)	
Media ápex (mcm)	0,0181 (SD 0,0029)	0,0172 (SD 0,0020)	0,0163 (SD 0,0002)	0,0190 (SD 0,0015)	0,015
Media venosa (nanómetros)	0,0153 (SD 0,0020)	0,0140 (SD 0,0019)	0,0136 (SD 0,0002)	0,0155 (SD 0,0020)	0,011
Media arterial	0,1344 (SD 0,0017)	0,0123 (SD 0,0015)	0,0119 (SD 0,0001)	0,0135 (SD 0,0017)	0,010

5.2 ESTUDIO COMPARATIVO

Se realizó una comparación en los hallazgos capilaroscópicos y las diferentes variables analizadas en el estudio, tales como datos demográficos, tipo de HTP, resultados de las pruebas complementarias; cateterismo, ecocardiograma y pruebas funcionales respiratorias, obteniendo los resultados que se enumeran a continuación.

Resultados comparativos por datos demográficos

Al analizar los datos capilaroscópicos en función del sexo (tabla 3), destacó que las mujeres presentaron de manera significativa ($p < 0,05$) una menor densidad de capilares, siendo esta de 8,69 (SD 0,67) en los varones y de 7,66 (SD 1,64) en las mujeres. De igual forma, el subgrupo de mujeres presentó un mayor porcentaje de capilares dilatados, con un 29,65% (SD 14,72) respecto al 21,40% (SD 8,99) en el caso de los varones, encontrándose también diferencias significativas ($p < 0,04$). Al analizar las diferentes

medidas capilares, se objetivó que esté aumento de dilataciones principalmente se debió a la media del ápex capilar, donde se encontraron diferencias significativas.

Tabla 3. Resultados comparativos por sexo.

	Hombres (n:11)	Mujeres (n:26)	p
Densidad (mm)	8,69 (SD 0,67)	7,66 (SD 1,64)	<u>0,05</u>
Normales %	66,85 (SD 9,91)	58,13 (SD 16,89)	0,06
Dilatados %	21,40 (SD 8,99)	29,65 (SD 14,72)	<u>0,04</u>
Tortuosos %	13,80 (SD 5,70)	12,35 (SD 6,09)	0,50
Megacapilares %	0,076 (SD 0,10)	2,57 (SD 8,66)	0,15
Ramificaciones %	2,21 (SD 1,65)	1,94 (SD 2,14)	0,68
Hemorragias%	0,11 (SD 0,10)	0,21 (SD 0,29)	0,11
Número de megacapilares	0,36 (SD 0,50)	5,50 (SD 15,12)	0,09
Número de ramificaciones	11,64 (SD 8,44)	8,65 (SD 9,74)	0,36
Número de hemorragias	5,91 (SD 5,56)	13,00 (SD 15,99)	0,16
Media ápex (mcm)	0,0169 (SD 0,0014)	0,0197 (SD 0,0056)	<u>0,02</u>
Media venosa	0,0142 (SD 0,0016)	0,0160 (SD 0,0042)	0,07
Media arterial	0,0124 (SD 0,0014)	0,0140 (SD 0,0037)	0,07

Resultados comparativos por clasificación de HTP según datos hemodinámicos.

Se realizó una comparación entre los resultados obtenidos en función de si los pacientes presentaban una HTP precapilar o postcapilar (Tabla 4). El subgrupo de pacientes con HTP precapilar presentó un mayor porcentaje de dilataciones respecto al subgrupo postcapilar, con porcentajes de 28,46% (SD 13,92) y de 17,67% (SD 8,47), respectivamente, con significación casi estadística (p 0,05).

Tabla 4. Medias en hallazgos capilaroscópicos en función de subtipos pre y postcapilar.

	Precapilar (20)	Postcapilar (5)	p
Densidad (mm)	8,11 (SD 1,22)	8,06 (SD 1,04)	0,92
Normales %	62,50 (SD 12,38)	70,69 (SD 10,40)	0,17
Dilatados %	28,46 (SD 13,92)	17,67 (SD 8,47)	0,05
Tortuosos %	11,72 (SD 5,59)	11,71 (SD 4,33)	0,80
Megacapilares %	0,20 (SD 0,31)	0,28 (SD 0,62)	0,59
Ramificaciones %	1,56 (SD 1,81)	2,24 (SD 2,50)	0,31
Hemorragias%	0,15 (SD 0,16)	0,10 (SD 0,05)	0,56
Número de megacapilares	0,85 (SD 1,39)	1,00 (SD 2,24)	0,89
Número de ramificaciones	7,70 (SD 9,01)	10,20 (SD 11,10)	0,66
Número de hemorragias	9,21 (SD 9,66)	6,40 (SD 2,97)	0,28
Media ápex (mcm)	0,0182 (SD 0,0024)	0,0167 (SD 0,0021)	0,23
Media venosa	0,0151 (SD 0,0020)	0,0136 (SD 0,0020)	0,18
Media arterial	0,0132 (SD 0,0017)	0,0120 (SD 0,0016)	0,16

Se estudió la presencia de megacapilares en sujetos con HTP de forma cualitativa. En aquellos con HTP precapilar, un 45% presentaba megacapilares. En el caso de los pacientes con HTP postcapilar, se objetivó la existencia de megacapilares en el 40%. En los pacientes con HTP mixta, un 33,3% tenían megacapilares. Estos datos no tuvieron significación estadística ($p=0,92$)

Durante el estudio, se objetivó la presencia de hemorragias con un área mayor a 1500 mcm cúbicos en el 30% de los pacientes con HTP precapilar. Este porcentaje resultó del 20% en el caso de los individuos con HTP postcapilar y del 0% en los pacientes con HTP de tipo mixto, sin presentar estos datos significación estadística ($p=0,51$).

Se observó que el 40% de los sujetos con HTP precapilar tenía un porcentaje mayor de 66% de capilares normales, mientras que en el tipo postcapilar este porcentaje fue del 60% sin encontrar ningún caso en la HTP mixta, sin significación estadística ($p=0,24$) El 35% de pacientes con HTP precapilar presentó un porcentaje mayor al 33% de dilataciones. Asimismo, en los pacientes que presentaban HTP postcapilar el porcentaje de pacientes con más de un 33% de dilataciones fue del 0%. Por último, en el caso de la HTP de tipo mixto el porcentaje fue del 33,3%. Estos datos no tuvieron significación estadística ($p=0,29$)

Todos los pacientes con HTP presentaron más del 10% de megacapilares, dándose esta situación en el 50% de los sujetos con HTP de tipo precapilar, en el 80% de los sujetos con HTP postcapilar y en el 66,7% de quienes sufrían una HTP mixta, sin presentar significación estadística ($p=0,45$)

Resultados comparativos por clasificación de HTP según etiología

Se analizó de igual forma las diferencias entre los hallazgos capilaroscópicos entre las diversas patologías de base (conectivopatía, tromboembolismo crónico y etiología cardíaca). Los resultados se pueden observar en las tablas 1-3 de anexo.

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el subgrupo de pacientes con HTP del tipo 1 (conectivopatía) aunque destacó un mayor número de megacapilares (0,9/mm respecto a 0,8/mm en el subgrupo con otras etiologías), ramificaciones (10,8/mm respecto a 7 ramificaciones/mm en el resto) y microhemorragias (8,92/mm respecto a 7,6/mm) sin encontrar diferencias significativas en ninguno de los análisis realizados (Tabla 1. Anexo).

Al realizar un análisis cualitativo se objetivó que un 15,4% en los pacientes que presentaban conectivopatías presentaron >33% de sus capilares con características normales respecto al 40% en los pacientes con el resto de etiologías, sin presentar significación estadística ($p=0,15$) De igual forma, se encontró un porcentaje mayor al 1% de megacapilares en el 53,8% de sujetos que presentaban conectivopatías y en el 73,3% de aquellos que no las presentaban. No hubo significación estadística ($p=0,28$)

En el subgrupo de pacientes con HTP tipo 4 (etiología tromboembólica) se obtuvo un mayor porcentaje de capilares dilatados, siendo de 33,69% (SD 9,24) en comparación con el 23,85% (SD 13,40) del resto de pacientes con otras etiologías de HTP. Por otra parte, también se constató que el número de ramificaciones era menor en los pacientes con HTP tipo 4, teniendo estos una media de 3,38 (SD 7,17) en contraposición a la media del resto, situada en 10,45 (SD 9,37). Ambos datos fueron estadísticamente significativos, con una p de 0,04 y 0,05 respectivamente (Tabla 2. Anexo).

En los pacientes con TEP un 37,5% presentó un área de hemorragias mayor de 1500 mcm cúbicos, mientras que en el resto de etiologías el porcentaje fue de 20%. Estos datos no tuvieron significación estadística ($p=0,33$) De igual forma se objetivó que el 25% de los pacientes con HTP tipo 2 presentaron más del 66% de capilares normales. En los pacientes con otras etiologías, el porcentaje que superaba el 66% de capilares normales supuso un 45%, sin significación estadística ($p=0,33\%$) El porcentaje de dilataciones superó el 33% en el 62,5% de los sujetos con TEP respecto a únicamente un 15% de quienes no lo tenían. Estos datos presentaron significación estadística ($p=0,012$)

Finalmente, en el subgrupo de pacientes con HTP tipo 2, secundaria a causa cardíaca, aunque se encontró un menor número de megacapilares (0,6 respecto a 0,92), ramificaciones (0,7 versus 2,2) y microhemorragias (5,60 respecto a 9,67), no se encontraron diferencias significativas en ninguna de ellas (Tabla 3. Anexo).

Se estudió el porcentaje de capilares normales en los diferentes grupos de HTP. Un 46,2% de los individuos con conectivopatías superó el 66% de capilares normales, mientras que en el resto de causas el porcentaje se redujo al 33,3%. Los datos obtenidos no tuvieron significación estadística ($p=0,49$)

De forma cualitativa, el 60% de pacientes con HTP atribuida a cardiopatía presentaba >33% de capilares normales respecto al 36,8% de pacientes con una HTP atribuida a otras causas. No hubo significación estadística ($p=0,35$) Las dilataciones superaron el 33% en el 20% de individuos con HTP tipo 2, mientras que en el resto este porcentaje fue del 36,8%, sin presentar estos datos significación estadística ($p=0,48$) Finalmente se estudió el porcentaje de megacapilares según el grupo de HTP. En pacientes que presentaban HTP tipo 2 el 80% presentaron más de un 10% de

megacapilares, mientras que en el resto de sujetos el 52,6% superaron el 10% de megacapilares. No hubo significación estadística ($p= 0,27$)

Se realizó una comparación de los principales hallazgos capilaroscópicos agrupados mediante diferentes puntos de corte obteniendo los resultados mostrados en la tabla 5.

Tabla 5. Hallazgos capilaroscópicos según tipo de HTP.

	HTP 1	HTP 2	HTP 3	HTP 4	HTP 5	p
Hemorragias >1500	20%	14,3%	0%	37,5%	100%	0,30
Normales >66%	30%	42,9%	100%	25%	100%	0,22
Dilataciones >33%	20%	14,3%	0%	62,5%	0%	0,15
Tortuosidades <50%	0%	0%	0%	0%	0%	
Megacapilares >10%	60%	71,4%	50%	50%	0%	0,7
Megacapilares dicotómico	50%	42,9%	0%	37,5%	100%	0,53

Resultados comparativos según cateterismo.

Respecto a la PAPm obtenida durante el cateterismo, se estableció un punto de corte de 40 mmHg. Se comprobó que, en el grupo cupa PAPm era >40, la densidad capilar era mayor, con 8,61 capilares/mm (SD 0,25), mientras que el grupo con una PAPm menor de 40 presentaba una densidad de 8,00 capilares/mm (SD 1,16). Estos datos tuvieron significación estadística ($p 0,04$) y se muestran en la tabla 6. De igual forma se analizaron el resto de parámetros obtenidos durante el cateterismo cardíaco (PEP, RVT y GC) sin encontrar diferencias significativas. Estos datos se muestran en las tablas 4-6 del anexo.

Tabla 6. Resultados comparativos según cateterismo.

	PAPm <40 (23)	PAPm >40 (3)	p
Densidad (mm)	8,00 (SD 1,16)	8,61 (SD 0,25)	0,04
Normales %	63,83 (SD 11,85)	56,73 (SD 6,14)	0,17
Dilatados %	25,67 (SD 11,82)	32,60 (SD 13,82)	0,48
Tortuosos %	12,92 (SD 5,37)	12,81 (SD 7,16)	0,85
Megacapilares %	0,24 (SD 0,39)	0,06 (SD 0,11)	0,11
Ramificaciones %	1,76 (SD 1,87)	1,90 (SD 2,56)	0,93
Hemorragias%	0,13 (SD 0,14)	0,20 (SD 0,18)	0,60
Número de megacapilares	1,00 (SD 1,60)	0,33 (SD 0,58)	0,20
Número de ramificaciones	8,26 (SD 8,51)	10,33 (SD 13,65)	0,82
Número de hemorragias	8,18 (SD 8,40)	12,67 (SD 11,24)	0,57
Media ápex (mcm)	0,0178 (SD 0,0024)	0,0188 (SD 0,0022)	0,50
Media venosa	0,0147 (SD 0,0021)	0,0155 (SD 0,0017)	0,51
Media arterial	0,0129 (SD 0,0017)	0,0136 (SD 0,0015)	0,54

Resultados comparativos según ecocardiografía.

Respecto al estudio de la IT, se encontró que el porcentaje de ramificaciones aumentaba cuando el valor era <3,2 m/s; con un porcentaje de 2,58 (SD 1,97) de ramificaciones respecto a un 1,20% (SD 1,80) en el grupo que presentaba una IT aumentada. Además, el número de ramificaciones también fue mayor en el grupo con una IT <3,2 m/s. Estos sujetos presentaron una media de 12,05 ramificaciones (SD 9,12) en contraposición a la media del grupo >3,2 m/s; con una media de 5,86 ramificaciones (SD 8,19). Estos datos fueron estadísticamente significativos (p 0,04).

Para el estudio con respecto a la IT se establecieron dos puntos de corte, siendo el menor de 2,8 y el mayor de 3,2. De entre los pacientes con una IT <2,8 el 56,3% tuvo más de

un 10% de megacapilares. Cuando la IT fue $>2,8$ el porcentaje fue de un 77,8%. No hubo significación estadística ($p=0,18$) Se estudiaron las hemorragias según la IT que presentaban los pacientes. En aquellos con IT $<3,2$ el 35% superaba un área de hemorragia de más de 1500 micrómetros cúbicos, mientras que quienes presentaban una IT $>3,2$ el porcentaje fue del 21,4%. No se objetivó significación estadística ($p=0,39$)

Se estudió el porcentaje de megacapilares en función de la IT. De entre los pacientes con IT $<3,2$ un 65% superaron el 10% de megacapilares. De los pacientes con IT $> 3,2$ superaron dicho porcentaje un 71,4%. No hubo significación estadística ($p=0,69$).

Se compararon los hallazgos capilaroscópicos en función de las cifras de TAPSE, que estima de forma indirecta y focal la contracción del ventrículo derecho. Se utilizó la cifra de 18 como punto de corte, cifra ampliamente utilizada en la práctica habitual. Los resultados se muestran en la tabla 7. No se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de los hallazgos analizados.

Tabla 7. Hallazgos capilaroscópicos en función de TAPSE (punto de corte 18)

	TAPSE<18 (11)	TAPSE>18(21)	p
Densidad (mm)	8,53 (SD 0,62)	8,00 (SD 1,36)	0,14
Normales %	64,54 (SD 9,47)	59,79 (SD 18,07)	0,42
Dilatados %	25,27 (SD 11,84)	27,62 (SD 15,55)	0,64
Tortuosos %	12,75 (SD 5,29)	12,91 (SD 5,77)	0,94
Megacapilares %	0,07 (SD 0,12)	2,32 (SD 9,16)	0,27
Ramificaciones %	1,72 (SD 1,73)	1,94 (SD 2,08)	0,76
Hemorragias%	0,18 (SD 0,15)	0,15 (SD 0,26)	0,68
Número de megacapilares	0,36 (SD 0,67)	4,76 (SD 15,33)	0,20
Número de ramificaciones	9,00 (SD 8,67)	9,38 (SD 9,75)	0,91
Número de hemorragias	11,09 (SD 8,84)	9,30 (SD 13,71)	0,66
Media ápex (mcm)	0,0176 (SD 0,0018)	0,0190 (SD 0,0056)	0,30
Media venosa	0,0147 (SD 0,0020)	0,0154 (SD 0,0043)	0,54
Media arterial	0,0129 (SD 0,0016)	0,0136 (SD 0,0038)	0,44

Al investigar la presencia de megacapilares en función de la TAPSE se pudo objetivar que un 54,5% de los pacientes con una TAPSE inferior a 18 presentaban megacapilares, mientras que cuando la TAPSE superaba los 18 el porcentaje supuso un 38,1%. No hubo significación estadística ($p=0,37$). Entre los pacientes con una TAPSE <18, el 36,4% tuvo un área hemorrágica de más de 1500 micrómetros cúbicos. En aquellos individuos cuya TAPSE fue >18, el 28,6% presentó un área hemorrágica de más de 1500 micrómetros cúbicos. Estos datos no presentaron significación estadística ($p=0,65$).

Se estudió el porcentaje de capilares normales en función de la TAPSE, objetivando que un 36,4% de los pacientes con TAPSE<18 presentaron más de un 66% de capilares normales. Por otro lado, entre quienes tuvieron una TAPSE >18, este porcentaje fue del 42,9%, sin presentar estos datos significación estadística ($p=0,72$).

La presencia de más de un 33% de dilataciones fue del 18,2% en aquellos pacientes con una TAPSE <18 y del 38,1% en quienes presentaron una TAPSE>18. Estos datos no presentaron significación estadística (p=0,25). Se estudió la presencia de megacapilares en función de la TAPSE de los sujetos. Superaron un 10% de megacapilares el 72,7% de los individuos con una TAPSE <18 y el 57,1% de los individuos con una TAPSE >18, sin presentar estos datos significación estadística (p=0,39).

Se compararon los hallazgos capilaroscópicos en función del índice E_e, estableciendo un punto de corte de 7,7, según guías de ecocardiografía. Tras la comparación, se observó que el grupo con una E_e >7,7 presentaba un mayor porcentaje de capilares normales, con un 64,56% (SD 14,60) versus un 54,14% (SD 11,11) en quienes tuvieron una E_e <7,7. Estos hallazgos presentaron significación estadística (p 0,05)

Por otro lado, el porcentaje de tortuosidades fue mayor en quienes no superaron el punto de corte, teniendo estos un 18,83% (SD 2,95) comparados con el grupo con una E_e >7,7; que presentó un 12,25% (SD 5,01), con significación estadística (p 0,002)

Respecto al área de la aurícula derecha (AD), se estableció un punto de corte de 25mm, observando que existía un mayor porcentaje de capilares normales en aquellos con una AD >25mm, presentando este grupo un 67,41% (SD 11,22) en contra del 57,65% (SD 14,28) de quienes no superaron el punto de corte. Este dato fue significativo (p 0,04).

Por otro lado, también hubo un mayor porcentaje y número de ramificaciones en quienes no superaban los 25 mm, encontrándose un 2,68% (SD 2,27) de ramificaciones y un número medio de 12,26 (SD 10,32) comparados con el 0,84% (SD 0,79) y una media de 4,46 (SD 4,27) del grupo que superó el corte establecido. Ambos hallazgos fueron estadísticamente significativos (p 0,01 en los dos casos).

Resultados comparativos según tratamiento.

Se analizaron los diferentes hallazgos en las capilaroscopias de los pacientes en relación con el tratamiento en el momento de la prueba.

Se estudió la presencia de megacapilares en función del consumo de anticoagulantes. El 40,7% de los pacientes anticoagulados presentaban megacapilares. Se hallaron megacapilares en el 60% de los pacientes no anticoagulados. Estos datos no tuvieron significación estadística ($p=0,30$) La presencia de dilataciones fue superior al 33% en el 25,9% de los pacientes anticoagulados y en el 40% de los pacientes no anticoagulados, sin ser estos datos estadísticamente significativos ($p=0,41$). Se hallaron más de un 10% de megacapilares en el 59,3% de pacientes anticoagulados. En el caso de los pacientes no anticoagulados, se halló más de un 10% de megacapilares en un 70%. Los hallazgos no tuvieron significación estadística ($p=0,55$).

En relación con el tratamiento con furosemida se observó que el porcentaje de tortuosidades fue de 10,58% (SD 5,07) en quienes seguían un tratamiento con furosemida versus un 15,37% en quienes no lo hacían. Este hallazgo fue estadísticamente significativo ($p=0,014$). El resto de parámetros analizados se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Tratamiento con furosemida.

	Furosemida	No furosemida	p
Densidad	8,27 (SD 1,24)	7,78 (SD 1,70)	0,160
Normales %	64,37 (SD 13,12)	56,44 (SD 17,42)	0,134
Dilataciones %	26,64 (SD 14,48)	27,75 (SD 13,11)	0,791
Tortuosidades %	10,58 (SD 5,07)	15,37 (SD 5,97)	0,014
Megacapilares %	0,17 (0,32)	3,78 (SD 10,61)	0,137
Ramificaciones %	1,87 (SD 1,94)	2,20 (SD 2,10)	0,624
Hemorragias %	0,15 (SD 0,155)	0,22 (0,34)	0,433
Número de megacapilares	0,75 (SD 1,45)	7,76 (SD 18,42)	0,098
Número de ramificaciones	9,10 (SD 9,15)	10,06 (SD 9,85)	0,762
Número de hemorragias	9,58 (SD 9,58)	12,24 (SD 17,87)	0,590
Media ápex	0,01778 (SD 0,0025)	0,2011 (SD 0,0066)	0,154
Media venosa	0,01446 (SD 0,00218)	0,01445 (SD 0,0021)	0,85
Media arterial	0,0127 (SD 0,0018)	0,0145 (SD 0,00182)	0,113

En relación con el grupo de inhibidores de la fosfodiesterasa, se estudiaron las posibles implicaciones del tadalafilo y sildenafil. Se demostró que el grupo de pacientes bajo

tratamiento con tadalafilo presentaba un menor porcentaje y número de hemorragias, con una media de 4,50 hemorragias (SD 1,29) y un porcentaje de 0,07% (SD 0,02), a comparación de aquellos que no lo tomaban, en los que se objetivó una media de 11,63 hemorragias (SD 14,64) que supusieron un porcentaje de 0,19% (SD 0,27). Tanto el número de hemorragias como su porcentaje presentaron significación estadística (p 0,012 y p 0,015, respectivamente).

En relación a los antagonistas de los receptores de la endotelina II, encontramos pacientes en tratamiento con bosentán, ambrisentán y macitentán. Los resultados obtenidos del bosentán pueden verse en anexo (tabla 7) aunque no se muestran en resultados al incluir únicamente un paciente con tratamiento activo. En lo que respecta al tratamiento con ambrisentán, se objetivó que el grupo bajo tratamiento presentaba menor porcentaje y número de hemorragias, con un 0,05% (SD 0,02) y una media de hemorragias de 3,00 (SD 1,41) respecto al grupo que no tomaba ambrisentán, que presentó un 0,19% (SD 0,26) y una media de 11,29 hemorragias (SD 14,24). Estos hallazgos presentaron significación estadística (p 0,005). De forma similar con el macitentán, se encontró que aquellos pacientes bajo tratamiento presentaron una media de 0,40 megacapilares (SD 0,55), mientras que los sujetos que no tomaban macitentán obtuvieron una media de 4,53 megacapilares (SD 13,73). Este hallazgo fue estadísticamente significativo (p 0,018). Por otro lado, se observó que el número medio de hemorragias fue de 4,60 (SD 1,52) en el grupo que tomaba macitentán versus 11,84 (SD 14,82) en el grupo que no lo tomaba, con significación estadística (p 0,013).

Finalmente, se analizó el subgrupo de pacientes en tratamiento con selexipag. Se observó que el porcentaje de hemorragias fue de 0,06% (SD 0,013) con una media de 3,50 (SD 2,12) en quienes recibían tratamiento con selexipag, en contraposición a quienes no lo recibían, grupo en el que se constató un porcentaje del 0,19% (SD 0,26) y un número medio de hemorragias de 11,26 (SD 14,26). Esos hallazgos tuvieron significación estadística (p 0,019 y p 0,020). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Tratamiento con selexipag.

	Selexipag	No selexipag	p
Densidad	8,34 (SD 0,83)	7,94 (SD 1,53)	0,62
Normales %	71,70 (SD 15,99)	60,10 (SD 15,52)	0,49
Dilataciones %	17,55 (SD 20,19)	27,75 (SD 13,44)	0,60
Tortuosidades %	9,27 (SD 1,72)	12,98 (SD 6,04)	0,10
Megacapilares %	0,09 (SD 0,13)	1,93 (SD 7,51)	0,16
Ramificaciones %	4,04 (SD 2,90)	1,90 (SD 1,92)	0,48
Hemorragias %	0,06 (SD 0,03)	0,19 (SD 0,26)	<u>0,019</u>
Número de megacapilares	0,50 (SD 0,70)	4,17 (SD 13,17)	0,12
Número de ramificaciones	19,50 (SD 12,02)	8,97 (SD 9,07)	0,43
Número de hemorragias	3,50 (SD 2,12)	11,26 (SD 14,26)	<u>0,020</u>
Media ápex	0,0158 (SD 0,0036)	0,0195 (SD 0,0025)	0,42
Media venosa	0,0134 (SD 0,0031)	0,0155 (SD 0,0037)	0,51
Media arterial	0,0119 (SD 0,0024)	0,01364 (SD 0,0033)	0,50

6. DISCUSIÓN

La aplicación de la capilaroscopia del pliegue ungueal ya ha sido objeto de diversas publicaciones, en especial en relación con la patología autoinmune. Sin embargo, la literatura es escasa en cuanto a su uso entre sujetos sanos o con patologías diferentes.

Además, es el primer estudio realizado con el soporte de la IA aplicada a la capilaroscopia que nos permite no valorar únicamente la presencia o ausencia de alteraciones morfológicas, sino también el tamaño medio de cada uno de los grupos en cada una de sus partes (asas aferentes, eferentes y ápice), así como cuantitativamente el número de microhemorragias, la presencia de áreas avasculares u otros hallazgos.

En nuestro estudio ha sido posible determinar diferencias significativas entre las capilaroscopias en función del sexo del individuo en pacientes afectos de HTP. Se objetivó una mayor densidad capilar en los sujetos varones, así como un menor porcentaje de dilataciones respecto a las mujeres. Estos datos no han sido estudiados por otras cohortes¹⁸⁻²¹ e incluso no han sido descritos en otras poblaciones donde no se han encontrado diferencias atendiendo al sexo u otras características demográficas²²⁻²³. Sin embargo, en caso de confirmarse con series más numerosas, podría significar una diferente afectación microvascular en función del sexo.

No se encontraron diferencias significativas en las capilaroscopias en función del tipo de HTP de los pacientes, lo que nos puede llevar a pensar en un limitado valor a la hora de poder discernir en los diferentes subtipos, bien según cateterismo o bien según subtipo etiológico. Sin embargo, es posible que estos datos se hayan visto afectados por el tamaño muestral, ya que sí que es posible en nuestro estudio objetivar datos como un mayor porcentaje de megacapilares, ramificaciones y microhemorragias en el subgrupo de pacientes con HTP tipo 1, lo cual podría explicarse por un mayor número de pacientes con esclerodermia en este subgrupo, que característicamente presentan patrones capilaroscópicos específicos. De igual forma, destaca la presencia de un mayor número de dilataciones y un menor número de ramificaciones en el subgrupo de pacientes con HTP tipo 4 y, un mayor número de capilares normales en el subtipo 2. Estos resultados, aunque no significativos, podrían orientarnos a la búsqueda de diferentes “clúster” que

permitan únicamente con una capilaroscopia, prueba barata y enormemente fácil de realizar, identificar el subtipo del paciente y, por lo tanto, poder iniciar tratamiento de forma precoz.

Estos datos van en consonancia con los descritos por Arvanitaki et al.²⁴ que objetiva un mayor número de hallazgos en los subgrupos 1 y 4 al presentar reducción de la densidad capilar junto con un aumento de las dimensiones de los capilares, así como una mayor cantidad de bucles y la presencia de áreas avasculares. Además, observó que más de la mitad de los pacientes con HTP tipo 1 y un tercio de quienes padecían HTP tipo 4 presentaban hemorragias en la capilaroscopia. Por otro lado, en los pacientes con HTP tipo 4 se encontró un mayor porcentaje de anomalías morfológicas de los capilares y una cantidad significativamente mayor de trombos capilares en comparación con los controles sanos y con los sujetos con HTP tipo 1.

De forma complementaria otros estudios entre los que destaca el metaanálisis de Xia et al.²⁵⁻²⁷ muestra y corrobora como diferentes hallazgos objetivados en los pacientes con esclerodermia (grupo 1 de HTP), pueden tener implicación directa en el diagnóstico sugiriendo su inclusión dentro de escalas de detección ya establecidas como el DETECT. Nuestro estudio apoya estos datos ampliando, gracias a nuestros resultados, a una posible utilidad no sólo en la detección de este subgrupo si no también en la diferenciación entre tipo 1, 2 y 4.

En referencia a las pruebas complementarias, no se encontraron diferencias en función de los parámetros hemodinámicos de los cateterismos anteriores. Este hecho puede deberse a que muchos de estas intervenciones se realizaron muy separadas en el tiempo a la capilaroscopia, por lo que el estado del paciente durante la prueba no sería comparable al que presentaría durante el cateterismo. Aún así, sí ha sido posible establecer algunas características en función de si el mecanismo es precapilar o postcapilar, presentando las HTP precapilares un porcentaje significativamente superior de capilares dilatados en comparación con las postcapilares, lo que podría significar la utilidad de la capilaroscopia en su diferenciación. Esto podría ser de una gran utilidad clínica ya que, aunque el cateterismo se considera el gold estándar en esta patología, es más que demostrado su variabilidad en función de múltiples factores como grado de congestión del paciente y diferentes sistemas de medición utilizados, lo que conlleva en la práctica clínica dudas en

ocasiones sobre la fiabilidad de los parámetros obtenidos y, por consiguiente, la correcta catalogación del paciente en pre o postcapilar. En este caso, la capilaroscopia podría plantearse como una prueba complementaria adicional que permitiese corroborar las mediciones obtenidas.

De forma complementaria, en el ecocardiograma pudo establecerse que aquellos pacientes con una IT > 3,2 presentaban un menor número y porcentaje de ramificaciones. También se observó que los pacientes con un índice E_e < 7,7 había un menor porcentaje de capilares normales y un mayor porcentaje de capilares tortuosos lo que nos permitiría relacionar diferentes hallazgos capilaroscópicos con el grado o severidad de la hipertensión pulmonar. Este valor “pronóstico” podría ser considerado como un pilar de la capilaroscopia, permitiendo detectar a aquellos pacientes que tienen una mayor probabilidad de progresar y, por lo tanto, iniciar tratamiento de forma más precoz. Sin embargo, sería necesario un estudio prospectivo con diferentes cortes de seguimiento para corroborar estos hallazgos.

Al analizar y comparar los hallazgos capilaroscópicos en función del tratamiento pautado nuestro estudio arrojó datos más que interesantes.

En relación al tratamiento específico de la HTP, se constató que los pacientes que recibían tratamiento con tadalafilo y/o ambrisentán presentaban un porcentaje y número de hemorragias menor a quienes no lo recibían. Por otro lado, se determinó que existía un menor número de megacapilares y de hemorragias en quienes estaban adscritos al tratamiento con macitentan respecto a quienes no lo estaban. En relación con el selexipag, se vio que el porcentaje y número de hemorragias era también menor en quienes estaban bajo tratamiento en contraposición a quienes no lo hacían.

En contraposición, el paciente en tratamiento con bosentan se objetivó una densidad menor de capilares, así como un menor porcentaje de capilares normales, un mayor número y porcentaje de megacapilares, un mayor porcentaje y número de hemorragias y mayores medias de ápex, arterial y venosa que, en el resto de la muestra, que no se encontraba con dicho tratamiento. Todos estos datos irían a favor de un fracaso terapéutico, al presentar una densidad claramente disminuida, que implicaría afectación de la microvasculatura con inicialmente dilatación progresiva de capilares hasta presentar

megacapilares y, posteriormente, pérdida de relleno capilar y, consecuentemente, pérdida capilar por necrosis. Aunque son datos muy significativos, deben ser analizados con excesiva cautela al tratarse de un único paciente.

Estos datos mostrados podrían explicarse mediante el efecto ya demostrado de los IDP5, ARE2 y prostanoides en el remodelamiento de la vasculatura ²⁸. De forma fisiopatológica, la redistribución vascular producida por estos tratamientos podría explicar una mejor perfusión distal y, por consiguiente, una reducción significativa de la dilatación capilar, y la subsiguiente rotura (microhemorragias) y pérdida (necrosis) capilar. Estos hallazgos encontrados también apoyarían el valor pronóstico de la capilaroscopia, pudiendo valorar aquellos pacientes que van a tener una mayor respuesta al tratamiento pautado.

Por último, al estudiar los efectos del tratamiento con furosemida en la capilaroscopia, se determinó que los pacientes que tomaban furosemida presentaban un porcentaje de tortuosidades significativamente menor a quienes no seguían dicho tratamiento.

Todos estos datos llevan a pensar que los tratamientos mencionados son capaces de influir en los hallazgos capilaroscópicos modificando el remodelamiento de la microvasculatura de los pacientes que los reciben.

7. CONCLUSIONES

- La hipertensión pulmonar se asocia con la presencia de hallazgos capilaroscópicos.
- Los pacientes con hipertensión pulmonar precapilar presentan un mayor número de dilataciones.
- Parecen existir diferencias entre los diferentes hallazgos capilaroscópicos y los subtipos clínicos de hipertensión pulmonar.
 - La HTP tipo 1 presenta un mayor número de megacapilares, ramificaciones y microhemorragias.
 - La HTP tipo 4 presenta un mayor número de dilataciones.
- Los pacientes en tratamiento con ARE2 y selexipag presentan un menor número de anomalías capilares.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Feb 3;114(5):73-84. doi: 10.3238/arztebl.2017.0073. PMID: 28241922; PMCID: PMC5331483.
- 2- Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2020 Sep;95(9):1978-1988. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.039. PMID: 32861339.
- 3- Grover C, Jakhar D, Mishra A, Singal A. Nail-fold capillaroscopy for the dermatologists. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022 May-Jun;88(3):300-312. doi: 10.25259/IJDVL_514_20. PMID: 34877857
- 4- Ross JB. Nail fold capillaroscopy--a useful aid in the diagnosis of collagen vascular diseases. *J Invest Dermatol.* 1966 Oct;47(4):282-5. doi: 10.1038/jid.1966.143. PMID: 5954159.
- 5- Ocampo-Garza SS, Villarreal-Alarcón MA, Villarreal-Treviño AV, Ocampo-Candiani J. Capilaroscopia: una herramienta diagnóstica valiosa. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(5):347–52.
- 6- Smith V, Ickinger C, Hysa E, Snow M, Frech T, Sulli A, Cutolo M. Nailfold capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023 Mar;37(1):101849. doi: 10.1016/j.berh.2023.101849. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37419757.
- 7- 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;2015:1–17.
- 8- Lim MWS, Setjiadi D, Dobbin SJH, Lang NN, Delles C, Connelly PJ. Nailfold video-capillaroscopy in the study of cardiovascular disease: a systematic review. *Blood Press Monit.* 2023 Feb 1;28(1):24-32. doi: 10.1097/MBP.0000000000000624. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36281701; PMCID: PMC9815820
- 9- Xia Z, Wang G, Xiao H, Guo S, Liu Y, Meng F, Liu D, Li G, Zong L. Diagnostic value of nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis secondary pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Intern Med J.* 2018 Nov;48(11):1355-1359. doi: 10.1111/imj.13968. PMID: 29761614.

- 10-Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, Dijkmans BAC, Postmus PE, Smulders YM et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 191–6.
- 11-Karayusuf L, Akdoğan A, Kılıç L, Karadağ Ö, Kalyoncu U, Bilgen ŞA et al. Evaluation of association between capillaroscopic findings and organ involvements in Turkish systemic sclerosis patients. *RAED Dergisi* 2014; 6: 48–52.
- 12-Ong YY, Nikoloutsopoulos T, Bond CP, Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. Decreased nailfold capillary density in limited scleroderma with pulmonary hypertension. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16: 81–6.
- 13-Riccieri V, Vasile M, Iannace N, Stefanantoni K, Sciarra I, Vizza CD et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatology* 2013; 52: 1525.
- 14-Chojnowski M M, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Rheumatology*. 2016;54(2):67-72.
- 15-Gracia Tello B, Ramos Ibañez E. Nailfold capillaroscopy. *Med Clin (Barc)*. 2023 Jun 9;160(11):499-500. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.01.011. Epub 2023 Mar 10. PMID: 36907714.
- 16-Pauling JD. Could nailfold videocapillaroscopy usher in a new era of preventative disease-modifying therapeutic intervention in systemic sclerosis? *Rheumatology* 2017; 56: 1053–5.
- 17-Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340–9.
- 18-Meier F, Geyer M, Tiede H, Rieth A, Ghofrani HA, Müller-Ladner U et al. Is nailfold videocapillaroscopy a valuable diagnostic tool in pulmonary hypertension? *Eur Respir J* 2012; 40: 972.
- 19-Hurabielle C, Avouac J, Lepri G, de Risi T, Kahan A, Allanore Y. Skin telangiectasia and the identification of a subset of systemic sclerosis patients with severe vascular disease. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 1021–7.

- 20-Emrani Z, Karbalaie A, Fatemi A, Etehadtavakol M, Erlandsson BE. Capillary density: an important parameter in nailfold capillaroscopy. *Microvasc Res* 2017; 109: 7–18.
- 21-Ghizzoni C, Sebastiani M, Manfredi A, Campomori F, Colaci M, Giuggioli D et al. Prevalence and evolution of scleroderma pattern at nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis patients: clinical and prognostic implications. *Microvasc Res* 2015; 99: 92–5.
- 22-Sirufu MM, Bassino EM, De Pietro F, Ginaldi L, De Martinis M. Nailfold capillaroscopy: Clinical practice in non-rheumatic conditions. *Microvasc Res*. 2021 Mar;134:104122. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104122. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33316334.
- 23-Arvanitaki A, Giannakoulas G, Triantafyllidou E, Feloukidis C, Boutou AK, Garyfallos A, Karvounis H, Dimitroulas T. Peripheral microangiopathy in precapillary pulmonary hypertension: a nailfold video capillaroscopy prospective study. *Respir Res*. 2021 Jan 21;22(1):27. doi: 10.1186/s12931-021-01622-1. PMID: 33478514; PMCID: PMC7819216.
- 24-Corrado A, Correale M, Mansueto N, Monaco I, Carriero A, Mele A, et al. Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Microvasc Res* 2017; 114:46–51.
- 25-Hofstee HMA, Noordegraaf AV, Voskuyl AE, Dijkmans BAC, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:191–195.
- 26-Greidinger EL, Gaine SP, Wise RA, Boling C, Houston-Harris T, Wigley FM. Primary pulmonary hypertension is not associated with scleroderma-like changes in nailfold capillaries. *Chest* 2001; 120:796–800.
- 27-Xia Z, Wang G, Xiao H, Guo S, Liu Y, Meng F, Liu D, Li G, Zong L. Diagnostic value of nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis secondary pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2018 Nov;48(11):1355-1359. doi: 10.1111/imj.13968. PMID: 29761614.
- 28-Qin J, Wang G, Han D. Benefits of Macitentan in Patients with Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials. Glob Heart. 2023 Oct 26;18(1):58. doi: 10.5334/gh.1274.
PMID: 37901601; PMCID: PMC10607635.