

Luis Muñoz Rodríguez

Estudio de la microcirculación  
mediante capilaroscopia en  
pacientes con enfermedad  
pulmonar obstructiva crónica, y  
diabéticos. Relación con el grado  
de severidad

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Martínez Ubieto, Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LA MICROCIRCULACIÓN MEDIANTE  
CAPILAROSCOPIA EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA  
CRÓNICA, Y DIABÉTICOS. RELACIÓN CON EL  
GRADO DE SEVERIDAD

Autor

Luis Muñoz Rodríguez

Director/es

Martínez Ubieto, Javier

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2013



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y**  
**OBSTETRICIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

***“ESTUDIO DE LA MICROCIRCULACION MEDIANTE  
CAPILAROSCOPIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA, Y DIABETICOS. RELACION  
CON EL GRADO DE SEVERIDAD”***

**Luis Muñoz Rodríguez**

***Zaragoza, 2013***



El Dr. D. Javier Martínez Ubieto Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Zaragoza

**HACE CONSTAR:**

Que la tesis doctoral titulada **“ESTUDIO DE LA MICROCIRCULACION MEDIANTE CAPILAROSCOPIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA, Y DIABETICOS. RELACION CON EL GRADO DE SEVERIDAD”** realizada por D. Luis Muñoz Rodriguez bajo mi dirección y tutela, reúne los requisitos de calidad necesarios para optar al título de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza, mayo de 2013

Fdo: Doctor Javier Martinez Ubieto

*A mis padres, M<sup>o</sup> Pilar y Luis,  
a mi mujer Marta, mi hermano y mi hijo,*

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b>	<b>Pag</b>
<b>CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
<b>I.1.- CONCEPTO DE MICROCIRCULACIÓN</b>	<b>11</b>
<b>I.2.- ESTRUCTURA DEL SISTEMA CAPILAR</b>	<b>11</b>
I.2.1.- ESTRUCTURA CAPILAR	12
I.2.2.- INTERCAMBIO DE SUSTANCIAS A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CAPILAR	14
I.2.3.- INTERSTICIO Y LIQUIDO INTERSTICIAL	15
I.2.4.- CONTROL LOCAL DEL FLUJO SANGUINEO POR LOS TEJIDOS	16
I.2.4.1. Regulación local de la circulación	17
I.2.4.2. Control nervioso de la circulación	19
I.2.4.3. Control humoral de la circulación	21
<b>I.3.- ALTERACIONES DE LA MICROCIRCULACIÓN EN LA DIABETES MELLITUS</b>	<b>22</b>
I.3.1.- IMPACTO DE LA DIABETES MELLITUS EN LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA DEL CAPILAR	24
I.3.2.- MECANISMOS SECUNDARIOS Y PROGRESIÓN AL DAÑO VASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS	26
I.3.2.1. Retinopatía diabética	27
I.3.2.2. Nefropatía diabética	28
I.3.2.3. Neuropatía diabética	29
I.3.2.4. Afectación cutánea	29
<b>I.4.- ALTERACIONES DE LA MICROCIRCULACIÓN EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA</b>	<b>30</b>
I.4.1. PROCESO INFLAMATORIO	31
I.4.2. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL	31
<b>I.5.- ALTERACIONES DE LA MICROCIRCULACIÓN EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR</b>	<b>33</b>
I.5.1. REMODELADO VASCULAR	33
I.5.2. INFLAMACIÓN	34
I.5.3. VASOCONSTRICCIÓN PULMONAR	35

I.5.4. TROMBOSIS	35
I.5.5. HIPOXIA	36
<b>I.6.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b>	<b>39</b>
<b>I.7.- CONCEPTO DE CAPILAROSCOPIA Y TIPOS DE CAPILAROSCOPIA</b>	<b>42</b>
I.7.1. CONCEPTO DE CAPILAROSCOPIA	42
I.7.2. TIPOS DE CAPILAROSCOPIA	42
I.7.2.1. Capilaroscopia clásica	42
I.7.2.2. Videocapilaroscopia dinámica	44
I.7.2.3. Presión capilar digital	47
I.7.2.4. Tensión transcutánea de O <sub>2</sub> /CO <sub>2</sub>	47
I.7.2.5. Análisis combinado de diferentes parámetros	47
I.7.2.6. Análisis computerizado capilaroscópico	48
I.7.2.7. Videomicroscopía con Fluoresceína	48
<b>I.8.- SIGNOS CAPILAROSCOPICOS NORMALES Y PATOLÓGICOS</b>	<b>49</b>
I.8.1. SIGNOS CAPILAROSCOPICOS NORMALES	49
I.8.1.1. Morfología capilar	49
I.8.1.2. Vénulas subpapilares	50
I.8.1.3. Color del fondo	52
I.8.2. SIGNOS CAPILAROSCÓPICOS PATOLÓGICOS	53
I.8.2.1. Alteraciones del tamaño capilar	53
I.8.2.2. Alteraciones de la morfología capilar	54
I.8.2.3. El aspecto en banco de peces	56
I.8.2.4. Densidad capilar	56
I.8.2.5. Microhemorragias	57
I.8.2.6. Halo	58
<b>I.9.- CAPILAROSCOPIAS PATOLÓGICAS</b>	<b>59</b>
I.9.1. ESTUDIOS CAPILAROSCÓPICOS EN DIABETES MELLITUS	59
I.9.2. ESTUDIOS CAPILAROSCÓPICOS EN ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	63

I.9.3. ESTUDIOS CAPILAROSCÓPICOS EN OTRAS PATOLOGÍAS	64
I.9.3.1. Capilaroscopia en enfermedades reumáticas	65
I.9.3.2. Capilaroscopia en enfermedades no reumáticas	69
<b>CAPÍTULO II.- OBJETIVOS</b>	<b>72</b>
<b>CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>74</b>
<b>III.1.- MATERIAL</b>	<b>75</b>
III.1.1.- ÁMBITO GEOGRÁFICO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	75
III.1.2.- PERIODO DE ESTUDIO	76
III.1.3.- POBLACIÓN DE ESTUDIO	76
III.1.4.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	77
III.1.5.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	78
III.1.6.- PLAN DE TRABAJO	79
III.1.7.- PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS	80
III.1.7.1.- Variables clinico-demográficas	80
III.1.7.2.- Variables Bioquímicas	80
III.1.7.3.- Variables Funcionales Respiratorias	81
III.1.7.4.- Variables Ecocardiográficas	81
III.1.7.5.- Variables Fondo de Ojo	82
III.1.8.- TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	82
III.1.9.- PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS CON ESTUDIO DE DIFUSIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO	82
III.1.10.- ECOCARDIOGRAMA DOPPLER	83
III.1.11.- ESTUDIO DE FONDO DE OJO	84
III.1.12.- CAPILAROSCÓPIA PERIUNGUEAL	84
<b>III.2.- METODOS</b>	<b>86</b>
III.2.1.- BASE DE DATOS	86
III.2.2.- ANÁLISIS DE LOS DATOS	86

III.2.3.- CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMICIDAD	87
<b>CAPÍTULO IV. RESULTADOS</b>	<b>88</b>
IV.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO	89
IV.2.- PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	90
IV.3.- COMPARATIVO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA LEVE Y SEVERA	96
IV.4.- COMPARATIVO DE GRUPO CONTROL CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	106
IV.5.- COMPARATIVO DE GRUPO CONTROL CON PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA LEVE Y SEVERA	112
IV.6.- COMPARATIVO DE GRUPO CONTROL CON PACIENTES CON DIABETES MELLITUS	119
IV.7.- COMPARATIVO DE GRUPO CONTROL CON PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2	125
IV.8.- COMPARATIVO FONDO DE OJO Y PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1.	132
IV.9.- COMPARATIVO FONDO DE OJO Y PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.	133
IV.10.- COMPARATIVO TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1.	134
IV.11.- COMPARATIVO TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2	136
<b>CAPÍTULO V. DISCUSIÓN</b>	<b>138</b>
V.1.- SOBRE EL TEMA DE TRABAJO	139
V.2.- SOBRE EL MATERIAL	140
V.2.1.- CAPILAROSCÓPIA PERIUNGUEAL	140
V.2.2.- ECOCARDIOGRAMA DOPPLER	141
V.3.- SOBRE LOS RESULTADOS	144
V.3.1.- SOBRE EL GRUPO CONTROL	144
V.3.2.- SOBRE DIABETES MELLITUS	145
V.3.3.- TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS Y MODIFICACIONES CAPILAROSCÓPICAS	150
V.3.4.- SOBRE LA RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES DEL FONDO DE OJO Y CAPILAROSCÓPIA	151

V.3.5.- SOBRE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	153
V.3.6.- SOBRE HIPERTENSIÓN PULMONAR	156
<b>CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES</b>	<b>161</b>
<b>CAPÍTULO VII. ANEXOS</b>	<b>163</b>
ANEXO 1: ABREVIATURAS	164
ANEXO 2: LISTADO DE TABLAS	169
ANEXO 3: LISTADO DE FIGURAS	172
ANEXO 4: IMAGENES	173
<b>CAPÍTULO VIII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>178</b>

# **I.- INTRODUCCIÓN**

## **I.1.- CONCEPTO DE MICROCIRCULACIÓN.**

La circulación capilar desarrolla la función básica y última del sistema cardiovascular, que consiste básicamente en el intercambio de sustancias entre la sangre y las células del organismo facilitando su supervivencia. Posee gran capacidad de reserva vasodilatadora en respuesta a estímulos metabólicos, térmicos y farmacológicos, aun más, en la actualidad se debate su rol como reflejo de la enfermedad vascular generalizada subyacente<sup>1-4</sup>. La mayor parte de la microcirculación reside en la dermis capilar situada entre 1 y 2 micras por debajo de la epidermis.

## **I.2.- ESTRUCTURA DEL SISTEMA CAPILAR**

Los capilares son las ramas más pequeñas del árbol circulatorio y son el centro del sistema de la microcirculación.

Cada arteria nutriente que alcanza un órgano se ramifica varias veces hasta que sus últimas ramificaciones, de tamaño menor a 40 micras, se consideran arteriolas que poseen una rica capa muscular. De la porción final de las arteriolas se originan las metaarteriolas o arteriolas terminales, cuya estructura está a mitad de camino entre las arteriolas y los capilares<sup>5,6</sup>. Éstas con un diámetro 10-20 micras conservan fibras de músculo liso situadas de forma discontinua<sup>7</sup>.

De las metaarteriolas salen los capilares, algunos de los cuales son voluminosos y reciben el nombre de canales preferenciales; otros más pequeños son los denominados capilares

verdaderos.

En su punto de origen, los capilares, es decir cuando la metaarteriola da un capilar, están rodeados de un anillo de músculo liso denominado esfínter precapilar y este se contrae o relaja determinando el flujo existente en un lecho capilar concreto.

### **I.2.1. Estructura del Capilar**

La longitud media del capilar mide aproximadamente 1 mm y su diámetro es de 4 a 9 micras.

El capilar está compuesto por una capa unicelular de células endoteliales rodeada en el exterior por una capa colágena y de proteoglicano, llamada membrana basal, cuyo espesor es de unos 0,5 micras. El endotelio fue considerado como una membrana inerte que limitaba el sistema circulatorio y cuya función era mantener la permeabilidad vascular. Sin embargo, se ha comprobado que el endotelio es un órgano heterogéneo con actividad secretora, metabólica e inmunológica. Se estima que la superficie endotelial en el cuerpo humano es de  $6 \times 10^{13}$  células, pesa alrededor de 1 kilo y cubre una superficie de  $7 \text{ m}^2$ . El flujo sanguíneo del lecho capilar es de 5% del gasto cardiaco y depende estrechamente del resto de los vasos que integran la microcirculación.

Las células endoteliales presentan espacios intercelulares denominados hendiduras intercelulares que permiten el paso de iones y sustancias hidrosolubles. No sólo estas células permiten el tránsito capilar si no que además dentro de las células endoteliales aparecen vesículas pinocíticas que atrapan partículas en un extremo de la célula y lo descargan en el otro.

Estas vesículas pinocíticas son capaces de transportar grandes moléculas y partículas de sólidos a través de la membrana capilar. En ocasiones la unión de varias vesículas pinocíticas dentro de la célula endotelial crea el denominado conducto pinocítico cuya función del transporte como medio de difusión no está aclarada<sup>5,7</sup>. Según la forma y la cantidad de estos poros, los capilares se clasifican en:

A) Capilares continuos: Son los más abundantes, presentan uniones estrechas, abundantes y sus células firmemente adosadas entre sí, apenas dejan espacios entre ellas y hacen que la zona sea prácticamente impermeable.

B) Capilares fenestrados: en ellos la presencia de ventanas o fenestraciones es su rasgo más característico, estos rasgos permiten decir que a través de estos capilares pasan sustancias de mayor peso molecular que las que lo hacen a través de los capilares continuos.

C) Capilares discontinuos o sinusoides: En este tipo de capilares la pared está completamente interrumpida, dejando grandes espacios entre las células endoteliales<sup>9</sup>.

De esta manera según el órgano estudiado las hendiduras y órganos capilares difieren en sus características con el fin de realizar sus distintas funciones. Así las hendiduras intercelulares están especialmente adheridas permitiendo solo el paso de pequeñas moléculas hacia el tejido cerebral. En el hígado ocurre lo contrario y la hendiduras son muy amplias permitiendo un extenso paso de sustancias desde el plasma, incluidas proteínas plasmáticas. En los glomérulos renales hay hendiduras

directamente de la parte central de la célula endotelial pudiéndose filtrar cantidades enormes de sustancias sin necesidad de hacerlo por las hendiduras intercelulares<sup>5</sup>.

### **I.2.2. Intercambio de Sustancias a Través de la Membrana Capilar**

Existen tres mecanismos básicos de entrada y salida de sustancias de los capilares: Difusión, pinocitosis o transcitosis y ultrafiltración o flujo de masa<sup>10-12</sup>.

Con bastante diferencia el medio de transporte más importante a nivel capilar es la difusión la cual es un tipo de transporte pasivo regulado por la ley de Fick. Los gradientes para la correcta difusión de gases respiratorios, nutrientes u productos de deshecho se crean por el metabolismo celular dando lugar a aumentos o disminución de su concentración en el líquido intersticial. El metabolismo es por tanto la causa de la creación de gradientes y del movimiento de las moléculas a uno y otro lado de la pared capilar. Esta difusión permite el paso de sustancias especialmente liposolubles y otras que siendo hidrosolubles también pueden comportarse como liposolubles tales como el oxígeno, el dióxido de carbono y ácidos grasos. Hay sustancias hidrosolubles tales como glucosa, determinados iones (sodio y cloro) y aminoácidos que no pueden pasar a través de las membranas lipídicas de los capilares y deben difundir a través de la hendiduras intercelulares<sup>13</sup>.

En la pinocitosis o transcitosis, las vesículas permiten realizar procesos de endo y exocitosis constituyendo verdaderos canales transcelulares de transporte, de manera que las sustancias

de plasma quedan incluidas en diminutas vesículas que primero entran en las células endoteliales por endocitosis y luego salen en el otro extremo por exocitosis.

Este mecanismo de transporte corresponde principalmente a grandes moléculas no liposolubles como la insulina y ciertos anticuerpos. Por último la ultrafiltración tiene como función básica la redistribución de líquidos extracelulares. Las sustancias cruzan la pared capilar entre la sangre y el líquido intersticial en ambas direcciones por el flujo masa. Dentro de este mecanismo se puede diferenciar filtración, que es el movimiento de líquido y solutos de los capilares al líquido intersticial; y reabsorción, que es el proceso contrario, es decir el movimiento de líquidos y solutos del líquido intersticial hacia los capilares<sup>14</sup>.

### **I.2.3. Intersticio y Líquido Intersticial**

Intersticio es el espacio entre las células y líquido intersticial es el líquido de estos espacios.

La estructura del intersticio tiene dos componentes sólidos fundamentales. Las fibras de colágeno y los filamentos de proteoglicano. Los haces de colágeno proporcionan la fuerza tensional de los tejidos, mientras que los filamentos de proteoglicano son moléculas muy delgadas constituidas en un 98% por ácido hialurónico y un 2% de proteínas<sup>5</sup>.

En el intersticio se encuentra también un líquido que es un ultrafiltrado del plasma derivado de los capilares. El líquido se encuentra principalmente entre los filamentos de proteoglicano constituyendo ambos elementos en conjunto el denominado gel tisular<sup>5</sup>.

Este gel permite además una gran difusión permitiendo el transporte a través del intersticio no solo de moléculas de agua si no también de electrolitos, nutrientes, oxígeno, dióxido de carbono, etc<sup>7</sup>.

Cabe destacar que a pesar que casi todo el líquido intersticial se encuentra atrapado dentro del gel tisular con las moléculas de proteoglicano, también hay un pequeño porcentaje de líquido libre que circula con libertad. En los tejidos normales esta cantidad es muy pequeña, ampliándose mucho en situaciones de edema<sup>9</sup>.

#### **I.2.4. Control Local del Flujo Sanguíneo por los Tejidos**

Este control se ejerce de tres maneras principalmente:

- Control Local: en cada tejido, en proporción con las cantidades de sangre de cada tejido
- Control Nervioso: que afecta a grandes segmentos y que permite desviar en ocasiones la sangre a los músculos con el ejercicio
- Control Humoral: por el que diversas sustancias disueltas en sangre como hormonas, iones y otros productos químicos pueden aumentar o disminuir el riego sanguíneo local

### **I.2.4.1. Regulación Local De La Circulación**

Cada tejido es capaz de regular su propio flujo sanguíneo según sus necesidades específicas que pueden variar del estado de reposo al estado de actividad funcional máxima como sucede en los músculos sometidos a ejercicio. En términos generales cuanto mayor sea la tasa metabólica de un tejido mayor serán sus requerimientos de flujo. El flujo local se ampliará con las necesidades específicas de cada tejido como son la liberación de oxígeno, provisión de nutrientes como glucosa, ácidos grasos y aminoácidos, extracción de CO<sub>2</sub> e hidrogeniones de los tejidos, conservación de las concentraciones adecuadas de otros iones y transporte de diversas hormonas y otras sustancias específicas. Existen, sin embargo, algunos órganos (riñón o cerebro) que necesitan flujos elevados y constantes para realizar sus funciones. El riñón mantiene constantemente un flujo sanguíneo alto condicionado de manera importante por los niveles de sodio en sangre y de metabolitos terminales de las proteínas que aumentan en mayor grado este flujo local renal. El flujo cerebral se ve condicionado de forma llamativa por los niveles de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), cuyo aumento también produce un importante vasodilatación<sup>5-7</sup>.

La regulación local puede ser:

- A)** Corto plazo: Cambios rápidos que se instauran en un plazo de tiempo corto de segundos a minutos.
  
- B)** Largo plazo: cambios más lentos que van apareciendo a lo largo de días, semanas o meses.

#### **I.2.4.1.1. Regulación local a corto plazo del flujo sanguíneo**

El aumento de metabolismo en un tejido incrementa el flujo sanguíneo. La variable principal que se mide localmente, es la disponibilidad de oxígeno, de manera que cuando se incrementa el metabolismo o disminuye el oxígeno aumenta proporcionalmente el flujo local como consecuencia de que ambas circunstancias hacen que las células secreten sustancias vasodilatadoras, dentro de las cuales se encuentra el CO<sub>2</sub>, adenosina (que es la sustancia vasodilatadora más potente) y compuestos de fosfatos de adenosina, iones potasio, ácido láctico, iones hidrógeno e histamina<sup>15</sup>.

También parece demostrado que la falta de glucosa sanguínea así como de alguna vitamina como la tiamina puede condicionar un aumento del flujo local.

Estos cambios locales del flujo se dan en tres situaciones especiales como son la hiperemia reactiva, la hiperemia activa y la regulación local ante cambios de la tensión arterial. La primera produce un aumento de flujo local después de que ese flujo se haya bloqueado durante un tiempo, la hiperemia activa es el aumento de flujo que se da por ejemplo en el músculo con el ejercicio o en el intestino con los periodos postprandiales<sup>5,6</sup> (1,2T)

Por último, la regulación asociada a los cambios tensionales consiste en que un descenso de la tensión arterial disminuye el flujo, lo que causa un descenso de oxígeno y un aumento de CO<sub>2</sub>, hidrogeniones y metabolitos que no son arrastrados por la sangre tan rápidamente como en condiciones basales, y aumenta la

vasodilatación.

#### **I.2.4.1.2. Regulación local a largo plazo del flujo sanguíneo**

El mecanismo a largo plazo consiste en un cambio en el número y calibre de los vasos en un territorio concreto. Si el metabolismo se eleva durante largo tiempo, se produce un aumento de vascularización y si disminuye la vascularización, se reduce. Igualmente si existe un incremento de presión arterial la vascularización disminuye, y si la presión arterial desciende se incrementa la vascularización.

Dentro de la regulación a largo plazo cabe citar la apertura de ramas colaterales cuando el riego principal en una región queda bloqueado, como sería el caso de una oclusión de la arteria femoral y el posterior desarrollo de ramas colaterales<sup>15,16</sup>.

#### **I.2.4.2. Control Nervioso de la Circulación**

Es de destacar que la regulación nerviosa de la circulación es un sistema de control que funciona con extrema rapidez y que a la vez proporciona un medio para controlar gran parte de la circulación de forma simultánea. Esta regulación nerviosa consta de tres elementos fundamentales como son los receptores encargados de reconocer el estado circulatorio, los grupos neuronales del Sistema Nervioso Central (SNC), que reciben aferencias desde receptores y generan impulsos eferentes; y tejidos efectores a nivel cardiaco y vascular.

La regulación vascular periférica se basa casi exclusivamente

en el sistema simpático cuyas fibras inervan todos los vasos excepto los capilares, esfínteres precapilares y la mayor parte de las metaarteriolas<sup>5,7</sup>. Los nervios simpáticos presentan fibras vasodilatadoras y vasoconstrictoras, siendo estas últimas las más importantes. Estas son de naturaleza adrenérgica de manera que un aumento en la tasa de descarga desencadena un incremento en la tensión activa lo que se traduce en vasoconstricción y por tanto un aumento en la resistencia de los vasos; por el contrario un descenso en la tasa de descarga conduce a una vasodilatación y a una disminución de la resistencia vascular.

Se sabe con certeza que la noradrenalina es la sustancia secretada en las terminaciones de los nervios vasoconstrictores actuando directamente sobre los receptores “alfa” del músculo liso vascular provocando la vasoconstricción<sup>5-7</sup>.

La regulación de este sistema simpático se encuentra a nivel bulbar y protuberancia en lo que se denomina centro vasomotor, con una zona vasoconstrictora y otra vasodilatadora, siendo responsable del tono vasomotor simpático y el lugar de convergencia de las vías centrales que median reflejos barorreceptores.

Este centro vasomotor no es autónomo y se ha comprobado que el hipotálamo influye y modula la actividad de los centros bulbares. También determinadas zonas de la corteza cerebral (lóbulo temporal anterior, zonas orbitales de la corteza central, hipocampo, etc.) modifican la actividad del centro vasomotor aunque todavía no se ha establecido de manera clara de que forma promueve esta modulación.

Además de muchas formas en el que las señales del cerebro pueden reflejarse a los vasos sanguíneos, existe un sistema de reflejos circulatorios específicos controlado por los barorreceptores de arterias y venas los cuales se activan cuando existen variaciones en la tensión arterial y del volumen sanguíneo, afectando a la vasoconstricción y vasodilatación del centro vasomotor<sup>17,18</sup>.

#### **I.2.4.3. Control Humoral de la Circulación**

La regulación humoral depende de la acción de sustancias con efecto vasoconstrictor o con efecto vasodilatador.

Entre las sustancias vasoconstrictoras destacaremos la noradrenalina y adrenalina, la angiotensina II (es una sustancia muy potente que actúa fundamentalmente en las pequeñas arteriolas y en condiciones normales su efecto es sobre todo el organismo aumentando la resistencia periférica total), la vasopresina o la hormona antidiurética (ADH) (es la hormona vasoconstrictora más potente) y las endotelinas (cuyas células diana preferentes son las fibras musculares lisas subendoteliales).

Como sustancias vasodilatadoras tenemos el óxido nítrico (que provoca relajación del músculo liso), el factor hiperpolarizante endotelial (derivado del ácido araquidónico que es sintetizado por la célula endotelial), la bradicinina (que provoca una fuerte dilatación arteriolar y un aumento de la permeabilidad capilar), la histamina, las prostaglandinas (aunque alguna, como la prostaglandina F<sub>2</sub>-PGF-, puede provocar vasoconstricción) y el péptido auricular natriurético<sup>5,19,20</sup>.

### **I.3.- ALTERACIONES DE LA MICROCIRCULACIÓN EN LA DIABETES MELLITUS**

La microangiopatía diabética es un trastorno de la microcirculación en la diabetes que incluye la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía como lugares diana preferentes de la misma<sup>21,22</sup>.

La microangiopatía diabética emerge en un terreno de influencias genéticas sobre las cuales se yuxtaponen trastornos metabólicos y hemodinámicos.

El sello anatómico clásico de la microangiopatía diabética es el engrosamiento de las membranas basales capilares que induce una angiopatía oclusiva, y por consecuencia hipoxia y daño tisular. Entre los principales mecanismos relacionados con el daño tisular inducido por hiperglucemia se encuentran<sup>23</sup>:

- 1.- Activación de la proteínquinasa C.
- 2.- Formación de los productos finales de la glicosilación avanzada
- 3.- Cambios redox
- 4.- Estrés oxidativo.

A su vez el endotelio de los capilares que controla las funciones de los vasos elabora sustancias como el óxido nítrico, la prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio que intervienen en la vasodilatación, antagonizan la trombosis, inhiben la proliferación del músculo liso vascular y presentan propiedades antiinflamatorias. Sin embargo si el endotelio esta

dañado, como ocurre en situaciones de hiperglucemia, elabora sustancias como la angiotensina II, la endotelina y el tromboxano A-2 que participan en la vasoconstricción, agravan la trombosis, activan las plaquetas, producen inflamación y promueven el crecimiento de las fibras musculares lisas de los vasos<sup>24,25</sup>.

La evolución de estas complicaciones crónicas de la diabetes mellitus se relaciona bien con la severidad y duración de la hiperglucemia, por ello está bien establecido, que el buen control metabólico minimiza el riesgo de desarrollar microangiopatía, pero todos los diabetólogos cuentan entre sus enfermos pacientes que a pesar de un buen control metabólico, han desarrollado precozmente las complicaciones, y viceversa hay enfermos que a pesar de un mal control, están libres de complicaciones durante muchos años<sup>21</sup>.

Los intentos de establecer subgrupos genéticos, que intentaran esclarecer estos hechos, han resultado contradictorios, perdiendo fuerza las teorías genéticas, en favor, de los factores metabólicos que se consideraron los primeros responsables de la iniciación y desarrollo de las complicaciones en la mayoría de los diabéticos. El papel de la predisposición genética para desarrollar las complicaciones, es también sugestivo pero necesita nuevas comprobaciones para establecerlo firmemente<sup>21,22</sup>.

Actualmente, los trabajos van encaminados al estudio de las primeras manifestaciones que ocurren en la microcirculación, y especialmente en el capilar de los diabéticos, antes de que desarrollen la microangiopatía, con el fin de evitar la progresión de la enfermedad<sup>26,27</sup>.

### **I.3.1. El Impacto de la Diabetes en la Función de Transferencia del Capilar**

**1.- Consideraciones hemodinámicas:** Diferentes autores, coinciden en afirmar, que la primera manifestación del daño microvascular corresponde a anormalidades de las características hemodinámicas, que son comunes a todos los capilares de los diabéticos. Estas anormalidades: un alto flujo sanguíneo e hipertensión capilar temprana, son las que parecen liderar el daño microvascular. La causa del incremento del flujo es menos clara, pero parece corresponder a diferentes motivos, en dependencia del órgano afecto. Por ejemplo, la afectación de la circulación periférica, parece ser debida al daño de las pequeñas fibras no medulares, que constituyen los nervios periféricos simpáticos, y que son dañados tempranamente en la diabetes, con la consiguiente pérdida de la regulación de la microcirculación. La situación de la retina es menos clara, la circulación de la retina, no está sometida a control neurogénico, pues depende de la presión parcial de oxígeno, y como en los enfermos diabéticos, la hemoglobina tiene una alta afinidad por el oxígeno, intenta incrementar dicho flujo mediante la hiperemia y aumento de la hipertensión capilar, que posteriormente darán las anormalidades típicas retinianas, las cuales veremos más adelante<sup>22,28</sup>.

En cuanto al riñón, se ha demostrado una disminución de los mecanismos que producen vasoconstricción, particularmente los mediados por la angiotensina II, sin embargo la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, por las células mesangiales del riñón puede estar aumentada<sup>29</sup>. Además la elevación de la hormona del crecimiento, que se puede encontrar en estos enfermos, da un

aumento del flujo plasmático. Todos estos hechos llevan consigo una hiperemia crónica, que consecuentemente desarrolla una hipertensión capilar, y esta a su vez una esclerosis vascular y un mal funcionamiento del capilar, con un aumento de la filtración glomerular. Esta hipótesis viene corroborada por el desarrollo, de estas mismas anormalidades, cuando hay un incremento de la presión capilar glomerular por otras causas, como la hipertensión arterial<sup>22,28</sup>.

Con la progresión de la diabetes nuevas anormalidades hemodinámicas se desarrollan: limitación del flujo sanguíneo y pérdida de la autorregulación, ambos, al menos en parte, es una consecuencia de la esclerosis vascular, resultante de la hiperemia prolongada y de la hipertensión microvascular. El fallo en la autorregulación y la pérdida de la capacidad de mantener el flujo constante a pesar de un cambio en la presión, ha sido demostrado en la circulación renal, retiniana, y periférica particularmente en diabéticos con severas complicaciones<sup>21,22,30</sup>.

**2.- Cambios en la pared capilar:** Los mejores conocidos son los cambios en el espesor y la reduplicación de la membrana basal del capilar que ha sido observada en la mayoría de los tejidos de los diabéticos.

El análisis histoquímico ha mostrado que la membrana es más glucosilada que normalmente, y se ha sugerido que el colágeno glucosilado es más resistente al normal proceso de degradación. Los efectos de la diabetes en otros componentes bioquímicos son discutidos pero se ha observado que hay una disminución en los proteoglicanos de carga negativa con una consiguiente reducción de la carga negativa de la membrana.

Todos estos cambios en la estructura de la membrana basal, traen consigo una disfunción de la organización de la membrana, resultando una capa, que no ejerce de barrera para el paso de grandes moléculas, e impide el paso de leucocitos a través de ella<sup>22,31</sup>.

También se han descrito alteraciones en las células endoteliales, en especial en su función secretora de prostaglandinas y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)<sup>32</sup>, que son reguladores del tono vascular localmente, y de segregación de prostaciclina, importantes en la agregación plaquetaria, así como alteraciones en la segregación de plasminógeno y de factor de Von Willebrand, dando todo ello una alteración en la coagulación<sup>21,22,33-35</sup>.

**3.- Cambios en la sangre:** Fundamentalmente se basan en un aumento de la hemoglobina glucosilada con un incremento de su afinidad por el oxígeno, una consecuente hipoxia tisular y un aumento de la viscosidad sanguínea<sup>36-38</sup>.

### **I.3.2. Mecanismos Secundarios y Progresión al Daño Vascular en la Diabetes Mellitus**

Una vez conocidas las alteraciones primarias que ocurren en la microcirculación, éstas traerán consigo una pérdida de la función, del órgano que variará en dependencia del órgano afectado.

### **I.3.2.1. Retinopatía Diabética**

La hiperglucemia produce alteraciones del metabolismo intracelular que lleva como resultado a un aumento del sorbitol, éste produce un engrosamiento de la membrana basal endotelial y una pérdida de los pericitos, los cuales son células que envuelven los capilares retinianos, proporcionándoles soporte y actuando como parte de la barrera hematoretiniana<sup>39</sup>.

La pérdida de pericitos, produciría a su vez, dos secuencias de eventos paralelos:

**a) Excesiva permeabilidad capilar** por alteración de la barrera hematoretiniana y como consecuencia un progresivo aumento de microaneurismas. Todo ello provoca la aparición de nuevas alteraciones como dilatación capilar, capilares no perfundidos y a la oftalmoscopia fugas de fluoresceína desde microaneurismas o difusamente desde los capilares. Este aumento de la permeabilidad traerá consigo un aumento de filtración al espacio extravascular, edema retiniano y la aparición de exudados lipídicos, la mayoría de los cuales son filtrados del plasma a través de las paredes de los microaneurismas y de los capilares dañados. Estos exudados y el edema retiniano se localizan, generalmente en polo posterior, pero pueden localizarse en el centro de la mácula amenazando la agudeza visual<sup>28,40</sup>.

**b) Formación de microaneurismas** por debilidad estructural de la pared de los capilares retinianos, activación de la coagulación en los microaneurismas, trombosis intracapilar y obstrucción y cierre capilar<sup>41</sup>. Lo anterior será responsable de la producción de isquemia retiniana, con el consecuente desarrollo de

manchas algodonosas, neovascularización y hemorragias. Todo ello puede conllevar a la aparición de retinopatía proliferativa.

#### **I.3.2.1.1. Retinopatía proliferativa.**

El crecimiento de nuevos vasos se producirá por la liberación por parte de la retina isquémica de un factor soluble estimulador del crecimiento vascular.

El tiempo de crecimiento de estos neovasos es extremadamente variable.

Estos nuevos vasos se caracterizan por un ciclo de progresión que aumenta el riesgo de hemorragias prerretinianas o vítreas. En etapas más avanzadas, esta proliferación fibrovascular que se ha anclado en el humor vítreo puede traccionar la retina ocasionando un desprendimiento de retina<sup>42,43</sup>.

#### **I.3.2.2. Nefropatía Diabética**

Como nos hemos referido anteriormente, la hiperglicemia provoca una alteración del endotelio que a largo plazo conlleva a una pérdida de capilares e induce a una pérdida de la respuesta proliferativa endotelial y por lo tanto una angiogénesis alterada<sup>43</sup>. El elemento angiogénico más importante es el factor del crecimiento vascular endotelial (VEGF) que además de estimular la angiogénesis favorece la producción de óxido nítrico que es a su vez un potente vasodilatador y antitrombótico; todo ello conllevará a una progresiva destrucción tubular y glomerular, primero por una adaptación a los incrementos de presión y de flujo a través de ellos, para posteriormente pasar a una proliferación capilar y mesangial con la consiguiente pérdida de función<sup>21,22,29</sup>.

### **1.3.2.3. Neuropatía Diabética**

La afectación nerviosa se debe a la glicosilación no enzimática de proteínas incluyendo la de los nervios periféricos, de manera que esta reacción genera sustancias que activan la desmielinización por macrófagos. A esto se sumaría el atrapamiento excesivo de proteína plasmáticas que pueden producir daño nervioso<sup>44-46</sup>.

También es de destacar que la hipoxia por las alteraciones endoteliales (hipótesis hipóxica de Low) lleva a anomalías capilares y reológicas que impiden un adecuado aporte de oxígeno y sangre al nervio, perturbando así los procesos dependientes de energía. Se debe mencionar también la inervación adrenérgica excesiva de los vasa nervorum como factor contribuyente y la elevada permeabilidad vascular a las proteínas<sup>47-48</sup>.

### **1.3.2.4. Afectación Cutánea**

Primariamente se ven afectadas como hemos visto anteriormente la microvasculatura renal y retiniana, pero en estadios posteriores puede haber afectación a nivel cutáneo. Las paredes de la microcirculación (de arteriolas, vénulas y capilares) son afectados por procesos bioquímicos que están referidos en la hiperglucemia: glicosilación no enzimática de proteínas, alteración del metabolismo polyol- inositol, etc. dando lugar a productos de glicosilación que se acumulan en las proteínas estructurales de la microvasculatura cutánea y como resultado de dichos procesos las paredes se engrosan y pierden elasticidad<sup>49-51</sup>.

#### **I.4.- ALTERACIONES DE LA MICROCIRCULACIÓN EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como una obstrucción al flujo aéreo como resultado de un proceso inflamatorio que afecta a la vía aérea y al parénquima pulmonar; además se producen alteraciones a nivel de la estructura vascular cuya etiopatogenia no está suficientemente aclarada. La estructura vascular sufre una remodelación que provoca un engrosamiento de la pared arterial, una reducción del diámetro y como consecuencia un aumento de la resistencia. En pacientes EPOC esta remodelación vascular afecta a nivel de pequeñas arterias y precapilares<sup>52-55</sup>, apareciendo un engrosamiento de la íntima y una muscularización de arteriolas. Los cambios de las tónicas medias son menos evidentes.

Esta remodelación de las estructuras vasculares no sólo aparece en los pacientes con EPOC, si no que también aparecen en fumadores importantes con una función pulmonar normal<sup>54</sup>.

A nivel de la microcirculación pulmonar los cambios que aparecen en la estructura de la misma se deben principalmente a dos causas:

### **I.4.1. Proceso Inflamatorio**

Como hemos dicho previamente la EPOC es una enfermedad inflamatoria que no solo se ven afectadas las vías aéreas si no también la estructura vascular, de manera que la extensión de la remodelación vascular pulmonar se correlaciona con el grado de severidad de la inflamación de las vías aéreas pequeñas<sup>53,56</sup>.

En los pacientes con EPOC hay un incremento del número de células inflamatorias que infiltran la adventicia en comparación con los no fumadores<sup>57</sup>. Este infiltrado inflamatorio está constituido por linfocitos T activados con predominancia de CD8<sup>57-58</sup>, macrófagos y neutrófilos (Grashoff et al 1.997<sup>59</sup>, Jeffery 2.000<sup>60</sup> y Hogg et al 2.004<sup>61</sup>) aunque otros autores (Peinado<sup>52</sup>, Saetta ; y Orihara 2.008<sup>62</sup>) por el contrario consideran que el número de neutrófilos, macrófagos y de linfocitos B no difieren de los pacientes normales

### **I.4.2. Disfunción Endotelial**

Las células endoteliales tienen una participación importante en la regulación de la homeostasis vascular de manera que en la microvasculatura pulmonar las células endoteliales reducen el tono vascular<sup>63</sup>, regulan la adaptación vascular al incremento de flujo<sup>64</sup>, y modulan la vasoconstricción hipóxica<sup>65,66</sup>.

Esta disfunción endotelial de la vasculatura pulmonar aparece en distintos grados de EPOC (moderado y severo). La reestructuración de la función endotelial es debida a mediadores vasoactivos con propiedades vasodilatadores tales como el NO o la prostaciclina; y a mediadores con propiedades vasoconstrictoras tales como la endotelina y la angiotensina.

En este sentido se ha demostrado una reducción significativa de la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial ( eNOS)<sup>67</sup> y de la prostaciclina sintasa<sup>68</sup> en estos pacientes.

En estadios avanzados hay una disminución de fibras musculares lisas de la pared de arteriolas y vénulas, siendo reemplazadas por fibras colágenas<sup>69</sup>. Los capilares pulmonares aparecen congestionados y con una reducción en su número.

También es de destacar el VEGF que aunque en un principio fue identificado como un factor de permeabilidad vascular que era causa de edema tisular (SENGER et al 1.993<sup>70</sup>) posteriormente también se ha reconocido su valor como uno de los más potentes factores de angiogénesis (Risau et al 1.997<sup>71</sup>) de manera que interviene tanto en el cambio funcional (incremento de la permeabilidad de la microcirculación, edema e inflamación celular) como el cambio estructural (angiogénesis) que aparecen en el EPOC<sup>62</sup>.

En pacientes con EPOC leve o moderado la intensidad de la infiltración de células inflamatorias a nivel vascular se correlaciona con el grado de obstrucción al flujo de la vía aérea<sup>57</sup>. Los fumadores con función pulmonar normal también muestran un incremento del número de linfocitos T CD8 en la adventicia pulmonar (al igual que los EPOC leves y moderados) comparados con los no fumadores.

## **I.5.- ALTERACIONES DE LA MICROCIRCULACIÓN EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR**

Una complicación de la EPOC es el desarrollo de Hipertensión Pulmonar (HTP). Típicamente la HTP aparece cuando la limitación del flujo aéreo es severa y esta asociada a una hipoxia crónica pero actualmente se relaciona con una patogénesis multifactorial en el que el aumento de las resistencias vasculares pulmonares está relacionada con distintos mecanismos que afectan de manera directa a la vasculatura pulmonar y por ende a la microcirculación, viéndose implicados elementos tales como la vasoconstricción, el remodelado obstructivo de la pared de los vasos pulmonares, la inflamación y la trombosis<sup>72,73</sup>.

### **I.5.1. Remodelado Vascular**

Este proceso afecta a la microcirculación desarrollándose cambios proliferativos y obstructivos implicando a varios tipos de células<sup>73,74</sup>. La angiopoyetina, un factor angiogénico esencial para el desarrollo vascular pulmonar, está hiperactivado en los casos de HTP y se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad.

Los cambios en la íntima son parte importante de la remodelación de las arterias pulmonares. Estos cambios han sido observados en pacientes EPOC muy evolucionados pero también en patologías leves<sup>75,76</sup>. El engrosamiento de la íntima se observa en la capa muscular de arterias y arteriolas pulmonares<sup>55,76</sup>, sin embargo los estudios anatomopatológicos en EPOC no aparecen lesiones completas, lo cual sí se encuentra con frecuencia en

pacientes con HTP<sup>74</sup>, tales como lesiones plexiformes (masas irregulares de células endoteliales) o lesiones angiomatoides, características de HTP.

Está bien establecido desde hace muchos años que las lesiones de la arteria pulmonar no aparecen sólo en pacientes con estadios terminales de EPOC si no también en pacientes con EPOC leve y en fumadores con función pulmonar normal<sup>55,77,78</sup>.

### **I.5.2. Inflamación**

Las células inflamatorias están presentes en todos los cambios patológicos de la HTP y las citocinas proinflamatorias están elevadas en estos pacientes<sup>79</sup>.

En pacientes con leve o moderado EPOC, la intensidad de la infiltración de células inflamatorias en arteria pulmonar se correlaciona con el grado de obstrucción de la vía aérea, lo cual sugiere que al progresar la enfermedad la reacción inflamatoria a nivel de la microcirculación pulmonar también será más severa. Es de destacar que los fumadores con función pulmonar normal muestran un incremento del número de linfocitos T CD8+ en la adventicia arterial con una reducción del ratio CD4+/CD8+, comparando con no fumadores, lo cual no difiere de los pacientes con EPOC leve o moderado<sup>57</sup>.

### **I.5.3. Vasoconstricción Pulmonar**

Es uno de los primeros componentes del proceso de HTP<sup>72</sup>. Se debe a la función o expresión anormal de los canales de potasio en las células del músculo liso<sup>80</sup> y a la disfunción endotelial<sup>81</sup>.

Giaid and Saled<sup>67</sup> mostraron una significativa reducción de la expresión de la eNOS. En arteriolas pulmonares en pacientes que presentaban un nivel severo de HTP tanto primaria como secundaria (incluyendo por supuesto a pacientes EPOC). Todo ello sugiere que la baja regulación del NO contribuiría al desarrollo de la HTP. La expresión reducida de la eNOS aparece igualmente en las arterias pulmonares de fumadores con o sin obstrucción de las pequeñas vías aéreas<sup>82</sup>.

Datos más recientes<sup>83</sup> han demostrado que la reducción de la expresión de la eNOS en la microcirculación pulmonar está más marcadamente reducida en pacientes con EPOC severos.

### **I.5.4. Trombosis**

En la HTP la actividad de las plaquetas está aumentada, con incremento en la actividad de serotonina, inhibidor del plasminógeno, tromboxano A<sub>2</sub><sup>84</sup> y fibropéptido A y disminución de los niveles de trombomodulina<sup>85</sup> todo esto conduce a un estado protrombótico<sup>86</sup> con formación de trombos in situ tanto en la microcirculación como en las arterias pulmonares elásticas.

### **I.5.5. Hipoxia**

Por último, la hipoxia ha sido clásicamente considerada como el mayor mecanismo patogénico de HTP en EPOC, de ahí que a mayor severidad de EPOC, mayor probabilidad de desarrollar HTP. Sin embargo esta causalidad no es unívoca y exclusiva, debido a que la remodelación de la microcirculación pulmonar y la disfunción endotelial puede ser observada en pacientes con EPOC leve en las que no existe hipoxia y en fumadores con función pulmonar normal<sup>53,57,87</sup> y además el mantenimiento de una terapia con oxígeno de larga duración no revierte dicha HTP<sup>88</sup>.

Todas estas observaciones<sup>89</sup> llevan a plantear que los productos de ignición que produce el tabaco serían el origen de la afectación de la microvasculatura pulmonar en pacientes EPOC.

Esta apreciación se basa en que al estudiar a los fumadores con función pulmonar normal aparecen importantes cambios en la vasculatura pulmonar (y por supuesto en la microcirculación) tales como la proliferación de células musculares lisas<sup>54,87</sup>, la afectación de la función endotelial<sup>54</sup>, la reducción de la expresión de la eNOS<sup>82</sup>, el incremento de los factores de crecimiento<sup>90</sup> y la infiltración de células inflamatorias<sup>57</sup>, lo cual lo hace indistinguible de lo que se aprecia en pacientes EPOC, y es claramente distinto a los no fumadores.

Esta modificación de la microvasculatura y la aparición de HTP<sup>91</sup> se ha desarrollado en estudios con cerdos que se han expuesto al humo de tabaco durante un largo periodo de tiempo. Estos cambios aparecen cuando no hay evidencia de enfisema, indicando que el humo de tabaco induce a alteraciones vasculares

que preceden a la patología en sí<sup>92</sup>.

En este modelo de estudio de animales, la exposición al humo del tabaco induce rápidos cambios en la expresión del VEGF, y de la eNOS<sup>93</sup> los cuales son mediadores de la regulación del crecimiento celular vascular y muy probablemente estén implicados en la patogénesis de la HTP por la afectación de la microvasculatura pulmonar en pacientes EPOC.

Hay una amplia evidencia que sugiere que el evento inicial en la historia natural del HTP en pacientes EPOC podría ser la lesión del endotelio vascular por los productos del humo de tabaco y que estas lesiones de la microvasculatura pulmonar podrían observarse a nivel microscópico por la presencia de áreas denudadas en el endotelio<sup>94</sup>. Otro factor no menos importante que el anterior es la alteración de la síntesis endotelial y la liberación de mediadores vasoactivos asociados con el hábito tabáquico<sup>82</sup> y una de las consecuencias de esta disfunción endotelial es el incremento de la reactividad pulmonar asociada a la hipoxia<sup>90,94,95</sup>.

Las implicaciones clínicas de esta alteración de la microcirculación pulmonar en pacientes EPOC permiten establecer una serie de afirmaciones:

**1°-** Los cambios funcionales y estructurales de la microcirculación pulmonar son altamente prevalentes en todos los estadios de la enfermedad.

**2°-** En los pacientes con afectación leve o moderada de EPOC estos cambios pueden no ser causa de HTP en reposo pero podrían inducirlo durante el ejercicio.

3°- La afectación de la función endotelial en vasculatura pulmonar se asocia con afectación de la reactividad al estímulo hipóxico.

4°.- El humo del tabaco parece ser causante de los cambios iniciales en la microcirculación pulmonar a través de la acción directa sobre la células endoteliales.

En relación a lo anteriormente citado, la HTP en EPOC suele ser de leve a moderada; sin embargo, debida a la alta prevalencia de EPOC, puede reconocerse como una patología asociada de manera que la HTP puede considerarse como una entidad independiente que podría modificar la microcirculación pulmonar de una manera sincrónica<sup>97,98</sup>.

## **I.6.- ANTECEDENTES HISTORICOS**

La microcirculación es el objetivo de estudio de la capilaroscopia y por tanto el descubrimiento del microscopio es el hecho fundamental para poder desarrollar esta técnica. Fue en 1610 cuando se dispuso de microscopios fiables, y Wiliam Harvey (1578-1657) describió por primera vez la circulación de la sangre pero sin llegar a describir los capilares.

Marcelo Malpighi describió el capilar del pulmón de la rana (1.661) como nexo de unión del sistema venoso y arterial, y menos de medio siglo después Boerhaave (1.668-1.738) fue el primero en estudiar la microcirculación del hombre a nivel de la conjuntiva bulbar. El gran medico irlandés, cuyas teorías fisiológicas estaban organizadas alrededor de una estructura esencialmente capilar del cuerpo humano, describió en particular la agregación intravascular de los hematíes<sup>99</sup>. Giovanni Rasori (1.766-1.837) observó mediante una lupa de gran aumento la fuerte relación entre la inflamación conjuntival y lo que él describió como “maraña de bucles capilares”.

En 1.823, Purkinje pudo observar los capilares cutáneos con ayuda de una lupa y 8 años más tarde, en 1.831, Marshall Hall describe vasos precapilares, capilares y postcapilares.

En 1.874, C. Henter inventa la capilaroscopia del labio inferior, pero es en 1.911 cuando el americano Lombard<sup>100</sup> trabajando en el laboratorio de Von Frey en Wuzburg buscando métodos de estudio de la presión capilar, utilizó por primera vez la capilaroscopia cutánea en el hombre. Aplicó para ello el aceite de vaselina sobre la piel para aumentar la transparencia de la piel. Lombard por sus observaciones microscópicas define la disposición particular de los capilares del repliegue supraungueal.

En el primer tercio del siglo XX, se descubrió la fisiología de

Starling, August Krogh y Eugene Landis. En 1.919 Basher midió por primera vez la velocidad del flujo capilar y un año más tarde (1.920) Krogh fue premiado con el Nóbel por sus estudios sobre la regulación fisiológica de la microcirculación.

Otfried Muller prolongó el método de Lombard y Eugene Weiss (1.916) completó sus observaciones visuales con la toma de fotografías.

Muller fue un gran impulsor de la capilaroscopia, con la publicación en 1.922 del libro “los capilares de la superficie corporal humana en salud y en enfermedad” y posteriormente desde entonces y hasta la segunda guerra mundial los ayudantes de Muller ( Niekan, Parrisins, Weiss y Heimberge)<sup>101</sup> exploraron todos los elementos de la patología humana por medio del capilaroscopio.

Otros autores se apasionaron por la capilaroscopia principalmente en Alemania, la cual permitió a Jaensch referir las patologías morfogenéticas y a Jürgensen materializar un método de estudio de la secreción sudoral<sup>101</sup>.

En Estados Unidos, Brown , de la Clínica Mayo de Rochester, describió mediante capilaroscopia los megacapilares esclerodérmicos (1.925) y Freedlander, Callander así como Crawford y Rosenberger, realizaron las primeras filmaciones cinematográficas.

Pero fue tras la segunda guerra mundial cuando se produjo un desarrollo de la capilaroscopia conjuntival con los trabajos de Bloch y después con los de Harders, Heisig, así como con la aportación de Johnson y Zweifech mediante la incorporación de estudios dinámicos. En 1.963, Zimmer fue el primero en describir la técnica para el análisis cuantitativo del flujo capilar, usando un sistema de videocapilaroscopia. Posteriormente Bollinger en 1.974 mejoró la técnica y Fagrell la simplificó en 1.977, incorporando al

analizador videofotométrico.

Sin embargo hay que destacar en particular a E. Davis y Landau que practicaron todas las formas de angioscopia y publicaron en 1.936 el más completo atlas fotográfico<sup>102</sup> denominado “Clinical capillary microscopy”. Es a partir de ese momento cuando la capilaroscopia cutánea y periungueal se relanza como método importante para el estudio en diferentes campos como en las enfermedades dermatológicas (Gilje, Davis, Illig), las colagenosis y los trastornos vasomotores (Merlen, Mariq, Redisch), las angiopatías de los grandes troncos arteriales y venosos (Fagrell) y la fisiología capilar (Intaglietta, Bollinger, Mahler).

En 1.980 Carpentier y Franco publica una monografía sobre capilaroscopia y ya en los 90 son de destacar las aportaciones de Bollinger y Fagrell.

Sin embargo, en estas últimas décadas del siglo XX existe un menor desarrollo de esta técnica y no es hasta principios del siglo XXI cuando se establece un nuevo impulso a la capilaroscopia fundamentalmente gracias a las aportaciones de Cutolo, el cual determina un patrón capilaroscópico específico y diagnóstico para la esclerodermia. Posteriormente, otros autores como Gallucci, Sander o Sulli, junto con el mismo Cutolo, realizan estudios que permiten describir alteraciones capilaroscópicas en enfermedades reumáticas y del tejido conectivo

Actualmente se está extendiendo su uso fuera del ámbito arriba descrito, empezándose a aplicar en patologías de alta prevalencia para su posible utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la mismas.

## **I.7.- CONCEPTO DE CAPILAROSCOPIA. TIPOS DE CAPILAROSCOPIA**

### **I.7.1. Concepto de Capilaroscopia**

La capilaroscopia del lecho ungueal es un método simple, inocuo, económico y fácilmente reproducible que permite estudiar in vivo y de manera no traumática, la microcirculación superficial y en especial la capilar<sup>103</sup>.

Una amplia gama de patologías presentan alteraciones a nivel de la microcirculación y con objeto de poder valorar estos cambios microscópicos, se comprobó a principios de siglo que los capilares de la piel pueden ser fácilmente visibles depositándose una gota de líquido sobre una superficie y observando este punto con un aparato magnificador, siendo actualmente los microscopios, de diferentes diseños y poder amplificador, el instrumento utilizado<sup>104</sup>.

### **I.7.2. Tipos de Capilaroscopia**

#### **I.7.2.1. Capilaroscopia Clásica**

Hemos definido el término capilaroscopia clásica para reflejar la capilaroscopia habitual que se utiliza sobre la base de los principios de la visualización capilar con un microscopio que proporciona mayor o menor magnificación<sup>105</sup>.

Se trata del procedimiento menos sofisticado de la capilaroscopia y que permite valorar la amplia gama de alteraciones morfológicas que pueden observarse a nivel de los

capilares periungueales, sitio específico donde se realiza la capilaroscopia habitual<sup>106-108</sup>.

Esta capilaroscopia clásica no permite el estudio de diversas condiciones o apartados dinámicos de la microcirculación, como pueden ser la velocidad sanguínea y sus alteraciones, hechos que precisan de otros sistemas más complejos y que se revisaran en el término capilaroscopia dinámica.

Previo a la realización de la misma deben tenerse en cuenta una serie de recomendaciones como son que la habitación debe de tener una temperatura de confort (20-24°C), no fumar previo a la realización de la misma, debido a que provoca vasoconstricción, y los dedos con un traumatismo local no deben ser analizados<sup>109</sup>.

La lente del capilaroscopio debe situarse perpendicularmente al área periungueal. En la capilaroscopia habitual, el aceite de cedro y la glicina han sido sustituidos por aceite de inmersión en la aplicación sobre el lugar periungueal a visualizar con el microscopio<sup>110</sup>. Esto se realiza 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. No se debe aplicar una gran cantidad de aceite ya que puede causar reflejos luminosos que dificultarían una correcta visión, ni escasa cantidad por que impediría observar nítidamente los capilares<sup>106</sup>.

Los microscopios utilizados pueden ser de diferente magnificación, pero por lo general se utiliza un estereomicroscopio de baja potencia (12 - 14 X) que ofrece un buen campo de observación<sup>104,111-113</sup>, si se quieren obtener detalles pueden obtenerse mayores magnificaciones (hasta 30 - 70 X) si son

necesarias<sup>114</sup>.

El aumento de un microscopio se obtiene multiplicando el aumento del ocular por el aumento del objetivo, por ello un ocular de 12X con un objetivo de 10X nos da 120 aumentos.

El eje de iluminación debe tener una inclinación de 45-60° con respecto a la superficie del dedo, siempre adaptándolo según la presencia de reflejos. Esta fuente de luz debe ser de bajo voltaje con objeto de no producir aumentos de calor que alteren el estudio de la microcirculación<sup>111,115</sup>.

Por lo general, se añade al microscopio una cámara fotográfica que permite el estudio posterior detallado de los capilares. La capilaroscopia debe incluir la visualización, por lo general, de cada lecho ungueal de los diez dedos de las dos manos, aunque en ocasiones se estudian parte de los lechos ungueales<sup>112,113,116</sup>.

#### **I.7.2.2 . Videocapilaroscopia Dinámica**

Con objeto de ir más allá en los estudios capilaroscópicos y que éstos no sean exclusivamente morfológicos, se han utilizado diversos sistemas que añaden más complejidad a la capilaroscopia normal y cuyo objeto va a ser poder medir los parámetros hemodinámicos de la microcirculación a nivel capilar. Todos estos sistemas se encuadran bajo el epígrafe de videocapilaroscopia dinámica<sup>117</sup>.

Todos ellos utilizan diferentes aparatos de complejidad diversa habiéndose descrito los siguientes tipos:

### **I.7.2.2.1. Técnicas videodensitométricas**

Cuyo material consiste además de microscopio de luz, de una videocámara y un videomonitor<sup>118-120</sup>. Con ello se consigue la visualización en el monitor de zonas seleccionadas del lecho capilar y con una serie de medidas de longitud conocidas entre dichas zonas se consigue de forma automática conocer la velocidad de flujo sanguíneo<sup>121</sup>.

Las técnicas videodensitométricas descritas han sustituido a las técnicas más convencionales de medición de la velocidad sanguínea y que utilizan únicamente un videomonitor. Es el denominado método *frame to frame* (encuadre a encuadre) que resulta más tedioso en cuanto a su resolución<sup>122</sup>. Otros métodos para la medición de la velocidad de flujo son “Flying spot” (manchas volantes) y correlación videofotométrica. Se basan en análisis de imágenes y miden el flujo en capilares paralelos a la piel

Estas técnicas capilaroscópicas, como ya hemos comentando, precisan un aparataje complejo por lo que no son muy utilizados en la práctica clínica diaria. Con el fin de mejorar los sistemas convencionales que ocupan largo tiempo hasta su resolución o las técnicas videodensitométricas, que requieren una extensa instrumentación, se han descrito otros sistemas de capilaroscopia dinámica. Así, Boss<sup>122</sup> describe un sistema basado en un generador que proyecta puntos lumínicos sobre un monitor de televisión y cuya velocidad se compara en el mismo monitor a la de las células sanguíneas que también están recorriéndose a través de un microscopio convencional. Sería un sistema más sencillo y menos laborioso que la capilaroscopia dinámica convencional y que no

exigiría tanto aparataje, ni por supuesto tanto coste económico, como las técnicas de capilaroscopia vídeodensitométricas<sup>122</sup>.

#### **I.7.2.2.2. Flujiometria por láser doppler**

Stern describió la flujiometria por láser doppler que consiste en la aplicación del láser doppler en la piel para medir el flujo de un área de capilares, combinándolo con un capilaroscopio. Esta combinación permite medir el flujo en capilares individuales de manera que podemos analizar específicamente los capilares nutricionales.

#### **I.7.2.2.3. Test dinámicos reproducibles**

La velocidad de flujo en reposo es muy dispar por lo que para establecer una cierta uniformidad que permitiese la comparación del estado de la microcirculación entre pacientes se idearon los **test dinámicos reproducibles**. Se han descrito varios métodos para realizar estos test como son la exposición local al frío, la oclusión venosa y la hiperemia reactiva postoclusión arterial (se ha comprobado que el tiempo hasta la velocidad pico tras el test de hiperemia reactiva es menor en arteriopatía oclusiva y en la microangiopatía diabética), estas técnicas han demostrado también su validez para describir la variabilidad de la microcirculación frente a estímulos farmacológicos (nifedipino) y para estudiar la disfunción endotelial.

Ambos son sistemas más sencillos y menos laboriosos y por tanto con menor coste económico que las técnicas de capilaroscopia vídeodensitométricas, permitiendo una mayor utilización en la práctica diaria.

### **I.7.2.3. Presión Capilar Digital**

Carrier y Rehberg establecieron en 1.923 por primera vez la medida directa de la presión capilar, la cual se puede determinar mediante la canulación del capilar con una micropipeta conectada a un manómetro de agua.

Existe una gran variabilidad de la presión capilar por lo que no es posible establecer una presión capilar tipo, sin embargo permite analizar las oscilaciones de ella ante distintos estímulos. Se han descrito alteraciones de la presión capilar media en el fenómeno de Raynaud (presión capilar disminuida) y en la microangiopatía diabética (presión capilar aumentada)<sup>123</sup>.

### **I.7.2.4. Tensión Transcutánea de O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>**

Con esta técnica se consigue medir la difusión del O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> al tejido subcutáneo permitiendo valorar el grado de isquemia tisular de esa área.

Esta difusión depende del flujo en los capilares superficiales de la piel y se correlaciona con la tensión arterial de oxígeno<sup>123</sup>.

La medición de la misma se realiza con electrodos transparentes que en combinación con el capilaroscopio permite medir la tensión de gases y relacionarla con otras variables capilaroscópicas como por ejemplo la densidad capilar, la morfología y la velocidad de flujo.

### **I.7.2.5. Análisis Combinado de Diferentes Parámetros**

Actualmente hay en el mercado diferentes aparatos que determinan simultáneamente varias de estas mediciones.

Unos combinan un laser doppler para la medición de flujo capilar y la presión arterial; y la medición de la tensión transcutánea de gases y la temperatura.

Otros combinan sistemas de aplicación local de sustancias por iontoforesis como la acetilcolina (vasodilatación dependiente de endotelio) o el nitropusiato (vasodilatación independiente del endotelio) para estudios de disfunción endotelial capilar. Sin embargo estos sistemas no permiten interrelacionar dichas variables con la morfología capilar<sup>123</sup>.

#### **I.7.2.6. Analisis Computerizado Capilaroscopico**

Este análisis computerizado permite un examen morfológico y cuantitativo mucho más rápido y podrían favorecer los estudios longitudinales y multicéntricos. Sin embargo este método precisa de softwares específicos y costosos que dificultan su introducción en la práctica diaria

#### **I.7.2.7. Videomicroscopía con Fluoresceína**

En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos como es la videomicroscopía con fluoresceína en la que se aplica un contraste fluoresceínico permitiendo cuantificar la difusión transcapilar e intersticial con un microscopio de fluorescencia. Esto permite visualizar anomalías no detectables con la técnica capilaroscopia clásica como por ejemplo microangiopatías precoces en pacientes con Raynaud secundario con morfología capilar normal. Pero al igual que otras técnicas anteriormente citadas es una técnica compleja y difícil de aplicar de manera habitual.

## **I.8.- SIGNOS CAPILAROSCÓPICOS NORMALES Y PATOLÓGICOS**

Al realizar un estudio capilaroscópico en el lecho ungueal se constata una clara visualización tanto del reborde dérmico como epidérmico. La observación se centra en el estudio de la primera fila capilar de la base ungueal, por ser aquí los capilares paralelos entre sí y al eje del dedo. Claramente se pueden objetivar las dos asas del capilar tanto la eferente como la aferente

### **I.8.1. Signos Capilaroscópicos Normales**

#### **I.8.1.1. Morfología Capilar**

Habitualmente los capilares se disponen paralelamente entre sí en forma de “empalizada” con una morfología individual en forma de bucle u horquilla. El sentido habitual de la corriente sanguínea permite distinguir su rama aferente y la eferente.

La rama aferente (arterial) mide entre 7 micras ( $\mu$ ) (según Vaissorat)<sup>124</sup> y hasta  $11.2 \pm 2.9 \mu$  (rango de 7.8 a 17.6) recogidos por otros autores<sup>120</sup>, todos ellos referidos a controles sanos. Un diámetro de  $5 \mu$  o menos debe ser considerado como estrechamiento capilar<sup>125</sup>, y un diámetro superior a 12-13  $\mu$  debe considerarse como dilatación capilar.

El asa eferente suele tener un diámetro discretamente superior (en general esta es 1,2 a 1,5 veces más ancha) que claramente se observa a simple vista en la capilaroscopia. En sujetos sanos los valores oscilan entre  $9 \mu$  y  $13 \pm 3 \mu$ <sup>104,120,124</sup>

considerándose una cifra superior a 15  $\mu$  como indicativa de dilatación capilar<sup>106</sup>. La relación trayecto aferente-eferente habitualmente no es mayor de 2:1.

También es conveniente tener en cuenta que existe cierta variabilidad inter e intraindividual en los hallazgos capilaroscópicos de manera que morfológicamente se han descrito algunas pequeñas variaciones referidas al clásico capilar con bucle en horquilla y que generalmente aparecen en algunos capilares aislados cuya forma en horquilla cambia a otra en anilla u ocho, siempre dentro de un número mayoritario de capilares normales<sup>105</sup>.

La presencia de alguna microteleangiectasia aislada también se ha descrito aisladamente en sujetos normales<sup>126</sup>.

#### **I.8.1.2. Vénulas Subpapilares**

Hay cuatro plexos venulares y dos arteriulares a diferentes profundidades en la dermis, de esta forma el plexo venoso que puede llegar a visualizarse en la capilaroscopia es el plexo venular más superficial.

Las vénulas del plexo subpapilar son visibles de forma inconstante en el adulto. Por el contrario, se los ve con cierta asiduidad en el niño y en el anciano debido a que su visualización depende de la transparencia de la piel, y en todas las situaciones de atrofia cutánea<sup>110</sup>.

Por ello la capilaroscopia se realiza mejor en el 4° o 5° dedos, donde la epidermis es menos gruesa.

La visibilidad de las vénulas está condicionada por varios factores, algunos de ellos referidos a ciertas patologías, pero

también en ocasiones a factores fisiológicos como la actividad profesional del sujeto y así, la hiperqueratosis reaccional de los trabajadores manuales constituye una barrera que precisa la ayuda de ciertos aditivos técnicos.

Las vénulas son de mayor calibre (20-35  $\mu$  de diámetro) que los capilares y tienen a menudo a nivel del reborde periungueal, un trayecto arciforme, regular y paralelo al reborde dérmico.

El arco venular más distal al pie de la última fila de capilares es el más fácilmente visible. En los casos de atrofia cutánea, varios arcos pueden ser visibles, drenando cada uno a una fila de capilares.

Las vénulas, que tienen una coloración más violácea que la del capilar, son uno de los factores más importantes en la coloración del fondo, por lo que es posible apreciar de forma indirecta la congestión venular.

Aunque para algunos autores la visualización del plexo venoso subpapilar constituye de por sí un hecho patológico, otros abogan por un estudio más minucioso, habiéndose descrito un marcador para cada dedo referido al grado de visualización de este plexo venoso subpapilar<sup>104</sup>.

El plexo se suele estimar de forma cualitativa en términos de visible y no visible<sup>127</sup> aunque Wertheimer estableció una forma semicuantitativa. Cada dedo se puntúa de la siguiente manera:

**A. grado 0** no visible

**B. grado 1** visible de forma aislada

- C. **grado 2** visible por zonas o en todo el dedo pero cercano a la última fila capilar a nivel distal
- D. **grado 3** visible en todo el dedo sin extensión proximal y es solo por áreas
- E. **grado 4** visible en todo el dedo y con extensión proximal.

La puntuación total (PVS) del paciente se obtiene sumando la puntuación de cada dedo de manera que una puntuación superior a 10 se considera anormal

La visualización de este plexo venoso subpapilar es en general muy escasa en sujetos sanos, con cifras recogidas en diferentes estudios que oscilan entre un 3 y 10%<sup>11,113,126</sup>.

### **I.8.1.3. Color del Fondo**

El fondo, el plano sobre el cual destacan los capilares, se visualizará en cuanto a su transparencia y coloración. Esto último depende de dos factores esenciales, la pigmentación epidérmica y la replección sanguínea de los vasos subpapilares<sup>109</sup>.

El color del fondo tisular en las personas de raza blanca es rosado pero la mayor o menor presencia de pigmentos melánicos epidérmicos serán responsables de una coloración parda más o menos acusada, pudiendo dificultar su visualización (pacientes de raza negra). La presencia de abundante queratina también puede dificultar la visión, apreciándose un aspecto turbio.

El otro factor de coloración está constituido por los vasos subpapilares que son de gran interés en la apreciación de la

microcirculación sanguínea.

En el sujeto normal, en ausencia de edema y si la epidermis es fina, el fondo aparece claro, transparente, y los contornos de las columnas globulares intracapilares muy nítidas<sup>128</sup>.

En casos de edema pericapilar intenso, los halos pueden ir acompañados de una especie de turbidez algodonosa, que cubre el campo de visión<sup>128</sup>.

## **I.8.2. Signos Capilaroscópicos Patológicos**

### **I.8.2.1. Alteraciones del Tamaño Capilar.**

Se debe considerar como dilatación capilar a todo capilar cuyo diámetro sea superior a 15  $\mu$ . Esta dilatación puede afectar a todo el capilar, siendo entonces considerada una dilatación difusa; a la rama arterial; a la rama venosa o circunscrita a la porción más distal del capilar siendo denominada dilatación distal. Por el contrario, todo capilar que presente un diámetro inferior a 5  $\mu$  debe considerarse como estrechamiento capilar<sup>120,124,129</sup>.

Sin embargo, muchos estudios capilaroscópicos se refieren a dilataciones capilares como término macroscópico, dejando para el observador la subjetividad de esta dilatación, la cual en ocasiones también se califica, bajo esta subjetividad citada, como dilatación débil, moderada o severa<sup>112,117,130</sup>. También Mariq diseñó una clasificación semicuantitativa de manera que la dilatación se valora:

- **grado 1** no dilataciones
- **grado 2** dilatación moderada, hasta 4-10 veces lo normal

- **grado 3** dilatación extensa o megacapilares con tamaño superior a 10 veces lo normal

Cuando esta dilatación capilar es de tamaño superior a 50  $\mu$ , se denomina megacapilar, pudiendo alcanzar frecuentemente de 100 a 200  $\mu$ . El megacapilar es en general corto y suele conservar el aspecto de bucle en horquilla pero más achatada con el vértice obtuso y las dos ramas más distantes<sup>109</sup>, aunque pueden ser más irregulares y con formas más variables. En el interior suele aparecer un éstasis de flujo.

Se ha sugerido que la dilatación a nivel microvasculares consecuencia de la autorregulación local en respuesta a la hipoxia tisular<sup>109</sup>.

#### **I.8.2.2. Alteraciones de la Morfología Capilar**

Ya se ha comentado que los capilares normales presentan una imagen capilaroscópica definida por un aspecto de los mismos en bucle de horquilla con una o varias filas de ellos paralelas entre sí y al eje del dedo<sup>128</sup>.

Se define como sinuosidades patológicas o tortuosidades una alteración en la morfología capilar caracterizada porque los capilares presentan bucles en forma de caduceo o pinzas de cangrejo, que en formas extremas adquieren un aspecto de sacacorchos como el que aparece en el lupus eritematoso diseminado<sup>116</sup>.

Estas sinuosidades patológicas para ser valoradas deben alcanzar al menos una proporción superior al 10% de los capilares presentes en un estudio capilaroscópico<sup>115</sup>.

En el sujeto normal, los capilares del reborde cutáneo periungueal no se desdoblán nunca. En caso de padecer alguna patología se podrán observar las denominadas ramificaciones capilares o capilares ramificados, los cuales pueden presentar aspectos morfológicos diferentes, siendo el más frecuente en forma de ramo, donde el capilar se abre a partir de un determinado punto en varias ramas, longitudinales en el centro y oblicuas en los lados<sup>112</sup>. Cuando nacen pequeños capilares secundarios a lo largo del trayecto de un capilar principal de mayor diámetro, se pueden obtener aspectos en cactus o en hojas de helecho. En ocasiones, varios capilares vecinos de trayectos bastante irregulares o al menos sinuoso se reúnen por múltiples anastomosis formando una red<sup>128</sup>.

Estos capilares ramificados suelen asociarse a situaciones clínicas de conectivopatías tales como la dermatomiositis, esclerodermia y lupus eritematoso diseminado<sup>126,129,131</sup>.

Debemos distinguir las ramificaciones del lecho capilar distal de las ramificaciones del plexo venoso subpapilar por que se consideran ramificaciones patológicas aquellas que son distales naciendo del capilar, mientras que el drenaje venoso se sitúa más bien en la base de los capilares.

Dentro de las alteraciones de la morfología, se define como dilatación nodular apical una alteración en el bucle capilar caracterizada por un engrosamiento del extremo que ofrece una imagen similar a un "gorro" sobre el extremo apical. Esta alteración morfológica ha sido estudiada en pacientes diabéticos donde se observa con relativa frecuencia sin que sea un dato patognomónico ya que en escasa proporción también puede

aparecer en sujetos sanos<sup>132</sup>.

Estas dilataciones apicales nodulares se han observado más claramente en capilaroscopias que incluían la administración de fluoresceína endovenosa donde la imagen resulta evidentemente más manifiesta<sup>130</sup>.

Cabe resaltar que esta alteración morfológica debe considerarse un dato patológico cuando aparece en elevada proporción en los capilares estudiados.

En este sentido, cuando se realiza capilaroscopia a sujetos normales estas dilataciones nodulares no aparecen nunca en una cifra superior al 10%, al contrario que en los pacientes diabéticos estudiados en los que se supera este porcentaje<sup>132</sup>.

#### **I.8.2.3. El Aspecto en Banco de Peces**

Este aspecto, llamado también de puntos y comas, está constituido por múltiples pequeños bucles capilares oblicuos con relación a la superficie cutánea, y por tanto de una longitud aparentemente corta, del orden de las 100  $\mu$ . La extremidad ligeramente dilatada y más superficial, es más nítida que las ramas. Los capilares son numerosos y visibles de varias filas. El conjunto ofrece ciertamente el aspecto de un banco de pequeños peces<sup>128,133,134</sup>.

#### **I.8.2.4. Densidad Capilar**

El número normal de capilares a nivel periungueal oscila entre 9-13/milimetro(mm)<sup>108,109,115</sup> y se considera una disminución de la densidad capilar cuando el número de asas de capilares es menor de esta cifra. Cuttolo, cuando disminuye esa cifra hasta

menos de 6 asas por mm. denomina a estas zonas áreas avasculares. Lee estableció una clasificación semicuantitativa:

- **Grado 0**, ausencia de áreas avasculares
- **Grado 1**, 1 o 2 áreas avasculares de dimensiones reducidas discontinuas
- **Grado 2**, más de dos áreas avasculares de grandes dimensiones discontinuas
- **Grado 3**, áreas avasculares extensas y confluentes.

#### **I.8.2.5. Microhemorragias**

Las microhemorragias se consideran como tales las que se encuentran a nivel de la última fila capilar (diferenciarlas con las de origen traumático). Suelen indicar el estado evolutivo de una microangiopatía o la intensidad de los fenómenos vasomotores. Se presentan en forma de "gorros" en el vértice de los bucles que los han producido y tienen forma de "pilas de monedas". Conforme pasa el tiempo éstas se alejan distalmente del bucle.

Inicialmente el color es semejante al de la sangre para después evolucionar hacia el marrón conforme se acerca hacia el reborde dérmico. En principio suelen permanecer visibles entre una a seis semanas<sup>109</sup>.

Las microhemorragias pueden aparecer en el sujeto sano de manera aislada (generalmente por traumatismos) así como en patologías del sistema conectivo<sup>104,131</sup>, arteriosclerosis<sup>128</sup>, etc.

#### **I.8.2.6. Halo**

En las situaciones donde se observa un edema, tanto inflamatorio, por éstasis u otro mecanismo, se produce un aclaramiento del fondo capilaroscópico, subrayándose los contornos de la papila dérmica, lo que da lugar a una especie de halo alrededor del capilar, bien visible distalmente donde se moldea el reborde dérmico.

## **I.9.- CAPILAROSCOPIAS PATOLÓGICAS**

### **I.9.1. Estudios Capilaroscópicos en Diabetes Mellitus**

La diabetes representa una de las patologías objeto de estudio habitual en capilaroscopia.

Cuando se refiere a estudios morfológicos, los parámetros a recoger serán el tamaño capilar en su lado arterial y venoso<sup>120,133,135</sup>, morfología de los capilares<sup>126,134</sup>, presencia de microaneurismas<sup>134-136</sup>, existencia de imágenes denominadas banco de peces<sup>135-138</sup>, color del fondo<sup>137</sup>, presencia de megacapilares<sup>137,139</sup>, elongaciones nodulares apicales<sup>140,141</sup>, espacio perivascular<sup>135</sup>, presencia de modelo arteriosclerótico<sup>125,136</sup> y flujo vascular<sup>135,136</sup>.

En cuanto al tamaño del capilar en pacientes diabéticos, hay un aumento del tamaño de la rama venosa del capilar, tanto a nivel conjuntival como ungueal<sup>125</sup>.

La morfología capilar en diabéticos puede mostrar un patrón patológico similar al encontrado en pacientes arterioscleróticos, es decir, arteriolas rectas, y largas junto con vénulas dilatadas y sinuosas<sup>139</sup>. Son frecuentes y para algunos autores casi patognomónicos de diabetes la presencia de capilares en forma de banco de peces<sup>135</sup>. Sin embargo, Monthou<sup>137</sup> y Gin<sup>136</sup> recogen en pocos casos la aparición de esta imagen en "banco de peces" cuando estudian pacientes diabéticos.

Otras alteraciones morfológicas que se presentan se refieren a

la presencia de microaneurismas. Para Landau<sup>125</sup> estos microaneurismas no fueron más comunes que los observados en pacientes hipertensos, pero si más frecuentes que en sujetos sanos. Estos microaneurismas también se han descrito en pacientes afectados de enfermedades crónicas como EPOC, artritis reumatoide, etc<sup>117</sup>.

Bernard<sup>140</sup> encuentra una frecuencia de microaneurismas de un 20% en los pacientes diabéticos estudiados.

Otra alteración descrita en cuanto a la morfología capilar es el denominado megacapilar, cuya presencia resulta poco frecuente o inexistente en enfermos con diabetes<sup>117,137</sup>.

Otro signo capilaroscópico que apareció alterado en escasa proporción en pacientes diabéticos fue el color del fondo, definido con los términos de pigmentado o pálido cuando se refería a una alteración visualizada en capilaroscopia<sup>137</sup>.

El estudio del flujo capilar precisa de estudios capilaroscópicos dinámicos que precisan de tecnología sofisticada que añade diverso aparataje como video-cámara, monitor, reproductor, etc<sup>142</sup>.

Con la capilaroscopia convencional pueden definirse conceptos groseros como son: flujo normal, enlentecimiento o congestión vascular y flujo granuloso, términos estos últimos que definen una alteración evidente de la corriente sanguínea. El enlentecimiento o congestión venosa, se observa en un 49% a nivel capilar en el estudio de Landau<sup>125</sup> con pacientes diabéticos. Sin embargo, también aparece en pacientes con arterioesclerosis e hipertensión, al igual que en sujetos sanos, aunque en mucha menos proporción.

En el estudio de Fagrell<sup>143</sup> sobre pacientes diabéticos, este autor encuentra una disminución del flujo capilar después de un minuto de isquemia provocada, al igual que existe también una disminución del flujo capilar en la hiperemia provocada, indicando ambos parámetros una clara alteración en el flujo capilar en pacientes diabéticos<sup>143</sup>.

Lagruet<sup>135</sup> encuentra que el enlentecimiento constituye una prueba poco sensible cuando se estudian enfermos diabéticos, pero sí muy específica con cifras cercanas al 90%.

Gin<sup>136</sup> admite en su estudio, aunque lo define con un término poco claro, que el flujo alterado a nivel capilar denominado por él, flujo "granuloso", constituye un dato patognomónico en el estudio de pacientes diabéticos el no haberse objetivado en otras patologías.

El término acuñado por Terry<sup>132</sup> como dilataciones nodulares apicales (NAE) constituiría uno de los signos que puede aparecer en pacientes diabéticos en los estudios capilaroscópicos de forma significativa en comparación con otros pacientes no diabéticos y controles sanos. El número de NAE se incrementa con la duración de la enfermedad no habiendo relación entre la severidad de la diabetes, nivel de glucemia, grado de control, tratamiento utilizado o presencia de complicaciones. En otros estudios el número de NAE observados en pacientes diabéticos fue de un 61'5%<sup>140</sup>.

En resumen, las alteraciones capilaroscópicas descritas en pacientes diabéticos tanto a nivel conjuntival como capilar muestran una serie de datos patológicos que aparecen con una frecuencia no superior en el mejor de los casos a un 60-70%. Esto

indica una poca sensibilidad de estos signos patológicos que también aparecen en otros procesos.

Con objeto de valorar más en profundidad estos datos, Lagrue<sup>135</sup> realiza un estudio de varios parámetros capilaroscópicos en diabéticos como son: calibre y trayecto de los capilares, espacio perivascular, dilataciones aneurismáticas, y aspecto dinámico del flujo sanguíneo calificándolos cada uno en dependencia de un nivel de afectación por un "score" que oscila de 0 a 2, Una vez agrupados los datos, llega a obtener una especificidad del 100% en cuanto al diagnóstico de diabetes cuando se asocia score global mayor o igual a 4 + calibre vénula-arteriola capilar superior a 4'5 + presencia de microectasias + la corriente sanguínea igual o superior a 1 y presencia de banco de peces. Como queda dicho la especificidad con estos datos es del 100% siendo con sensibilidad de un 9'4%<sup>135</sup>.

La cifra mayor de sensibilidad (38%) con una especificidad del 95'5% la obtiene cuando observa los siguientes hallazgos:

- score global 4 + VA  $\geq$  4'5
- score global 4 + microectasias
- score global 4 + banco de peces
- score global 4 + score corriente sanguínea  $\geq$  1

## **I.9.2. Estudios Capilaroscópicos en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

La microcirculación periférica a nivel cutáneo puede ser una expresión de alteraciones de la microcirculación en otros órganos<sup>113,144-148,153</sup>.

En este sentido se han observado alteraciones capilaroscópicas compatibles con posibles modificaciones a nivel de la microcirculación pulmonar<sup>149-152</sup>.

Estas alteraciones en la microcirculación pulmonar se reflejan en el estudio capilaroscópico en una disminución de la densidad capilar<sup>154</sup> y en alteraciones de la morfología de la misma<sup>149</sup>, lo cual sería una evidencia de enfermedad primaria así como de la severidad de su progresión<sup>156-158</sup>. Se han descrito alteraciones capilaroscópicas que sugieren la asociación entre dichos cambios en la microcirculación y la afectación pulmonar en conectivopatías y esclerodermia<sup>150,159,160</sup>.

Otros estudios también describen alteraciones capilaroscópicas en fumadores con respecto a pacientes sanos<sup>161-166</sup>; de la misma manera que se han descrito cambios capilaroscópicos en pacientes con síndrome apnea-sueño (SAOS)<sup>167-172</sup>.

No solo la correlación alteración de microcirculación con afectación pulmonar aparece como expresión de progresión de una patología primaria<sup>152</sup> sino que también es expresión de una afectación pulmonar idiopática como es el caso de hipertensión pulmonar<sup>156</sup>. Sin embargo no se ha establecido de una manera clara la modificación de la estructura capilar en pacientes EPOC<sup>154</sup>,

aunque el hecho de que por su propia patogenia haya modificaciones en la estructura<sup>173</sup> tanto de la vía aérea como vascular hace pensar que tendría una implicación en la microcirculación cutánea como ya se ha visto en otras patologías pulmonares.

En conjunto, los hallazgos capilaroscópicos en pacientes EPOC son más escasos que en los diabéticos y cuando se estudian varios parámetros como calibres capilares, alteraciones morfológicas, espacio perivascular y aspecto dinámico del flujo, las alteraciones en diabéticos son mayores en conjunto que en los EPOC.

### **I.9.3. Estudios Capilaroscópicos en otras Patologías**

Actualmente, la capilaroscopia es considerada como una de las mejores técnicas diagnósticas no invasivas para el estudio de la microcirculación in vivo<sup>117,174</sup>.

En los últimos 20 años la utilización de la capilaroscopia se ha incrementado de manera muy importante debido a su utilidad en la identificación de la afectación microvascular en muchas enfermedades reumáticas, particularmente en la esclerodermia y otras afectaciones relacionadas.

A la vez, la capilaroscopia se ha comprobado su validez en otras enfermedades no reumáticas

### **I.9.3.1. Capilaroscopia en Enfermedades Reumáticas**

#### **A) Esclerodermia**

El patrón capilaroscópico más típico es el que se refiere a la microangiopatía que aparece en la esclerodermia y se denomina patrón esclerodérmico<sup>104</sup>. Éste está caracterizado por capilares irregulares, megacapilares (capilares de diámetro mayor de 50 micras que afectan tanto a la rama arteriolar como venosa), microhemorragias (aunque no son exclusivas de la esclerodermia ya que también aparecen en otras conectivopatías<sup>130,175</sup>) reducción del número de capilares con la aparición de áreas avasculares, desorganización de la arquitectura capilar y capilares ramificados<sup>110,175,176</sup>.

Las grandes dilataciones capilares con aparición de megacapilares es un signo patognomónico del patrón esclerodérmico. Maricq<sup>104</sup> clasifica estos grados en:

- I.- No hay patrón de esclerodermia.
- II.- Capilares dilatados limitados al lecho ungueal.
- III.- Capilares extremadamente dilatados pero también limitados al lecho ungueal.
- IV.- Capilares dilatados en lecho ungueal y otros lugares de los dedos.
- V.- Capilares extremadamente dilatados en lecho ungueal y otros lugares de los dedos.

Cabe destacar que los grados de afectación capilar en la esclerodermia se relacionan estrechamente con el número de sistemas u órganos afectados en la enfermedad, considerándose la capilaroscopia una prueba no sólo diagnóstica sino también predictiva en cuanto a la evolución de la enfermedad y su pronóstico<sup>113,156,157</sup>.

En esta última conectivopatía se han descrito como signos capilaroscópicos tempranos, es decir, con enfermedad poco evolucionada en el tiempo, la presencia de trombosis y microhemorragias, para posteriormente describirse una pérdida del número de capilares y aparición posterior de capilares gigantes y capilares ramificados<sup>176</sup>.

Es de destacar que alguno de estos signos capilaroscópicos puede ser reversible como por ejemplo los capilares ramificados, sugiriendo un fenómeno de neoformación capilar como resultado de daño microvascular e intento subsiguiente de regeneración<sup>176</sup>.

#### B) Fenomeno de Raynaud

Uno de los caminos más interesantes desde el punto de vista capilaroscópico es el estudio del fenómeno de Raynaud y su posible relación con el desarrollo posterior de una esclerodermia u otra enfermedad del tejido conectivo<sup>126,127</sup>.

Así algunos estudios se han preocupado de intentar diferenciar por capilaroscopia cuando un fenómeno de Raynaud será presumiblemente idiopático o por el contrario un signo inicial que acompañará posteriormente al cortejo sintomático de una enfermedad del tejido conectivo<sup>178,179</sup>.

En el fenómeno de Raynaud idiopático la capilaroscopia está próxima a la normalidad entre los accesos de la enfermedad.

También se observa en el fenómeno de Raynaud durante la exposición al frío aplicado de manera local mientras se realiza una capilaroscopia, una disminución de la velocidad del flujo eritrocitario, con objetivación de flujos granular de mayor intensidad y de mayor duración que en sujetos normales o pacientes con otra enfermedad<sup>124,180</sup>.

### C) Síndrome De Sjögren

No aparecen raras alteraciones capilaroscópicas, y si aparece un pseudo patrón esclerodérmico puede sugerir una posible evolución hacia una superposición del síndrome de Sjögren con una forma subclínica de esclerodermia limitada a piel<sup>180,181</sup>.

### D) Lupus Eritematoso Sistémico

En el Lupus Eritematoso Sistémico se han recogido grandes variaciones capilaroscópicas de unos enfermos a otros. El examen capilaroscópico puede ser normal aunque en cuadros agudos se ha constatado la presencia de plexos venosos prominentes, pérdida de capilares, hemorragias, un incremento de la tortuosidad, bucles elongados y aumento del tamaño de los mismos en algunos de estos enfermos. En cuadros crónicos de largo tiempo de evolución, se ha constatado la presencia de "zonas agujereadas" ("punched out windows") en la piel estudiada microscópicamente y que permite visualizar claramente capas más profundas, indicando un proceso de destrucción capilar<sup>182-184</sup>.

#### E) Síndrome De Anticuerpo Antifosfolípídico

Los pacientes afectados con esta patología presentan hemorragias con distribución paralela al lecho ungueal aunque con morfología capilar normal<sup>185-188</sup>.

#### F) Artritis Reumatoide

Se ha descrito como signo frecuente aunque desde luego inespecífico, la presencia de plexos venosos subpapilares marcados sin que se hayan constatado alteraciones en el calibre capilar. Como hallazgo ocasional se han encontrado hemorragias capilares<sup>189,190</sup>.

#### G) Artritis Psoriásica

Sall y colaboradores encontraron una reducción de la densidad de la longitud del capilar y del calibre del mismo, así como edema intersticial y un aumento de la porción venular<sup>191-193</sup>.

#### H) Crioglobulinemia

Los pacientes afectados por esta entidad muestran cambios en la microcirculación caracterizados por capilares cortos y un fenómeno de neoangiogénesis que incluye aparición de tortuosidades y dilatación apical. Menos frecuentemente aparecen hemorragias, dilataciones, megacapilares y áreas avasculares<sup>194</sup>.

### **I.9.3.2 Capilaroscopia en Enfermedades no Reumáticas**

#### **A) Hipertensión Arterial**

Las alteraciones que podemos encontrar son tanto a nivel cuantitativo (descenso de la densidad capilar y aparición de áreas avasculares) como a nivel cualitativo (tortuosidad, dilatación capilar, microaneurismas y hemorragias)<sup>195,196</sup>.

#### **B) Acromegalia**

En estos pacientes hay un incremento de la tortuosidad capilar y de sinusoides, por el contrario el número de capilares y la longitud de los mismos esta disminuida<sup>197</sup>.

#### **C) Hipertiroidismo e hipotiroidismo**

En pacientes con hipertiroidismo aparecen pequeños cambios en la velocidad del flujo con técnicas de videocapilaroscopias. En los pacientes con hipotiroidismo los mecanismos de autorregulación de la microcirculación a nivel cutáneo están alterados y la falta de respuesta de hiperemia reactiva podría relacionarse con el control de esta enfermedad<sup>198</sup>.

#### **D) Síndrome X cardiaco (CSX)**

Este síndrome se define como dolor torácico, isquemia inducida con el ejercicio con descenso de ST y coronarias sanas; y el daño microvascular del árbol coronario ha sido considerado el mayor factor patogénico, de manera que los pacientes con CSX presentan alteraciones en la estructura y la funcionalidad del sistema microvascular. Esto conlleva alteraciones en la densidad, longitud y diámetro capilar<sup>199,200</sup>.

Esta morfología asimilada a la detectada en las enfermedades sistémicas inflamatorias sugieren una lesión vascular de tipo inflamatorio

#### E) Preeclampsia

También se ha mostrado útil la capilaroscopia en cuanto a valoración de tratamiento en un estudio de enfermas con preeclampsia. En éstas se objetivó por capilaroscopia dinámica una mejoría del flujo capilar después de la administración intravenosa de dextrano 70<sup>201</sup>.

#### F) Enfermedad vascular obstructiva crónica

En periodo de estudio y evolución, la capilaroscopia, especialmente la dinámica, está siendo valorada en el seguimiento de pacientes con enfermedad vascular obstructiva crónica. En éstos, la capilaroscopia dinámica pone de manifiesto una disminución del flujo sanguíneo y de mayor duración tanto en condiciones basales como después de la inducción de una hiperemia en comparación con sujetos sanos<sup>202</sup>.

En este campo, también puede ser de utilidad en el seguimiento de pacientes sometidos a tratamientos vasoactivos y así, en un estudio publicado se apreció que en los enfermos tratados había un aumento del número de capilares en comparación con los que no fueron sometidos a tratamiento<sup>203</sup>.

#### G) Cirrosis biliar primaria (PBC)

Hay una alta prevalencia de anomalías capilaroscópicas características en pacientes con PBC compatible con esclerodermia, lo que sugiere que la capilaroscopia podría ser un indicador útil

para investigar las manifestaciones reumáticas en estos pacientes<sup>204,205</sup>.

En conclusión, los estudios capilaroscópicos pueden indicarse en todos los pacientes donde la afectación de la microcirculación es esperada y por ésto las imágenes capilaroscópicas pueden aportar una información útil para la fisiopatología, diagnóstico diferencial y control del tratamiento.

Sin embargo, mientras que esta técnica juega un papel importante en el diagnóstico de distintas conectivopatías (fundamentalmente en la esclerodermia), todavía hay que hacer estudios más amplios para evaluar su utilidad y especificidad en enfermedades no reumáticas.

## **II.- OBJETIVOS**

- 1.- EVALUAR LAS ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCCTIVA CRÓNICA Y DIABETES MELLITUS EN REFERENCIA CON GRUPO CONTROL.
  
- 2.- ANALIZAR LAS MODIFICACIONES CAPILAROSCÓPICAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2.
  
- 3.- EVALUAR LAS ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS DE LOS PACIENTES DIABETICOS EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE SU ENFERMEDADY SU RELACIÓN CON LA EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO.
  
- 4.- ANALIZAR LA CORRELACIÓN ENTRE LAS ANOMALIAS CAPILAROSCÓPICAS Y LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCCTIVA CRÓNICA.
  
- 5.- DETERMINAR LA POSIBLE ASOCIACIÓN ENTRE ANOMALÍAS CAPILAROSCÓPICAS Y LA PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCCTIVA CRÓNICA

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **III.1.- MATERIAL**

### **III.1.1. Ámbito Geográfico y Población de Estudio**

Se trata de un estudio descriptivo prospectivo observacional cuya recogida de datos se realizó en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, y cubre los sectores sanitarios I y II.

- El Sector Sanitario de Zaragoza I que constituye por sí mismo el Área de Salud V. Tiene una población de 166.174 habitantes. Este Sector incluye 13 zonas de salud, cada una de las cuales está dotada de su correspondiente centro de salud y de los consultorios locales necesarios para la prestación de una asistencia sanitaria primaria adecuada a las necesidades de salud de la población y a las características sociodemográficas de cada zona de salud. En todas ellas, la atención es prestada por el Equipo de Atención Primaria y sus correspondientes unidades de apoyo.

- El Sector Sanitario de Zaragoza II forma por sí mismo el Área de Salud II. Tiene una población de 367.110 habitantes. Este Sector incluye 21 zonas de salud, cada una de las cuales está dotada de su correspondiente centro de salud y de los consultorios locales necesarios para la prestación de una asistencia sanitaria primaria adecuada a las necesidades de salud de la población y a las características sociodemográficas de cada zona de salud. En todas ellas, la atención es prestada por el Equipo de Atención Primaria y sus correspondientes

unidades de apoyo.

Como centro último de referencia, el Hospital Universitario Miguel Servet, que atiende de forma directa a una población de 533.284 personas.

El muestreo ha sido consecutivo, para que no se introdujesen sesgos de selección muestral.

### **III.1.2. Periodo de Estudio**

El estudio se ha realizado entre Enero del 2.012 y Diciembre del 2.012

### **III.1.3. Población de Estudio**

La población a estudio incluyó a 150 pacientes divididos en 3 grupos de manera que en cada grupo había 50 pacientes, a su vez el grupo diabetes se dividía en 2 subgrupos ( diabetes mellitus tipo1 y tipo2 ) y el grupo EPOC en otros 2 subgrupos ( EPOC leve y severo ). En el primer grupo se encontraban los controles sanos; en un segundo grupo los enfermos diabéticos tipo I (DMI); en un tercer grupo los enfermos diabéticos grupo II (DMII); en un cuarto grupo los enfermos de patología pulmonar obstructiva crónica leve (EPOC leve); y en un quinto grupo los enfermos de patología pulmonar obstructiva crónica severa (EPOC severa)

GRUPO I..... Controles Sanos(50 pacientes)

GRUPO II..... DMI(25 pacientes)

GRUPO III..... DMII(25 pacientes)

GRUPO IV..... EPOC Leve(25 pacientes)

GRUPO V..... EPOC Severo(25 pacientes)

#### **III.1.4 Criterios de Inclusión**

- Los pacientes diabéticos deben cumplir criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) del año 2.012. Dichos criterios diagnósticos son unos de los siguientes:

Hemoglobina Glicosilada  $A1C \geq 6,5\%$ . La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método estandarizado según el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), certificado y estandarizado para el Diabetes Control and Complications Trial.

Glucemia en ayunas (GA)  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/L). El ayuno se define con la no ingesta calórica durante por lo menos 8 horas.

Glucemia 2 horas postprandial (GP)  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L). Durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba debe ser realizada con las indicaciones de la OMS, con una carga de hidratos de carbono equivalente a 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.

Glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca el resultado debe ser confirmado por repetición de la prueba.

- Para establecer diagnóstico de EPOC utilizamos la clasificación

de la gravedad del EPOC según la Clasificación Espirométrica de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR). Se realizó una prueba espirométrica definiendo EPOC cuando la relación volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1)/ capacidad vital forzada (FVC) es  $< 70\%$ . ( descartado asma, bronquiectasias, bronquiolitis y obstrucción vía aérea central)

- Para establecer el grado de severidad del EPOC se valora el porcentaje de FEV1 en relación al valor teórico de forma que:

Se considera EPOC leve cuando el valor de FEV1 se encuentra entre el 65-80% del valor teórico

Se considera EPOC severo cuando el valor de FEV1 es  $< 35\%$  del valor teórico o  $>35\%$  y  $<50\%$  pero con insuficiencia respiratoria. Consideraremos insuficiencia respiratoria si la saturación de oxígeno (SPO2) basal es  $< 90$ . En nuestro estudio todos los pacientes EPOC severo tenían  $FEV1 < 35\%$

Edad mayor de 18 años

Aceptación para participar en el estudio

### **III.1.5 Criterios de Exclusión**

- Presencia de enfermedad de tejido conectivo u otra enfermedad autoinmune.

- Los dedos en los que la visualización no era clara fueron excluidos del análisis. Los pacientes debían de tener, como mínimo, 4 dedos evaluados<sup>149</sup> aunque la mayoría superó los 6 dedos.

### **III.1.6. Plan de Trabajo**

Los 150 pacientes fueron informados en todo momento y se les solicitó el oportuno consentimiento informado. En caso afirmativo se procedía al inicio del estudio con la siguiente secuencia.

- Revisión de la historia clínica de donde se obtuvo información respecto a las distintas manifestaciones clínicas, tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes diabéticos (siendo incluidos en el grupo A los enfermos de menos de 10 años de evolución y en el grupo B los enfermos de más de 10 años de evolución) y tratamientos empleados.
- Exploración clínica completa incluyendo información sobre peso y talla con la que se calculó el índice de masa corporal (IMC).
- Extracción de sangre para las oportunas determinaciones analíticas.
- Realización de Ecocardiograma Doppler en los pacientes EPOC según protocolo.
- Realización de pruebas funcionales respiratorias con estudio de difusión.
- Realización de fondo de ojo mediante oftalmoscopia indirecta.
- Realización de capilaroscopia periungueal.

### **III.1.7 Protocolo de Recogida de Datos**

Para el análisis de los datos se confeccionó un protocolo en el que se recogían las variables demográficas, clínicas, analíticas, pruebas funcionales respiratorias, ecocardiográficas, oftalmológicas y capilaroscópicas objeto del estudio.

#### **III.1.7.1 Variable Clínico-Demográficas**

- Parámetros antropométricos: peso, talla e IMC definido como el cociente entre el peso del individuo en Kilogramos y el cuadrado de su talla expresado en metros.
- Edad.
- Hábitos tóxicos: se evaluó el hábito tabáquico. En el caso de su existencia se valoró en paquetes/año.
- Tiempo de evolución de la enfermedad en pacientes diabéticos siendo incluidos en el grupo A los enfermos de menos de 10 años de evolución y en el grupo B los enfermos de mas de 10 años de duración.

#### **III.1.7.2. Variables Bioquímicas**

- Anticuerpos anticentrómeros y anticuerpos anti-SCL70
- Triglicéridos
- Colesterol
- Hemoglobina glicosilada A1C

### **III.1.7.3. Variables Funcionales Respiratorias**

- Saturación de oxígeno basal

- FEV1 Es el volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la espiración forzada. Aunque se expresa como volumen (en ml), dado que se relaciona con el tiempo supone en la práctica una medida de flujo. Se considera normal si es mayor del 80% de su valor teórico.

- FVC: Es el máximo volumen de aire espirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. Se expresa como volumen (en ml) y se considera normal cuando es mayor del 80% de su valor teórico.

- FEV1/FVC: Expresada como porcentaje, indica la proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Es el parámetro más importante para valorar si existe una obstrucción, y en condiciones normales ha de ser mayor del 75%, aunque se admiten como no patológicas cifras de hasta un 70%.

- Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO): es el volumen de CO transferido a la circulación por unidad de tiempo y por presión parcial alveolar de CO

- Capacidad de transferencia por unidad de volumen alveolar (KCO): el DLCO se corrige por el volumen alveolar (VA)

### **III.1.7.4. Variables Ecocardiográficas**

- Presión de arteria pulmonar sistólica ( PAPs) en reposo.

### **III.1.7.5. Variable Fondo de Ojo**

- Presencia de alteraciones capilaroscópicas
- Presencia de retinopatía no proliferativa ( RNP) o retinopatía proliferativa (RP)

### **III.1.8. Técnicas de Medición de Parámetros Bioquímicos**

#### **III.1.8.1. Anticuerpos Anticentrómero y Anti Scl70**

La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antitopoisomerasa I, fueron realizados por inmunofluorescencia indirecta sobre substrato Hep-2 e inmunoenzimoanálisis respectivamente. La presencia de anticuerpos anticentrómeros fue determinada sobre el típico patrón de fluorescencia sobre células Hep-2

ANA fue considerada positiva con títulos igual o mayores a 1:80.

#### **III.1.9. Pruebas Funcionales Respiratorias con Estudio de Difusión de Monóxido de Carbono**

Los test de función pulmonar fueron realizados por un equipo SensorMedics VMAX 29, de acuerdo con las especificaciones de la Sociedad Americana de Tórax y de la Sociedad Española de Aparato Respiratorio (SEPAR).

Las maniobras para medir la capacidad vital forzada fueron realizadas como recomienda la Sociedad Torácica Americana<sup>206</sup> con la menor FVC obtenida en tres esfuerzos.

La medición de la difusión se realizó por el método de la respiración única (DLCO) haciendo que el paciente exhale el aire hasta

el volumen residual y luego efectúe una respiración rápida de más del 90% de la capacidad vital de un gas que contiene CO al 0,3%, helio (He) al 10%, Oxígeno al 21% y el nitrógeno en equilibrio. Después de la inhalación rápida del gas, la respiración se retiene aproximadamente durante 10 segundos cerca de la capacidad pulmonar total (TLC) para permitir su difusión y, posteriormente, se hace expirar al paciente rápidamente. Del aire exhalado descartaremos la primera parte (entre 0,5 y 1 litro) por corresponder al espacio muerto (aire en el sistema, boca, faringe y bronquios) que no ha sufrido el proceso de difusión y utilizaremos la segunda fracción que se considera representativa del gas que ha estado en el alvéolo (fracción alveolar). DLCO y KCO se considerará disminuida cuando sea inferior al 80% de los valores predictivos, siendo entre 80-61 un descenso leve, entre 60-40 descenso moderado y por debajo de 40 descenso severo

### **III.1.10. Ecocardiograma – Doppler**

Las mediciones ecocardiográficas se obtuvieron por un ecocardiógrafo-doppler bidimensional dotado con imagen de segundo armónico que maneja un único operador con experiencia ecocardiográfica.

La presión de arteria pulmonar sistólica (PAPs) es equivalente a la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en ausencia de obstrucción del tracto de salida pulmonar. La PSVD se puede calcular a partir del registro de la velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea (o flujo regurgitante tricuspídeo) y una estimación de la presión auricular derecha (PAD). La presión auricular derecha fue estimada a través de la presión venosa yugular y estudio doppler del flujo de la vena cava inferior (Ommen et al 2.000)<sup>207</sup>.

### **III.1.11. Estudio de Fondo de Ojo**

Se realizó mediante oftalmoscopia indirecta por un único oftalmólogo perteneciente a la unidad de retina.

### **III.1.12. Capilaroscopia Periungueal**

La capilaroscopia fue realizada en una sala con temperatura entre 23-25°C. El paciente debía haber estado, como mínimo, 20 minutos de descanso antes de realizar la prueba y haberse abstenido de fumar al menos 1 hora antes del examen.

El paciente se situaba en situación sentada y la mano que se iba a examinar situada al nivel del corazón. Todas las superficies que van a ser objeto de estudio deben estar descubiertas como mínimo 20-30 minutos antes de su estudio con el fin de equilibrar la temperatura del cuerpo con el ambiente.

Se examinaron todos los dedos de ambas manos, excluyendo los pulgares y prestando especial atención al dedo anular de la mano no dominante que es la que ofrece mejor visibilidad<sup>105</sup>. La capilaroscopia se realizó usando un estereomicroscopio triocular 235,ZUZI® con iluminación incidente y transmitida, halógena 6V 15W, con platina de vidrio esmerilado para iluminación transmitida, e incluye una platina de contraste de blanco-negro. Presenta una óptica con:

Oculares WF (gran campo) 10X, con un diámetro de campo de 20 mm.

El zoom permite una adaptación continua del aumento sin que la imagen pierda nitidez. El mando del zoom modifica de forma continua el factor aumento de 1X a 4X y la distancia de trabajo

permanece invariable para todo el margen del zoom. Es operativo en ambos lados, con total parafocalidad y centrado.

La luz incidente era de 45° y se realizaba con una fuente de luz fría. Una gota de aceite de inmersión se depositaba en el lecho ungueal para maximizar la transparencia de la queratina ungueal<sup>113,149,208</sup>.

Las imágenes fueron seguidamente fotografiadas, codificadas, guardadas y analizadas. Todos los exámenes capilaroscópicos fueron examinados por un observador experimentado y altamente cualificado, el cual era ajeno a los resultados de otros test y datos técnicos.

Para cada imagen capilaroscópica se evaluaron los siguientes parámetros:

- Densidad capilar lineal, se consideraba disminuida cuando el número de capilares por milímetro era inferior a 9<sup>105,108,176,209</sup>.
- Dilataciones aneurismáticas.
- Banco de peces.
- Megacapilares.
- Tortuosidades o sinusoides
- Ramificaciones capilares.
- Halo pericapilar.
- Microhemorragias.
- Vénulas subpapilares o plexo venoso subpapilar.

- Tejidos pericapilares (si eran normales o turbios).
- Color de fondo ( si era normal o pálido).

## **III.2.- MÉTODOS**

### **III.2.1 Base de datos**

Los datos que se han recogido durante el periodo de estudio se han introducido en una base de datos excel desarrollada para la realización de la tesis. Esta base ha permitido la fácil introducción de datos para su posterior exportación a SPSS.

### **III.2.2. Análisis de los datos**

Se describieron los resultados mediante estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (media y desviación típica para variables con criterios de normalidad; mediana y rango intercuartílico para variables que no se distribuían normalmente) y porcentajes para las variables cualitativas. Para el análisis bivalente se emplearon los tests de la ji cuadrado para la asociación entre variables cualitativas y la t de Student o U de Mann-Whitney para las cuantitativas, según normalidad valorada por el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se analizó la existencia de correlación con la Rho de Spearman.

En la aplicación de las pruebas se ha utilizado la hipótesis bilateral y la significación estadística de la diferencia se consideró a partir de valores p inferiores a 0,05. Los intervalos de confianza incluidos fueron del 95% (IC95%).

Los datos introducidos en la base comentada en el apartado anterior se exportaron a una base de datos del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 15 para su posterior análisis y explotación estadística.

### **III.2.3. Confidencialidad y Anonimidad**

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 OMS y de la Ley de Cohesión y Calidad del SNS. De esta manera, se garantizó la absoluta anonimidad de los pacientes y que los datos no iban a ser utilizados con otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente que eran los de registrar y detectar acontecimientos adversos en la práctica médica para establecer su magnitud e impacto y, posteriormente, intentar poner los medios posibles correctores y mejorar en todo lo que se pueda la asistencia sanitaria garantizando una calidad óptima. La presentación de datos siempre fue agregada, de tal modo que en ningún caso, a partir de la difusión de datos se podía llegar a identificar a ningún paciente, manteniéndose en todo momento la anonimidad de los mismos.

Durante todo el estudio no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica como dato que, en caso necesario, permitiera una nueva revisión de la historia.

Se ha mantenido una confidencialidad absoluta sobre la información a la que se tuvo acceso en el transcurso del estudio.

## **IV. RESULTADOS**

## IV.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se estudiaron 150 pacientes, siendo la distribución de las principales variables las que se presentan en las siguientes tablas.

	n	sexo		edad		Obesidad	TG		Colesterol	
		Hombre	Mujer	Media	DT		Media	DT	Media	DT
Control	50	48%	52%	63,94	16,64	32,0%	125,00	32,96	199,56	37,53
DMI	25	48%	52%	40,20	16,06	20,0%	132,00	49,52	210,04	39,34
DMNI	25	56%	44%	60,72	7,60	64,0%	168,00	72,38	218,92	55,83
EPOC leve	25	68%	32%	66,61	9,08	44,0%	130,00	9,04	199,28	24,43
EPOC severo	25	84%	16%	65,00	7,53	28,0%	125,92	7,37	185,44	16,97

Tabla 1: Estadísticos variables demográficas.

		Control	DMI	DMNI	EPOC leve	EPOC severo	TOTAL
Densidad	n	5	4	6	6	22	43
	% alt	11,60%	9,30%	14,00%	14,00%	51,20%	100,00%
	% grupo	9,60%	4,00%	5,80%	10,50%	17,60%	9,80%
Sinusoides	n	9	14	12	9	24	68
	% alt	13,20%	20,60%	17,60%	13,20%	35,30%	100,00%
	% grupo	17,30%	14,10%	11,50%	15,80%	19,20%	15,60%
Dilataciones	n	7	7	11	7	13	45
	% alt	15,60%	15,60%	24,40%	15,60%	28,90%	100,00%
	% grupo	13,50%	7,10%	10,60%	12,30%	10,40%	10,30%
Peces	n	0	14	7	0	0	21
	% alt	0,00%	66,70%	33,30%	0,00%	0,00%	100,00%
	% grupo	0,00%	14,10%	6,70%	0,00%	0,00%	4,80%
Megacapilares	n	0	2	1	0	3	6
	% alt	0,00%	33,30%	16,70%	0,00%	50,00%	100,00%
	% grupo	0,00%	2,00%	1,00%	0,00%	2,40%	1,40%
Ramificaciones	n	5	11	9	10	21	56
	% alt	8,90%	19,60%	16,10%	17,90%	37,50%	100,00%
	% grupo	9,60%	11,10%	8,70%	17,50%	16,80%	12,80%
Plexos venosos	n	6	15	15	6	11	53
	% alt	11,30%	28,30%	28,30%	11,30%	20,80%	100,00%
	% grupo	11,50%	15,20%	14,40%	10,50%	8,80%	12,10%
Tejido pericapilar	n	4	11	13	3	7	38
	% alt	10,50%	28,90%	34,20%	7,90%	18,40%	100,00%
	% grupo	7,70%	11,10%	12,50%	5,30%	5,60%	8,70%
Color	n	2	5	11	5	11	34
	% alt	5,90%	14,70%	32,40%	14,70%	32,40%	100,00%
	% grupo	3,80%	5,10%	10,60%	8,80%	8,80%	7,80%
Halo	n	7	13	14	5	2	41
	% alt	17,10%	31,70%	34,10%	12,20%	4,90%	100,00%
	% grupo	13,50%	13,10%	13,50%	8,80%	1,60%	9,40%
Hemorragias	n	7	3	5	6	11	32

	% alt	21,90%	9,40%	15,60%	18,80%	34,40%	100,00%
	% grupo	13,50%	3,00%	4,80%	10,50%	8,80%	7,30%
TOTAL	n	52	99	104	57	125	437
	% alt	11,90%	22,70%	23,80%	13,00%	28,60%	100,00%
	% grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 2: Alteraciones capilaroscópicas en cada uno de los grupos.

## IV.2. PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Se estudiaron 50 (33,3%) pacientes con EPOC, 38 (76%) varones y 12 (24%) mujeres, con una ratio varón/mujer de 3,17. La media de edad era de 65,80 años (DT 8,29) y el 18 (36%) eran obesos con un IMC medio de 28,74 kg/m<sup>2</sup> (DT 5,82). La media de paquetes año era de 35,70 (DT 13,6). Los principales estadísticos se presentan en la siguiente tabla.

	Edad en años*	IMC*	Triglicéridos	Colesterol	Nº de paquetes año*
Media	65,80	28,74	127,96	192,36	35,70
LimInf	63,44	27,09	125,57	186,12	31,83
LimSup	68,16	30,40	130,35	198,6	39,57
Mediana	66,54	27,50	129	189,5	35,00
DT	8,29	5,82	8,418	21,958	13,61
Mínimo	46,46	18,90	110	160	10,00
Máximo	84,32	49,90	145	241	75,00
Rango	37,86	31,00	35	81	65,00
RI	11,10	7,47	8	27	20,00

Tabla 3: Estadísticos variables demográficas en pacientes EPOC.

\*NOTA: Variables normales.

## VARIABLES CLÍNICAS

Los estadísticos de las variables clínicas se presentan en la siguiente tabla.

	Saturación O2	Ecocardiograma	KCO	DLCO*	FEV1	CVF*
Media	93,16	39,16	84,04	63,10	1,27	2,54
LimInf	92,04	35,55	76,04	55,75	1,09	2,29
LimSup	94,28	42,77	92,04	70,45	1,45	2,78
Mediana	94,00	36,50	81,50	60,50	1,14	2,47
DT	3,95	12,69	28,14	25,87	0,62	0,87
Mínimo	81,00	15,00	28,00	16,00	0,39	1,06
Máximo	98,00	75,00	147,00	127,00	2,70	4,45
Rango	17,00	60,00	119,00	111,00	2,27	3,39
RI	4,00	22,00	35,00	36,00	1,04	1,17

Tabla 4: Estadísticos variables clínicas en pacientes EPOC.

\*NOTA: Variables normales.

Según el ecocardiograma, 30 (60%) pacientes presentaban hipertensión pulmonar. Existía una correlación negativa entre ecocardiograma y DLCO ( $\rho = -0,490$ , IC95% -0,676; -0,245;  $p < 0,001$ ), ecocardiograma y alteraciones capilaroscópicas ( $\rho = 0,504$ , IC95% 0,262; 0,686;  $p < 0,001$ ), DLCO y alteraciones capilaroscópicas ( $\rho = -0,414$ , IC95% -0,621; -0,153;  $p = 0,003$ ). Ver figuras 1, 2 y 3.

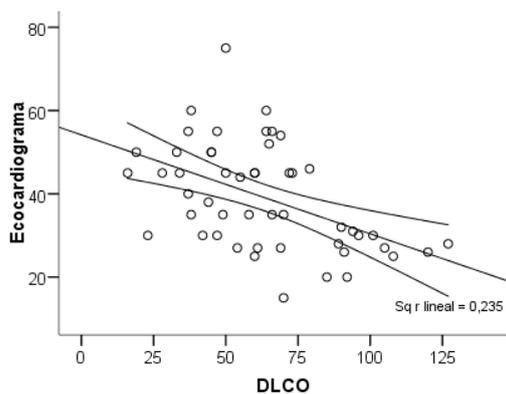


Figura 1: Gráfico dispersión de ecocardiograma y DLCO.

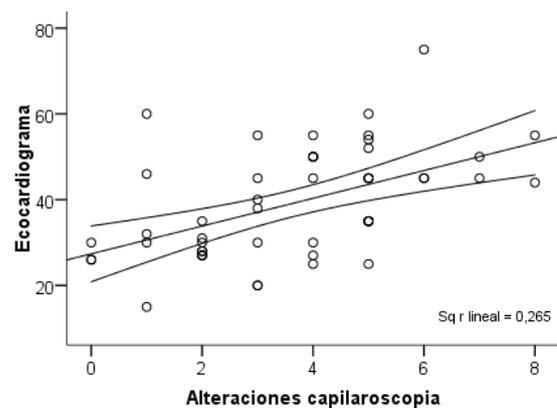


Figura 2: Gráfico dispersión de ecocardiograma y alteraciones capilaroscópicas.

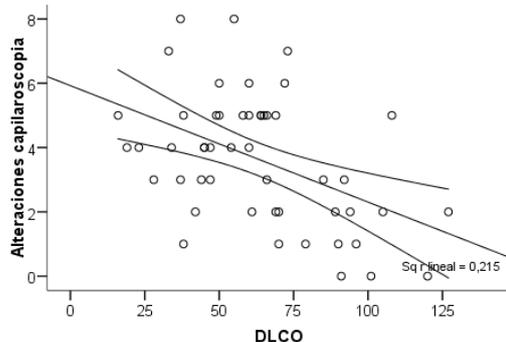


Figura 3: Gráfico dispersión de DLCO y alteraciones capilaroscópicas.

## VARIABLES CAPILAROSCOPIA

El número medio de las posibles 11 alteraciones capilaroscópicas en los pacientes EPOC fue de 3,64 (DT 2,02). Los estadísticos del número de alteraciones capilaroscópicas y de la densidad de capilares se presentan en la siguiente tabla.

	Alteraciones capilaroscopia*	Densidad de capilares
Media	3,64	8,46
LimInf	3,07	8,00
LimSup	4,21	8,92
Mediana	4,00	8,00
DT	2,02	1,61
Mínimo	0,00	6,00
Máximo	8,00	12,00
Rango	8,00	6,00
RI	3,00	3,00

Tabla 5: Estadísticos variables capilaroscópicas en pacientes EPOC.

\*NOTA: Variable normal.

La distribución de las diferentes alteraciones (aspectos) valorados en la capilaroscopia se presenta en la siguiente tabla y figura.

	Nº	Pacientes: 50*	Casos: 47**	Respuestas***
Densidad capilares disminuida	28	56,0%	59,6%	15,4%
Sinusoides o tortuosidades	33	66,0%	70,2%	18,1%
Dilataciones	20	40,0%	42,6%	11,0%
Banco de peces	0	0,0%	0,0%	0,0%
Megacapilares	3	6,0%	6,4%	1,6%
Ramificaciones	31	62,0%	66,0%	17,0%
Plexos venosos	17	34,0%	36,2%	9,3%
Tejido pericapilar	10	20,0%	21,3%	5,5%
Color	16	32,0%	34,0%	8,8%
Halo	7	14,0%	14,9%	3,8%
Hemorragias	17	34,0%	36,2%	9,3%
Total	182			100,0%

Tabla 6: Distribución alteraciones capilaroscópicas en pacientes EPOC.

\*NOTA: Porcentaje respecto a las 50 personas que padecen EPOC.

\*\*NOTA: Porcentaje respecto a las 47 personas EPOC que tienen alguna alteración en la capilaroscopia.

\*\*\*NOTA: Porcentaje respecto a las 182 alteraciones encontradas en los EPOC.

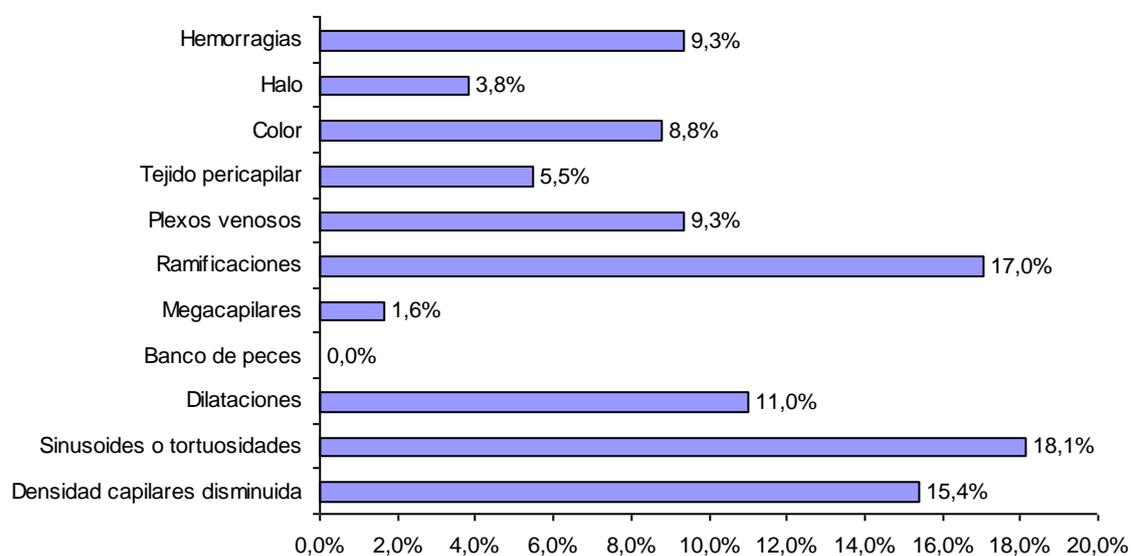


Figura 4: Distribución alteraciones capilaroscópicas en pacientes EPOC.

Se valoró la relación entre hipertensión pulmonar y cada una de las alteraciones capilaroscópicas, de manera que había diferencias estadísticamente significativas entre la hipertensión pulmonar y densidad de capilares disminuida ( $p < 0,001$ ), aneurismas ( $p = 0,018$ ), ramificaciones ( $p = 0,009$ ), hemorragias ( $p = 0,021$ ).

	Hipertensión pulmonar						Total
	No: 20			Si: 30			
	n	%no	%col	n	%si	%col	
Densidad capilares disminuida	4	20,0%	9,3%	24	80,0%	17,3%	28
Sinusoides o tortuosidades	10	50,0%	23,3%	23	76,7%	16,5%	33
Dilataciones	4	20,0%	9,3%	16	53,3%	11,5%	20
Banco de peces	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0
Megacapilares	0	0,0%	0,0%	3	10,0%	2,2%	3
Ramificaciones	8	40,0%	18,6%	23	76,7%	16,5%	31
Plexos venosos	5	25,0%	11,6%	12	40,0%	8,6%	17
Tejido pericapilar	2	10,0%	4,7%	8	26,7%	5,8%	10
Color	4	20,0%	9,3%	12	40,0%	8,6%	16
Halo	3	15,0%	7,0%	4	13,3%	2,9%	7
Hemorragias	3	15,0%	7,0%	14	46,7%	10,1%	17
TOTAL	43		100%	139		100%	182

Tabla 7: Distribución alteraciones capilaroscópicas en pacientes EPOC con y sin hipertensión pulmonar.

La edad media, mediana, DT y RI eran en los pacientes EPOC sin hipertensión pulmonar de 65,4, 66,9, 7,9 y 11,0, mientras que en los EPOC con hipertensión pulmonar era de 66,0, 66,5, 8,7 y 11,5, respectivamente, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,782$ ). Con respecto a las alteraciones capilaroscópicas, en los EPOC sin hipertensión pulmonar, su media, mediana, DT y RI eran de 2,15, 2,0, 1,4 y 2, mientras que en los EPOC con hipertensión pulmonar eran 4,63, 5, 1,7 y 1,5, respectivamente, siendo también estas diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ). Por otro lado, la DLCO media, mediana, DT y RI eran en los pacientes EPOC sin hipertensión pulmonar de 81,2, 89,5, 27,1 y 40, mientras que en los EPOC con hipertensión pulmonar era de 51,0, 50,0, 16,4 y 28 respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ).

Si se considera sólo a los 25 pacientes de EPOC leve, 9 (36,0%) presentaban hipertensión pulmonar, habiendo diferencias significativas tanto en la DLCO ( $P=0,001$ ) como en las alteraciones capilaroscópicas ( $p=0,043$ ), de manera que los hipertensos pulmonares presentaban menor valor de DLCO y mayor número de alteraciones capilaroscópicas.

	DLCO		Alteraciones capilaroscopia	
	No HTP	Si HTP	No HTP	Si HTP
Media	90	56,89	1,75	3,22
LimInf	78,48	44,73	1,06	1,96
LimSup	101,52	69,05	2,44	4,48
Mediana	91,5	64	2	3
DT	21,61	15,82	1,29	1,64
Mínimo	42	37	0	1
Máximo	127	79	5	5
Rango	85	42	5	4
RI	30	29	1	3,5

Tabla 8: Alteraciones capilaroscópicas en pacientes EPOC leve con y sin hipertensión pulmonar.

Al valorar la relación entre hipertensión pulmonar y cada una de las alteraciones capilaroscópicas en los EPOC leve, se observó que había diferencias estadísticamente significativas entre la hipertensión pulmonar y densidad de capilares disminuida ( $p=0,006$ ) y ramificaciones ( $p=0,041$ ).

	EPOC leve						Total
	HTP No: 19			HTP Si: 6			
	n	%no	%col	n	%si	%col	
Densidad capilares disminuida	1	5,3%	3,6%	5	83,3%	17,2%	6
Sinusoides o tortuosidades	6	31,6%	21,4%	3	50,0%	10,3%	9
Dilataciones	4	21,1%	14,3%	3	50,0%	10,3%	7
Banco de peces	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0
Megacapilares	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0
Ramificaciones	4	21,1%	14,3%	6	100%	20,7%	10
Plexos venosos	2	10,5%	7,1%	4	66,7%	13,8%	6
Tejido pericapilar	2	10,5%	7,1%	1	16,7%	3,4%	3
Color	3	15,8%	10,7%	2	33,3%	6,9%	5
Halo	3	15,8%	10,7%	2	33,3%	6,9%	5
Hemorragias	3	15,8%	10,7%	3	50,0%	10,3%	6
TOTAL	28		100%	29		100%	57

Tabla 9: Distribución alteraciones capilaroscópicas en pacientes EPOC con y sin hipertensión pulmonar.

### IV.3. COMPARATIVO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA LEVE Y SEVERA

#### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

De los 50 pacientes EPOC, 25 (50%) eran EPOC leve y otros 25 (50%) EPOC severo. 4 (33,3%); de las mujeres eran EPOC severo por 21 (53,3%) de los hombres, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,185$ ). Tabla 8 y figura 5.

		Leve	Severo
Mujer	n	8	4
	% Sexo	66,70%	33,30%
	%EPOC	32,00%	16,00%
Hombre	n	17	21
	% Sexo	44,70%	55,30%
	%EPOC	68,00%	84,00%
Total	n	25	25

Tabla 10: Distribución sexo y tipos de EPOC.

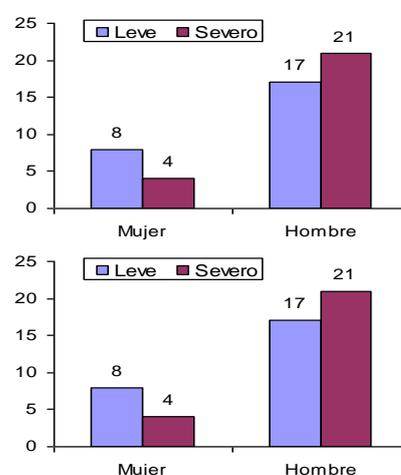


Figura 5: Distribución sexo y tipos de EPOC.

La edad media, mediana, DT y RI eran en los pacientes EPOC leve de 66,6, 67,8, 9,1 y 14,1, mientras que en los EPOC severo era de 65,0, 65,9, 7,5 y 10,5, respectivamente, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,498$ ). Con respecto al IMC, en los EPOC leve, su media, mediana, DT y RI eran de 29,6, 29,1, 6,2 y 8,2, mientras que en los EPOC severo eran 27,9, 25,8, 5,4 y 6,1, respectivamente, tampoco siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,286$ ). Figuras 6 y 7.

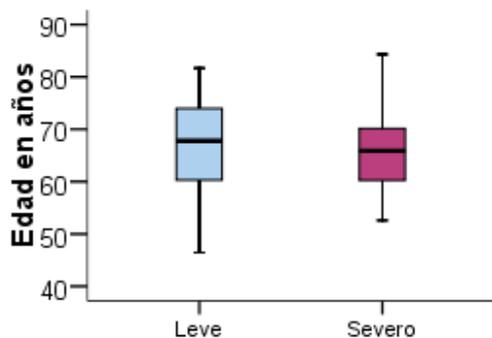


Figura 6: Edad y tipos de EPOC.

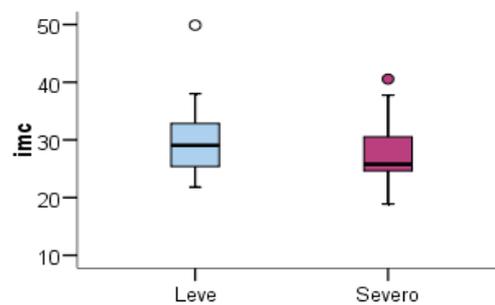


Figura 7: IMC y tipos de EPOC

No hubo tampoco diferencias estadísticamente significativas ni en los niveles de triglicéridos ( $p=0,174$ ) ni en los de colesterol ( $p=0,234$ ), si existiendo estas diferencias en el número de paquetes años ( $p<0,001$ ), de manera que los pacientes con EPOC leve tenían una media de 28,8 paquetes año (DT 11,1) y los de EPOC severo su media era de 42,6 paquetes año (DT 12,5)

	Nº de paquetes de cigarros año	
	Leve	Severo
Media	28,8	42,6
LimInf	24,2	37,4
LimSup	33,4	47,8
Mediana	30,0	45,0
DT	11,1	12,5
Mínimo	10,0	20,0
Máximo	60,0	75,0
Rango	50,0	55,0
RI	15,0	18,0

Tabla 11: Estadísticos paquetes año y EPOC. de EPOC

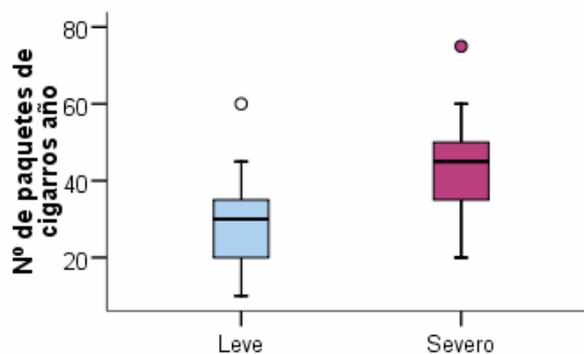


Figura 8: Número de paquetes año y tipos

## VARIABLES CLÍNICAS

Con respecto a las siguientes variables clínicas, exceptuando en la KCO ( $p=0,684$ ), hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes EPOC leve y severo en todas variables: saturación de oxígeno ( $p<0,001$ ), ecocardiograma ( $p=0,002$ ), DLCO ( $p<0,001$ ), FEV1 ( $p<0,001$ ) y CVF ( $p=0,005$ ). Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

		Saturación O2	Ecocardiograma	KCO	DLCO	FEV1	CVF
Media	Leve	95,5	33,4	87,3	78,1	1,8	2,9
	Severo	90,8	44,9	80,8	48,1	0,8	2,2
LimInf	Leve	94,8	28,6	74,1	67,7	1,6	2,5
	Severo	89,1	40,3	71,0	41,5	0,7	1,9
LimSup	Leve	96,1	38,2	100,6	88,5	2,0	3,2
	Severo	92,6	49,6	90,6	54,8	0,8	2,5
Mediana	Leve	96,0	30,0	83,0	79,0	1,7	2,7
	Severo	92,0	45,0	80,0	50,0	0,7	2,0
DT	Leve	1,6	11,6	32,1	25,3	0,5	0,8
	Severo	4,3	11,2	23,8	16,1	0,2	0,8
Mínimo	Leve	92,0	15,0	40,0	37,0	0,7	1,1
	Severo	81,0	25,0	28,0	16,0	0,4	1,3
Máximo	Leve	98,0	60,0	147,0	127,0	2,7	4,5
	Severo	97,0	75,0	133,0	73,0	1,2	4,1
Rango	Leve	6,0	45,0	107,0	90,0	2,0	3,4
	Severo	16,0	50,0	105,0	57,0	0,8	2,8
RI	Leve	3,0	13,0	46,0	33,0	0,7	1,0
	Severo	6,0	16,0	22,0	25,0	0,2	0,9

Tabla 12: Estadísticos variables clínicas y tipos de EPOC.

## VARIABLES CAPILAROSCÓPICAS

A continuación, se muestran los diferentes aspectos valorados en la capilaroscopia, diferenciando entre los pacientes EPOC leve y severo para cada uno de ellos, valorando sus diferencias, con sus respectivos OR.

**\* Densidad de capilares**

Hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en el número de capilares entre los EPOC leve y severo, mostrando en las siguientes tablas los resultados.

	Densidad de capilares	
	Leve	Severo
Media	9,6	7,4
LimInf	9,1	6,9
LimSup	10,1	7,8
Mediana	10,0	7,0
DT	1,2	1,1
Mínimo	7,0	6,0
Máximo	12,0	10,0
Rango	5,0	4,0
RI	2,0	1,0

Tabla 13: Estadísticos densidad de capilares y tipos de EPOC.

		Capilares		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
EPOC leve	n	19	6	25	<0,001	23,222 (5,101; 105,728)
	% leve	76,00%	24,00%	100,00%		
	% cap dismin	86,40%	21,40%	50,00%		
EPOC severo	n	3	22	25		
	% severo	12,00%	88,00%	100,00%		
	% cap dismin	13,60%	78,60%	50,00%		
Total	N	22	28	50		
	%EPOC	44,00%	56,00%	100,00%		

Tabla 14: Distribución de densidad de capilares disminuidos y tipos de EPOC.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Sinusoides o tortuosidades**

Hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en la presencia de sinusoides o tortuosidades entre los EPOC leve y severo, mostrando en la siguiente tabla los resultados.

		Sinusoides		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
EPOC leve	n	16	9	25	<0,001	42,667 (4,917; 370,212)
	% leve	64,00%	36,00%	100,00%		
	% sinusoides	94,10%	27,30%	50,00%		
EPOC severo	n	1	24	25		
	% severo	4,00%	96,00%	100,00%		
	% sinusoides	5,90%	72,70%	50,00%		
Total	N	17	33	50		
	%EPOC	34,00%	66,00%	100,00%		

Tabla 15: Distribución de sinusoides o tortuosidades y tipos de EPOC.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Dilataciones**

No se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,083$ ) en la presencia de dilataciones entre los EPOC leve y severo, mostrando en la siguientes tabla los resultados.

		Dilataciones		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
EPOC leve	n	18	7	25	0,083	2,786 (0,861; 9,010)
	% leve	72,0%	28,0%	100,00%		
	% dilataciones	60,0%	35,0%	50,00%		
EPOC severo	n	12	13	25		
	% severo	48,0%	52,0%	100,00%		
	% dilataciones	40,0%	65,0%	50,00%		
Total	N	30	20	50		
	%EPOC	60,0%	40,0%	100,00%		

Tabla 16: Distribución de dilataciones y tipos de EPOC.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Banco de peces**

No se observó ningún caso de banco de peces en ninguno de los dos grupos.

**\* Megacapilares**

Hubo tendencia a la significación estadística ( $p=0,074$ ) de manera que los EPOC severo presentan más megacapilares.

		Megacapilares		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
EPOC leve	n	25	0	25	0,074	-
	% leve	100,0%	0,00%	100,00%		
	% megacapilar	53,20%	0,00%	50,00%		
EPOC severo	n	22	3	25		
	% severo	88,00%	12,00%	100,00%		
	% megacapilar	46,80%	100,0%	50,00%		
Total	N	47	3	50		
	%EPOC	94,00%	6,00%	100,00%		

Tabla 17: Distribución de megacapilares y tipos de EPOC.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Ramificaciones**

Los EPOC severo tenían mayor número de ramificaciones con significación estadística ( $p=0,001$ ).

		Ramificaciones		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
EPOC leve	n	15	10	25	0,001	7,875 (2,071; 29,940)
	% leve	60,00%	40,00%	100,00%		
	% ramificacion	78,90%	32,30%	50,00%		
EPOC severo	n	4	21	25		
	% severo	16,00%	84,00%	100,00%		
	% ramificacion	21,10%	67,70%	50,00%		
Total	N	19	31	50		
	%EPOC	38,00%	62,00%	100,00%		

Tabla 18: Distribución de ramificaciones y tipos de EPOC.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Plexos venosos**

Mayor número de plexos venosos en los EPOC severo sin significación estadística (p=0,136).

		Plexos venosos		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
EPOC leve	n	19	6	25	0,136	2,488 (0,741; 8,350)
	% leve	76,00%	24,00%	100,00%		
	% plexos	57,60%	35,30%	50,00%		
EPOC severo	n	14	11	25		
	% severo	56,00%	44,00%	100,00%		
	% plexos	42,40%	64,70%	50,00%		
Total	N	33	17	50		
	%EPOC	66,00%	34,00%	100,00%		

Tabla 19: Distribución de plexos venosos y tipos de EPOC.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Tejido pericapilar**

Mayor número de tejido pericapilar en los EPOC severo sin significación estadística (p=0,157).

		Tejid. pericapilar		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
EPOC leve	n	22	3	25	0,157	2,852 (0,643; 12,642)
	% leve	88,00%	12,00%	100,00%		
	% pericapilar	55,00%	30,00%	50,00%		
EPOC severo	n	18	7	25		
	% severo	72,00%	28,00%	100,00%		
	% pericapilar	45,00%	70,00%	50,00%		
Total	N	40	10	50		
	%EPOC	80,00%	20,00%	100,00%		

Tabla 20: Distribución de tejido pericapilar y tipos de EPOC.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Color**

Con tendencia a la significación, los EPOC severo tenían mayor porcentaje de capilaroscopias con alteración de color ( $p=0,069$ ).

		Color		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
EPOC leve	n	20	5	25	0,069	3,143 (0,893; 11,064)
	% leve	80,00%	20,00%	100,00%		
	% color	58,80%	31,30%	50,00%		
EPOC severo	n	14	11	25		
	% severo	56,00%	44,00%	100,00%		
	% color	41,20%	68,80%	50,00%		
Total	N	34	16	50		
	%EPOC	68,00%	32,00%	100,00%		

Tabla 21: Distribución de alteraciones del color y tipos de EPOC.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Halo**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,221$ ) en la presencia de halo entre los EPOC leve y severo..

		Halo		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
EPOC leve	n	20	5	25	0,221	0,348 (0,061; 1,993)
	% leve	80,00%	20,00%	100,00%		
	% halo	46,50%	71,40%	50,00%		
EPOC severo	n	23	2	25		
	% severo	92,00%	8,00%	100,00%		
	% halo	53,50%	28,60%	50,00%		
Total	N	43	7	50		
	%EPOC	86,00%	14,00%	100,00%		

Tabla 22: Distribución de halo y tipos de EPOC.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Hemorragias**

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,136$ ) en la presencia de hemorragias.

		Hemorragias		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
EPOC leve	n	19	6	25	0,136	2,488 (0,741; 8,350)
	% leve	76,00%	24,00%	100,00%		
	% hemorragias	57,60%	35,30%	50,00%		
EPOC severo	n	14	11	25		
	% severo	56,00%	44,00%	100,00%		
	% hemorragias	42,40%	64,70%	50,00%		
Total	N	33	17	50		
	%EPOC	66,00%	34,00%	100,00%		

Tabla 23: Distribución de hemorragias y tipos de EPOC.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* GLOBAL**

	EPOC leve: 25			EPOC severo: 25			Total
	n	%leve	%col	n	%sev	%col	
Densidad capilares disminuida	6	24,0%	10,5%	22	88,0%	17,6%	28
Sinusoides o tortuosidades	9	36,0%	15,8%	24	96,0%	19,2%	33
Dilataciones	7	28,0%	12,3%	13	52,0%	10,4%	20
Banco de peces	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0
Megacapilares	0	0,0%	0,0%	3	12,0%	2,4%	3
Ramificaciones	10	40,0%	17,5%	21	84,0%	16,8%	31
Plexos venosos	6	24,0%	10,5%	11	44,0%	8,8%	17
Tejido pericapilar	3	12,0%	5,3%	7	28,0%	5,6%	10
Color	5	20,0%	8,8%	11	44,0%	8,8%	16
Halo	5	20,0%	8,8%	2	8,0%	1,6%	7
Hemorragias	6	24,0%	10,5%	11	44,0%	8,8%	17
TOTAL	57		100%	125		100%	182

Tabla 24: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas y tipos de EPOC.

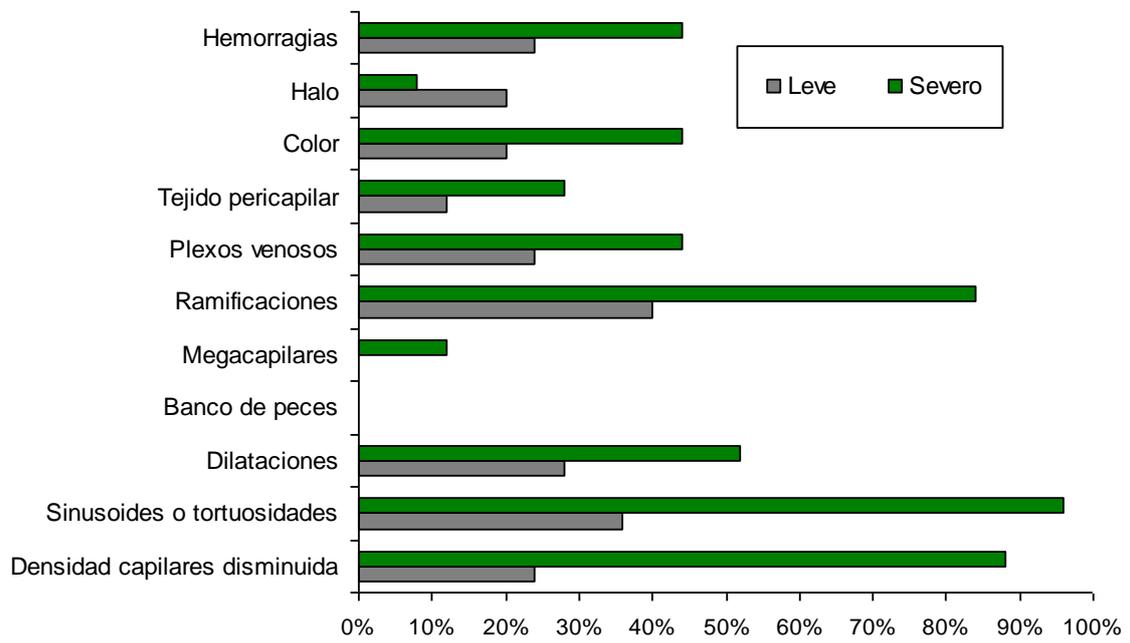


Figura 9: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas y tipos de EPOC.

#### IV.4. COMPARATIVA DE GRUPO CONTROL CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

##### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

De los 50 pacientes controles, 24 (48%) eran hombres mientras que en los 50 EPOC había 38 (76%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,007$ ). También hubo diferencia con la edad, de forma que los pacientes EPOC eran significativamente mayores (diferencia de medias de 18,36, IC95% 13,12 a 23,60) con un valor  $p<0,001$ . Con respecto a los niveles de triglicéridos y colesterol, no había diferencia en los triglicéridos (diferencia de medias de 2,96, IC95% -6,58 a 12,51) con un valor  $p=0,541$  ni en el colesterol (diferencia de medias de 7,2, IC95% -5,00 a 19,40) con un valor  $p=0,245$ . En controles, había 16 (32,0%) obesidades mientras que en los EPOC había 18 (36,0%), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,833$ ).

##### VARIABLES CAPILAROSCÓPICAS

Se presentan los diferentes aspectos valorados en la capilaroscopia, diferenciando entre los controles y los pacientes EPOC.

##### \* Densidad de capilares

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) en el número de capilares disminuidos entre los controles y los EPOC.

		Capilares		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	45	5	50	<0,001	11,455 (3,892; 33,715)
	% Controles	90,00%	10,00%	100,00%		
	% cap dismin	67,20%	15,20%	50,00%		
EPOC	n	22	28	50		
	% EPOC	44,00%	56,00%	100,00%		
	% cap dismin	32,80%	84,80%	50,00%		
Total	N	67	33	100		
	% Cont/EPOC	67,00%	33,00%	100,00%		

Tabla 25: Distribución de capilares disminuidos en controles y EPOC global.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Sinusoides o tortuosidades**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en el número de sinusoides entre los controles y los EPOC.

		Sinusoides		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	41	9	50	<0,001	8,843 (3,493; 22,389)
	% Controles	82,00%	18,00%	100,00%		
	% sinusoides	70,70%	21,40%	50,00%		
EPOC	n	17	33	50		
	% EPOC	34,00%	66,00%	100,00%		
	% sinusoides	29,30%	78,60%	50,00%		
Total	N	58	42	100		
	%Cont/EPOC	58,00%	42,00%	100,00%		

Tabla 26: Distribución de sinusoides o tortuosidades en controles y EPOC global.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Dilataciones**

También se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,003$ ) en el número de dilataciones aneurismáticas entre los controles y los EPOC.

		Dilataciones		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	43	7	50	0,003	4,095 (1,539; 10,900)
	% Controles	86,00%	14,00%	100,00%		
	% dilataciones	58,90%	25,90%	50,00%		
EPOC	n	30	20	50		
	% EPOC	60,00%	40,00%	100,00%		
	% dilataciones	41,10%	74,10%	50,00%		
Total	N	73	27	100		
	%Cont/EPOC	73,00%	27,00%	100,00%		

Tabla 27: Distribución de dilataciones en controles y EPOC global.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Banco de peces**

No se observó ningún caso de banco de peces en ninguno de los dos grupos.

**\* Megacapilares**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,079$ ) en el número de megacapilares entre los controles y los EPOC.

		Megacapilares		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	50	0	50	0,079	1,064 (0,992; 1,141)
	% Controles	100,0%	0,00%	100,00%		
	% megacapilar	51,50%	0,00%	50,00%		
EPOC	n	47	3	50		
	% EPOC	94,00%	6,00%	100,00%		
	% megacapilar	48,50%	100,0%	50,00%		
Total	N	97	3	100		
	%Cont/EPOC	97,00%	3,00%	100,00%		

Tabla 28: Distribución de megacapilares en controles y EPOC global.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Ramificaciones**

Se presentaron más número de ramificaciones en los EPOC que en los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ).

		Ramificaciones		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	45	5	50	<0,001	14,684 (4,956; 43,508)
	% Controles	90,00%	10,00%	100,00%		
	% ramificacion	70,30%	13,90%	50,00%		
EPOC	n	19	31	50		
	% EPOC	38,00%	62,00%	100,00%		
	% ramificacion	29,70%	86,10%	50,00%		
Total	N	64	36	100		
	%Cont/EPOC	64,00%	36,00%	100,00%		

Tabla 29: Distribución de ramificaciones en controles y EPOC global.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Plexos venosos**

Mayor número de plexos venosos en las personas del grupo EPOC que en los controles (p=0,009).

		Plexos venosos		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	44	6	50	0,009	3,778 (1,343; 10,628)
	% Controles	88,00%	12,00%	100,00%		
	% plexos	57,10%	26,10%	50,00%		
EPOC	n	33	17	50		
	% EPOC	66,00%	34,00%	100,00%		
	% plexos	42,90%	73,90%	50,00%		
Total	N	77	23	100		
	%Cont/EPOC	77,00%	23,00%	100,00%		

Tabla 30: Distribución de plexos venosos en controles y EPOC global.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Tejido pericapilar**

Mayor tejido pericapilar en las personas EPOC que en los controles, con tendencia a la significación estadística (p=0,084).

		Tejid. pericapilar		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	46	4	50	0,084	2,875 (0,837; 9,881)
	% Controles	92,00%	8,00%	100,00%		
	% pericapilar	53,50%	28,60%	50,00%		
EPOC	n	40	10	50		
	% EPOC	80,00%	20,00%	100,00%		
	% pericapilar	46,50%	71,40%	50,00%		
Total	N	86	14	100		
	%Cont/EPOC	86,00%	14,00%	100,00%		

Tabla 31: Distribución de tejido pericapilar en controles y EPOC global.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Color**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en las alteraciones en el color en las capilaroscopías, siendo más frecuentes en los EPOC.

		Color		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	48	2	50	<0,001	11,294 (2,435; 52,379)
	% Controles	96,00%	4,00%	100,00%		
	% color	58,50%	11,10%	50,00%		
EPOC	n	34	16	50		
	% EPOC	68,00%	32,00%	100,00%		
	% color	41,50%	88,90%	50,00%		
Total	N	82	18	100		
	%Cont/EPOC	82,00%	18,00%	100,00%		

Tabla 32: Distribución de alteraciones del color en controles y EPOC global.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Halo**

Hubo el mismo porcentaje de halo en los controles que en los EPOC.

		Halo		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	43	7	50	1,000	1,000 (0,323; 3,095)
	% Controles	86,00%	14,00%	100,00%		
	% halo	50,00%	50,00%	50,00%		
EPOC	n	43	7	50		
	% EPOC	86,00%	14,00%	100,00%		
	% halo	50,00%	50,00%	50,00%		
Total	N	86	14	100		
	%Cont/EPOC	86,00%	14,00%	100,00%		

Tabla 33: Distribución de halo en controles y EPOC global.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Hemorragias**

Los pacientes EPOC tenía mayor número de hemorragias ( $p = 0,019$ ).

		Hemorragias		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	43	7	50	0,019	3,165 (1,176; 8,518)
	% Controles	86,00%	14,00%	100,00%		
	% hemorragias	56,60%	29,20%	50,00%		
EPOC	n	33	17	50		
	% EPOC	66,00%	34,00%	100,00%		
	% hemorragias	43,40%	70,80%	50,00%		
Total	N	76	24	100		
	%Cont/EPOC	76,00%	24,00%	100,00%		

Tabla 34: Distribución de halo en controles y EPOC global. \* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* GLOBAL**

	Controles: 50			EPOC: 50			Total
	n	%cont	%col	n	%epoc	%col	
Densidad capilares disminuida	5	10,0%	9,6%	28	56,0%	15,4%	33
Sinusoides o tortuosidades	9	18,0%	17,3%	33	66,0%	18,1%	42
Dilataciones	7	14,0%	13,5%	20	40,0%	11,0%	27
Banco de peces	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0
Megacapilares	0	0,0%	0,0%	3	6,0%	1,6%	3
Ramificaciones	5	10,0%	9,6%	31	62,0%	17,0%	36
Plexos venosos	6	12,0%	11,5%	17	34,0%	9,3%	23
Tejido pericapilar	4	8,0%	7,7%	10	20,0%	5,5%	14
Color	2	4,0%	3,8%	16	32,0%	8,8%	18
Halo	7	14,0%	13,5%	7	14,0%	3,8%	14
Hemorragias	7	14,0%	13,5%	17	34,0%	9,3%	24
Total	52		100%	182		100%	234

Tabla 35: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles y EPOC global.

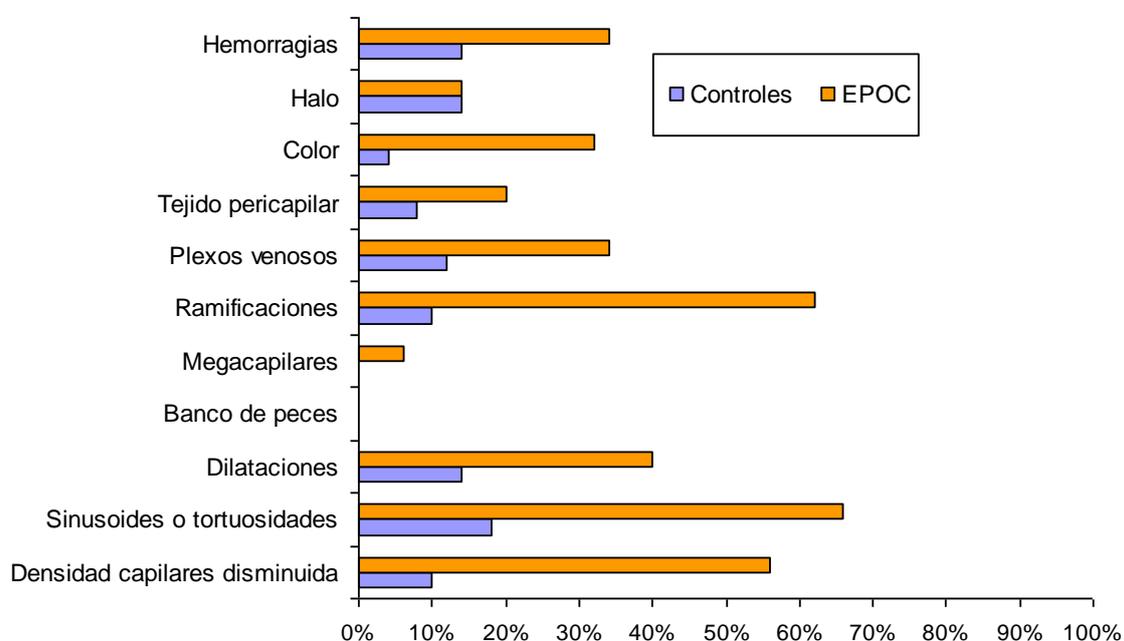


Figura 10: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles y EPOC global (porcentaje sobre los pacientes de cada grupo)

## IV.5. COMPARATIVO DE GRUPO CONTROL CON PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA LEVE Y SEVERA

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

De estos 100 pacientes, mujeres eran 52% en el grupo control, 32% en el grupo EPOC leve y 16% en el grupo EPOC severo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,008$ ). Respecto a la obesidad, no había diferencias estadísticamente significativas ya que los porcentajes de obesos en los controles, EPOC leve y severo eran 32%, 44% y 28% respectivamente ( $p=0,448$ ).

### VARIABLES CAPILAROSCOPIA

Se presentan los diferentes aspectos valorados en la capilaroscopia, diferenciando entre los controles y los pacientes EPOC leve y severo.

#### \* Densidad de capilares

Se observó tendencia a la disminución de capilares al pasar de controles a EPOC leve y a severo.

		Capilares		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	45	5	50	<0,001			
	%Controles	90,0%	10,0%	100,00%				
	%cap dismin	67,2%	15,2%	50,00%				
EPOC leve	n	19	6	25		<0,001	2,842 (0,773; 10,453) p=0,116	
	% leve	76,0%	24,0%	100,00%				
	% cap dismin	28,4%	18,2%	25,00%				
EPOC severo	n	3	22	25			<0,001	66,000 (14,443; 301,604) p<0,001
	% severo	12,0%	88,0%	100,00%				
	% cap dismin	4,5%	66,7%	25,00%				
Total	N	67	33	100	<0,001			
	%Cont/EPOC	67,0%	33,0%	100,00%				

Tabla 36: Distribución de densidad de capilares disminuida en controles, EPOC leve y severo.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Sinusoides o tortuosidades**

Hubo tendencia a mayor presencia de sinusoides o tortuosidades desde a controles a los EPOC leve y más en los EPOC severo.

		Sinusoides		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	41	9	50	<0,001			
	% Controles	82,0%	18,0%	100,00%				
	% sinusoides	70,7%	21,4%	50,00%				
EPOC leve	n	16	9	25		<0,001	2,563 (0,862; 7,619) p=0,001	
	% leve	64,0%	36,0%	100,00%				
	% sinusoides	27,6%	21,4%	25,00%				
EPOC severo	n	1	24	25			<0,001	109,333 (13,038; 916,820) p<0,001
	% severo	4,0%	96,0%	100,00%				
	% sinusoides	1,7%	57,1%	25,00%				
Total	N	58	42	100				<0,001
	% Cont/EPOC	58,0%	42,0%	100,00%				

Tabla 37: Distribución de sinusoides o tortuosidades en controles, EPOC leve y severo.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Dilataciones aneurismáticas**

También se observó mayor tendencia en el número de dilataciones aneurismáticas en los pacientes EPOC severo sobre los controles. Aunque hubo mayor porcentaje de alteraciones aneurismáticas en los EPOC leve sobre los controles, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

		Dilataciones		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	43	7	50	0,002			
	% Controles	86,0%	14,0%	100,00%				
	% dilataciones	58,9%	25,9%	50,00%				
EPOC leve	n	18	7	25		0,002	2,389 (0,732; 7,800) p=0,149	
	% leve	72,0%	28,0%	100,00%				
	% dilataciones	24,7%	25,9%	25,00%				
EPOC severo	n	12	13	25			0,002	6,655 (2,172; 20,390) p<0,001
	% severo	48,0%	52,0%	100,00%				
	% dilataciones	16,4%	48,1%	25,00%				
Total	N	73	27	100				0,002
	% Cont/EPOC	73,0%	27,0%	100,00%				

Tabla 38: Distribución de dilataciones en controles, EPOC leve y severo.

\* NOTA: Test de ji cuadrado. \*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Banco de peces**

No se observó ningún caso de banco de peces en ninguno de los tres grupos.

**\* Megacapilares**

No hubo megacapilares ni en los controles ni en los EPOC leve. Sólo hubo megacapilares en los EPOC severo.

		Megacapilares		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	50	0	50	0,010			
	% Controles	100,0%	0,0%	100,00%				
	% megacapilar	51,5%	0,0%	50,00%				
EPOC leve	n	25	0	25		0,010	--	
	% leve	100,0%	0,0%	100,00%				
	% megacapilar	25,8%	0,0%	25,00%				
EPOC severo	n	22	3	25			0,010	--
	% severo	88,0%	12,0%	100,00%				
	% megacapilar	22,7%	100,0%	25,00%				
Total	N	97	3	100	0,010			
	% Cont/EPOC	97,0%	3,0%	100,00%				

Tabla 39: Distribución de megacapilares en controles, EPOC leve y severo.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Ramificaciones**

Hubo tendencia a la significación en el aumento de ramificaciones tanto desde los controles a los EPOC leve ( $p=0,004$ ) como desde los controles al EPOC severo ( $p<0,001$ ).

		Ramificaciones		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	45	5	50	<0,001			
	% Controles	90,0%	10,0%	100,00%				
	% ramificacion	70,3%	13,9%	50,00%				
EPOC leve	n	15	10	25		<0,001	6,000 (1,767; 20,369) $p=0,004$	
	% leve	60,0%	40,0%	100,00%				
	% ramificacion	23,4%	27,8%	25,00%				
EPOC severo	n	4	21	25			<0,001	11,500 (11,500; 194,141) $p<0,001$
	% severo	16,0%	84,0%	100,00%				
	% ramificacion	6,3%	58,3%	25,00%				
Total	N	64	36	100	<0,001			
	% Cont/EPOC	64,0%	36,0%	100,00%				

Tabla 40: Distribución de ramificaciones en controles, EPOC leve y severo.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Plexos venosos**

Mayor porcentaje de plexos venosos tanto en los EPOC leve sobre los controles (sin existir diferencias,  $p=0,189$ ) como en EPOC severo sobre los controles, si existiendo entre ellos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,003$ ).

		Plexos venosos		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	44	6	50	0,008			
	% Controles	88,0%	12,0%	100,00%				
	% plexos	57,1%	26,1%	50,00%				
EPOC leve	n	19	6	25		0,008	2,316 (0,662; 8,107) $p=0,189$	
	% leve	76,0%	24,0%	100,00%				
	% plexos	24,7%	26,1%	25,00%				
EPOC severo	n	14	11	25			0,008	5,762 (1,802; 18,424) $p=0,003$
	% severo	56,0%	44,0%	100,00%				
	% plexos	18,2%	47,8%	25,00%				
Total	N	77	23	100				
	% Cont/EPOC	77,0%	23,0%	100,00%				

Tabla 41: Distribución de plexos venosos en controles, EPOC leve y severo.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Tejido pericapilar**

Mayor porcentaje de tejido pericapilar tanto en los EPOC leve sobre los controles (sin existir diferencias,  $p=0,577$ ) como en EPOC severo sobre los controles, si existiendo entre ellos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,029$ ).

		Tejid. pericapilar		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	46	4	50	0,059			
	% Controles	92,0%	8,0%	100,00%				
	% pericapilar	53,5%	28,6%	50,00%				
EPOC leve	n	22	3	25		0,059	1,568 (0,323; 7,620) $p=0,577$	
	% leve	88,0%	12,0%	100,00%				
	% pericapilar	25,6%	21,4%	25,00%				
EPOC severo	n	18	7	25			0,059	4,472 (1,166; 17,146) $p=0,029$
	% severo	72,0%	28,0%	100,00%				
	% pericapilar	20,9%	50,0%	25,00%				
Total	N	86	14	100				
	% Cont/EPOC	86,0%	14,0%	100,00%				

Tabla 42: Distribución de tejido pericapilar en controles, EPOC leve y severo.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Color**

Hubo tendencia a la significación en el color tanto desde los controles a los EPOC leve ( $p=0,041$ ) como desde los controles al EPOC severo ( $p<0,001$ ).

		Color		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	48	2	50	<0,001			
	%Controles	96,0%	4,0%	100,00%				
	%color	58,5%	11,1%	50,00%				
EPOC leve	n	20	5	25		<0,001	6,000 (1,074; 33,534) p=0,041	
	% leve	80,0%	20,0%	100,00%				
	% color	24,4%	27,8%	25,00%				
EPOC severo	n	14	11	25			<0,001	16,857 (3,732; 95,286) p<0,001
	% severo	56,0%	44,0%	100,00%				
	% color	17,1%	61,1%	25,00%				
Total	N	82	18	100				
	%Cont/EPOC	82,0%	18,0%	100,00%				

Tabla 43: Distribución de alteraciones en el color en controles, EPOC leve y severo.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Halo**

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los dos tipos de EPOC.

		Halo		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	43	7	50	0,474			
	%Controles	86,0%	14,0%	100,00%				
	%halo	50,0%	50,0%	50,00%				
EPOC leve	n	20	5	25		0,474	1,536 (0,434; 5,437) p=0,506	
	% leve	80,0%	20,0%	100,00%				
	% halo	23,3%	35,7%	25,00%				
EPOC severo	n	23	2	25			0,474	0,534 (0,102; 2,784) p=0,014
	% severo	92,0%	8,0%	100,00%				
	% halo	26,7%	14,3%	25,00%				
Total	N	86	14	100				
	%Cont/EPOC	86,0%	14,0%	100,00%				

Tabla 44: Distribución de halo en controles, EPOC leve y severo.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Hemorragias**

Se evidenciaron las diferencias en el número de hemorragias entre los controles y los EPOC severo (no entre controles y EPOC leve).

		Hemorragias		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	43	7	50	0,016			
	%Controles	86,0%	14,0%	100,00%				
	%hemorragias	56,6%	29,2%	50,00%				
EPOC leve	n	19	6	25		0,016	1,940 (0,575; 6,549) p=0,286	
	% EPOC	76,0%	24,0%	100,00%				
	% hemorragias	25,0%	25,0%	25,00%				
EPOC severo	n	14	11	25			0,016	4,827 (1,570; 14,841) p=0,006
	% EPOC	56,0%	44,0%	100,00%				
	% hemorragias	18,4%	45,8%	25,00%				
Total	N	76	24	100	0,016			
	%Cont/EPOC	76,0%	24,0%	100,00%				

Tabla 45: Distribución de hemorragias en controles, EPOC leve y severo.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* GLOBAL**

A continuación, se presenta una tabla y una figura resumen de las alteraciones capilaroscópicas en cada uno de los grupos.

	Controles: 50			EPOC leve: 25			EPOC severo: 25		
	n	%cont	%col	n	%leve	%col	n	%sev	%col
Capilares disminuidos	5	10,0%	4,2%	6	24,0%	10,5%	22	88,0%	17,6%
Sinusoides	9	18,0%	7,6%	9	36,0%	15,8%	24	96,0%	19,2%
Dilataciones	7	14,0%	5,9%	7	28,0%	12,3%	13	52,0%	10,4%
Banco de peces	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Megacapilares	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	3	12,0%	2,4%
Ramificaciones	13	26,0%	11,0%	10	40,0%	17,5%	21	84,0%	16,8%
Plexos venosos	30	60,0%	25,4%	6	24,0%	10,5%	11	44,0%	8,8%
Tejido pericapilar	17	34,0%	14,4%	3	12,0%	5,3%	7	28,0%	5,6%
Color	11	22,0%	9,3%	5	20,0%	8,8%	11	44,0%	8,8%
Halo	19	38,0%	16,1%	5	20,0%	8,8%	2	8,0%	1,6%
Hemorragias	7	14,0%	5,9%	6	24,0%	10,5%	11	44,0%	8,8%
TOTAL	118		100,0%	57		100%	125		100,0%

Tabla 46: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles, EPOC leve y EPOC severo.

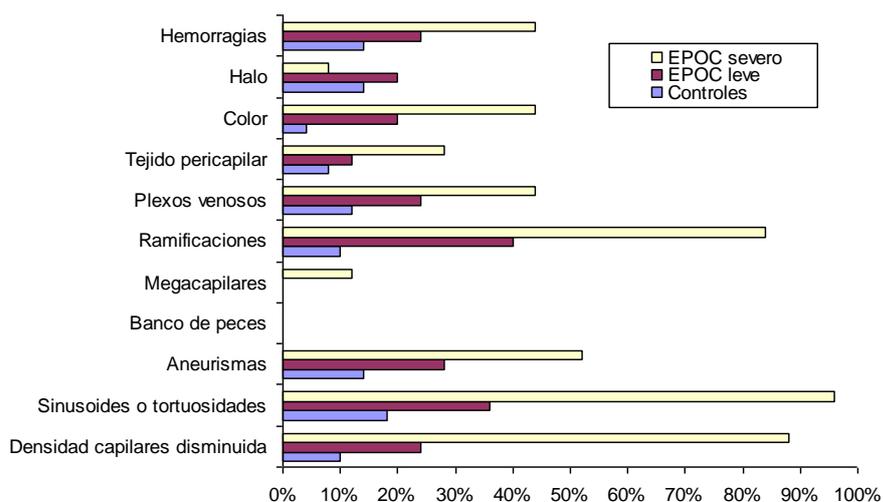


Figura 11: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles, EPOC leve y EPOC severo.

## IV.6. COMPARATIVO DE GRUPO CONTROL CON DIABETES MELLITUS

### VARIABLES CAPILAROSCÓPICAS

Se presentan los diferentes aspectos valorados en la capilaroscopia, diferenciando entre los controles y los pacientes diabéticos.

#### \* Densidad de capilares

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,161$ ) en el número de capilares disminuidos entre los controles y los pacientes diabéticos.

		Capilares		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	45	5	50	0,161	2,250 (0,709; 7,141)
	% Controles	90,00%	10,00%	100,00%		
	% cap dismin	52,90%	33,30%	50,00%		
Diabetes	n	40	10	50		
	% Diabetes	80,00%	20,00%	100,00%		
	% cap dismin	47,10%	66,70%	50,00%		
Total	N	85	15	100		
	%Cont/ Diabetes	85,00%	15,00%	100,00%		

Tabla 47: Distribución de densidad de capilares disminuidos en controles y diabéticos.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

#### \* Sinusoides o tortuosidades

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) en el número de sinusoides entre los controles y los pacientes diabéticos, de manera que los pacientes diabéticos tenían mayor número de sinusoides.

		Sinusoides		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	41	9	50	<0,001	4,935 (1,986; 12,262)
	% Controles	82,00%	18,00%	100,00%		
	% sinusoides	63,10%	25,70%	50,00%		
Diabetes	n	24	26	50		
	% Diabetes	48,00%	52,00%	100,00%		
	% sinusoides	36,90%	74,30%	50,00%		
Total	N	65	35	100		
	%Cont/ Diabetes	65,00%	35,00%	100,00%		

Tabla 48: Distribución de sinusoides o tortuosidades disminuidos en controles y diabéticos.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Dilataciones**

Mayor presencia de dilataciones aneurismáticas en los pacientes diabéticos (p=0,001).

		Dilataciones		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	43	7	50	0,011	3,455 (1,289; 9,259)
	% Controles	86,00%	14,00%	100,00%		
	% dilataciones	57,30%	28,00%	50,00%		
Diabetes	n	32	18	50		
	% Diabetes	64,00%	36,00%	100,00%		
	% dilataciones	42,70%	72,00%	50,00%		
Total	N	75	25	100		
	%Cont/ Diabetes	75,00%	25,00%	100,00%		

Tabla 49: Distribución de dilataciones en controles y diabéticos.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Banco de peces**

Sólo hubo banco de peces en los diabéticos (p<0,001).

		Banco de peces		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	50	0	50	<0,001	1,724 (1,362; 2,183)
	% Controles	100,0%	0,00%	100,0%		
	% megacapilar	63,30%	0,00%	50,00%		
Diabetes	n	29	21	50		
	% Diabetes	58,00%	42,00%	100,0%		
	% megacapilar	36,70%	100,0%	50,00%		
Total	N	79	21	100		
	%Cont/ Diabetes	79,00%	21,00%	100,0%		

Tabla 50: Distribución de banco de peces en controles y diabéticos. \* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Megacapilares**

No se observaron megacapilares en los controles y en los pacientes diabéticos se observó en un 6% de los casos, no llegando estas diferencias a la significación estadística (p=0,079).

		Megacapilares		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	50	0	50	0,079	1,064 (0,992; 1,141)
	% Controles	100,0%	0,00%	100,0%		
	% megacapilar	51,50%	0,00%	50,00%		
Diabetes	n	47	3	50		
	% Diabetes	94,00%	6,00%	100,0%		
	% megacapilar	48,50%	100,0%	50,00%		
Total	N	97	3	100		
	%Cont/ Diabetes	97,00%	3,00%	100,00%		

Tabla 51: Distribución de banco de peces en controles y diabéticos. \* NOTA: Test de ji cuadrado.

### \* Ramificaciones

Mayor porcentaje de ramificaciones en los diabéticos que en los controles, siendo estas diferencias significativas (p=0,001).

		Ramificaciones		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	45	5	50	0,001	6,000 (2,031; 17,728)
	% Controles	90,00%	10,00%	100,00%		
	% ramificacion	60,00%	20,00%	50,00%		
Diabetes	n	30	20	50		
	% Diabetes	60,00%	40,00%	100,00%		
	% ramificacion	40,00%	80,00%	50,00%		
Total	N	75	25	100		
	%Cont/ Diabetes	75,00%	25,00%	100,00%		

Tabla 52: Distribución de ramificaciones en controles y diabéticos.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

### \* Plexos venosos

Mayor porcentaje de plexos venosos en los pacientes diabéticos que en los controles, siendo estas diferencias significativas (p=0,001).

		Plexos venosos		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	44	6	50	<0,001	11,000 (3,952; 30,614)
	% Controles	88,00%	12,00%	100,00%		
	% plexos	68,80%	16,70%	50,00%		
Diabetes	n	20	30	50		
	% Diabetes	40,00%	60,00%	100,00%		
	% plexos	31,30%	83,30%	50,00%		
Total	N	64	36	100		
	%Cont/ Diabetes	64,00%	36,00%	100,00%		

Tabla 53: Distribución de plexos venosos en controles y diabéticos.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Tejido pericapilar**

Mayor porcentaje de tejido pericapilar en los pacientes diabéticos que en los controles, llegando a la significación ( $p < 0,001$ ).

		Tejid. pericapilar		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	46	4	50	<0,001	10,615 (3,319; 33,951)
	% Controles	92,00%	8,00%	100,00%		
	% pericapilar	63,90%	14,30%	50,00%		
Diabetes	n	26	24	50		
	% Diabetes	52,00%	48,00%	100,00%		
	% pericapilar	36,10%	85,70%	50,00%		
Total	N	72	28	100		
	%Cont/ Diabetes	72,00%	28,00%	100,00%		

Tabla 54: Distribución de tejido pericapilar en controles y diabéticos.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Color**

También se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en las alteraciones de color entre controles y pacientes diabéticos.

		Color		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	48	2	50	<0,001	11,294 (2,435; 52,379)
	% Controles	96,00%	4,00%	100,00%		
	% color	58,50%	11,10%	50,00%		
Diabetes	n	34	16	50		
	% Diabetes	68,00%	32,00%	100,00%		
	% color	41,50%	88,90%	50,00%		
Total	N	82	18	100		
	%Cont/ Diabetes	82,00%	18,00%	100,00%		

Tabla 55: Distribución de alteraciones en el color en controles y diabéticos.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Halo**

Mayor porcentaje de halo en los pacientes diabéticos, llegando la diferencia a la significación estadística ( $p < 0,001$ ).

		Halo		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	43	7	50	<0,001	7,211 (2,724; 19,087)
	% Controles	86,00%	14,00%	100,00%		
	% halo	65,20%	20,60%	50,00%		
Diabetes	n	23	27	50		
	% Diabetes	46,00%	54,00%	100,00%		
	% halo	34,80%	79,40%	50,00%		
Total	N	66	34	100		
	%Cont/ Diabetes	66,00%	34,00%	100,00%		

Tabla 56: Distribución de halo en controles y diabéticos.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* Hemorragias**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,779$ ) en las hemorragias.

		Hemorragias		Total	Valor p*	OR
		No	Si			
Controles	n	43	7	50	0,779	1,170 (0,390; 3,515)
	% Controles	86,00%	14,00%	100,00%		
	% hemorragias	50,60%	46,70%	50,00%		
Diabetes	n	42	8	50		
	% Diabetes	84,00%	16,00%	100,00%		
	% hemorragias	49,40%	53,30%	50,00%		
Total	N	85	15	100		
	%Cont/ Diabetes	85,00%	15,00%	100,00%		

Tabla 57: Distribución de hemorragias en controles y diabéticos.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

**\* GLOBAL**

	Controles			Diabetes			Total
	n	%cont	%col	n	%diab	%col	
Densidad capilares disminuida	5	10,0%	9,6%	10	20,0%	4,9%	15
Sinusoides o tortuosidades	9	18,0%	17,3%	26	52,0%	12,8%	35
Dilataciones	7	14,0%	13,5%	18	36,0%	8,9%	25
Banco de peces	0	0,0%	0,0%	21	42,0%	10,3%	21
Megacapilares	0	0,0%	0,0%	3	6,0%	1,5%	3
Ramificaciones	5	10,0%	9,6%	20	40,0%	9,9%	25
Plexos venosos	6	12,0%	11,5%	30	60,0%	14,8%	36
Tejido pericapilar	4	8,0%	7,7%	24	48,0%	11,8%	28
Color	2	4,0%	3,8%	16	32,0%	7,9%	18
Halo	7	14,0%	13,5%	27	54,0%	13,3%	34
Hemorragias	7	14,0%	13,5%	8	16,0%	3,9%	15
<b>Total</b>	<b>52</b>		<b>100%</b>	<b>203</b>		<b>100%</b>	<b>255</b>

Tabla 58: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles y diabéticos global.

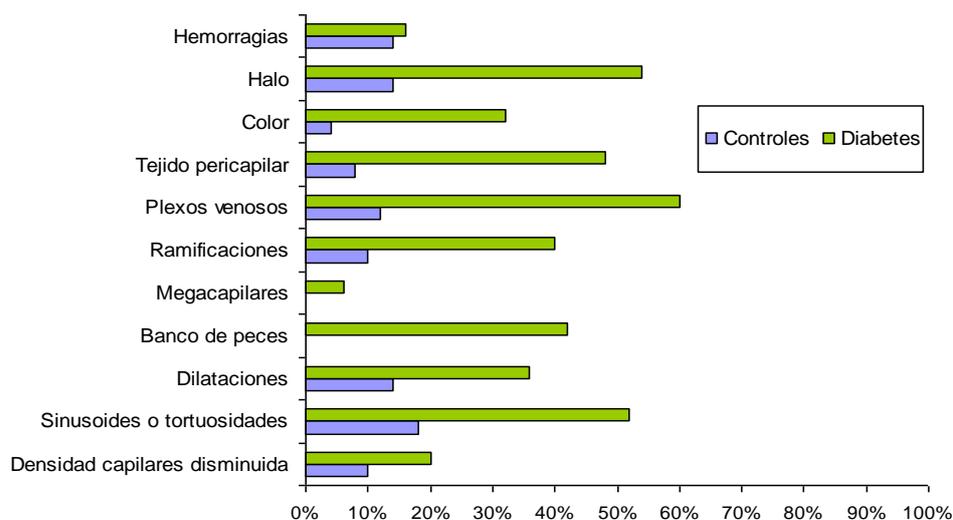


Figura 12: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles y diabéticos global.

## IV.7. COMPARATIVO DE GRUPO CONTROL CON PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2

### VARIABLES CAPILAROSCÓPICAS

Se presentan los diferentes aspectos valorados en la capilaroscopia, diferenciando entre los controles y los pacientes diabéticos tipo I y tipo II.

#### \* Densidad de capilares

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,274$ ) en el número de capilares disminuidos entre los controles y los dos tipos de diabetes.

		Capilares		Total	Valor p*	OR**
		No	Si			
Controles	n	45	5	50	0,274	
	% Controles	90,0%	10,0%	100,00%		
	% cap dismin	52,9%	33,3%	50,00%		
Diabetes tipo I	n	21	4	25		1,714 (0,417; 7,044) p=0,455
	% DMI	84,0%	16,0%	100,00%		
	% cap dismin	24,7%	26,7%	25,00%		
Diabetes tipo II	n	19	6	25		2,842 (0,773; 10,453) p=0,116
	% DMII	76,0%	24,0%	100,00%		
	% cap dismin	22,4%	40,0%	25,00%		
Total	N	85	15	100		
	% Cont/ Diabet	85,0%	15,0%	100,00%		

Tabla 59: Distribución de densidad de capilares disminuidos en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

#### \* Sinusoides o tortuosidades

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ) en el número de sinusoides o tortuosidades entre los tres grupos. Las diferencias estaban entre los controles y los pacientes diabéticos tipo II.

		Sinusoides		Total	Valor p*	OR**
		No	Si			
Controles	n	41	9	50	0,001	
	% Controles	82,0%	18,0%	100,00%		
	% sinusoides	63,1%	25,7%	50,00%		
Diabetes tipo I	n	11	14	25		5,798 (1,989; 16,897) p=0,001
	% DMI	44,0%	56,0%	100,00%		
	% sinusoides	16,9%	40,0%	25,00%		
Diabetes tipo II	n	13	12	25		4,205 (1,448; 12,209) p=0,008
	% DMII	52,0%	48,0%	100,00%		
	% sinusoides	20,0%	34,3%	25,00%		
Total	N	65	35	100		
	% Cont/ Diabet	65,0%	35,0%	100,00%		

Tabla 60: Distribución de sinusoides o tortuosidades en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

### \* Dilataciones

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,017$ ) en el número de dilataciones entre los tres grupos. Las diferencias estaban entre los controles y los pacientes diabéticos tipo II.

		Dilataciones		Total	Valor p*	OR**
		No	Si			
Controles	n	43	7	50	0,017	
	% Controles	86,0%	14,0%	100,00%		
	% dilataciones	57,3%	28,0%	50,00%		
Diabetes tipo I	n	18	7	25		2,389 (0,732; 7,800) p=0,149
	% DMI	72,0%	28,0%	100,00%		
	% dilataciones	24,0%	28,0%	25,00%		
Diabetes tipo II	n	14	11	25		4,827 (1,570; 14,841) p=0,006
	% DMII	56,0%	44,0%	100,00%		
	% dilataciones	18,7%	44,0%	25,00%		
Total	N	75	25	100		
	% Cont/ Diabet	75,0%	25,0%	100,00%		

Tabla 61: Distribución de dilataciones en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Banco de peces**

Sólo se observaron bancos de peces en los pacientes diabéticos, siendo mayor el porcentaje en los pacientes diabéticos tipo I.

		Banco de peces		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	50	0	50	<0,001			
	% Controles	100,0%	0,00%	100,0%				
	% peces	63,30%	0,00%	50,00%				
Diabetes tipo I	n	11	14	25		<0,001	-	
	% DMI	44,00%	56,00%	100,0%				
	% peces	13,90%	66,70%	25,00%				
Diabetes tipo II	n	18	7	25			<0,001	-
	% DMII	72,00%	28,00%	100,00%				
	% peces	22,80%	33,30%	25,00%				
Total	N	79	21	100				<0,001
	% Cont/ Diabet	79,00%	21,00%	100,0%				

Tabla 62: Distribución de banco de peces en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Megacapilares**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,151$ ) en el número de megacapilares.

		Megacapilares		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	50	0	50	0,151			
	% Controles	100,0%	0,0%	100,00%				
	% megacapilar	51,5%	0,0%	50,00%				
Diabetes tipo I	n	23	2	25		0,151	--	
	% DMI	92,0%	8,0%	100,00%				
	% megacapilar	23,7%	66,7%	25,00%				
Diabetes tipo II	n	24	1	25			0,151	--
	% DMII	96,0%	4,0%	100,00%				
	% megacapilar	24,7%	33,3%	25,00%				
Total	N	97	3	100				0,151
	% Cont/ Diabet	97,0%	3,0%	100,00%				

Tabla 63: Distribución de megacapilares en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

### \* Ramificaciones

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ) en el número de ramificaciones entre los dos grupos.

		Ramificaciones		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	45	5	50	0,002			
	%Controles	90,0%	10,0%	100,00%				
	%ramificacion	60,0%	20,0%	50,00%				
Diabetes tipo I	n	14	11	25		0,002	7,071 (2,097; 23,843) p=0,002	
	% DMI	56,0%	44,0%	100,00%				
	% ramificacion	18,7%	44,0%	25,00%				
Diabetes tipo II	n	16	9	25			0,002	5,062 (1,475; 17,374) p=0,010
	% DMII	64,0%	36,0%	100,00%				
	% ramificacion	21,3%	36,0%	25,00%				
Total	N	75	25	100				
	%Cont/ Diabet	75,0%	25,0%	100,00%				

Tabla 64: Distribución de ramificaciones en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

### \* Plexos venosos

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los dos tipos de diabetes.

		Plexos venosos		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	44	6	50	<0,001			
	%Controles	88,0%	12,0%	100,00%				
	%plexos	68,8%	16,7%	50,00%				
Diabetes tipo I	n	10	15	25		<0,001	11,000 (3,416; 35,425) p<0,001	
	% DMI	40,0%	60,0%	100,00%				
	% plexos	15,6%	41,7%	25,00%				
Diabetes tipo II	n	10	15	25			<0,001	11,000 (3,416; 35,425) p<0,001
	% DMII	40,0%	60,0%	100,00%				
	% plexos	15,6%	41,7%	25,00%				
Total	N	64	36	100				
	%Cont/ Diabet	64,0%	36,0%	100,00%				

Tabla 65: Distribución de plexos venosos en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

### \* Tejido pericapilar

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en la presencia de tejido pericapilar entre los tres grupos.

		Tejid. pericapilar		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	46	4	50	<0,001			
	%Controles	92,0%	8,0%	100,00%				
	% pericapilar	63,9%	14,3%	50,00%				
Diabetes tipo I	n	14	11	25			9,036 (2,484; 32,868) p=0,001	
	% DMI	56,0%	44,0%	100,00%				
	% pericapilar	19,4%	39,3%	25,00%				
Diabetes tipo II	n	12	13	25				12,458 (3,436; 45,178) P<0,001
	% DMII	48,0%	52,0%	100,00%				
	% pericapilar	16,7%	46,4%	25,00%				
Total	N	72	28	100				
	% Cont/ Diabet	72,0%	28,0%	100,00%				

Tabla 66: Distribución de tejido pericapilar en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

### \* Color

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en la alteración de color entre ambos grupos.

		Color		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	48	2	50	<0,001			
	%Controles	96,0%	4,0%	100,00%				
	% color	58,5%	11,1%	50,00%				
Diabetes tipo I	n	20	5	25			6,000 (1,074; 33,534) p=0,041	
	% DMI	80,0%	20,0%	100,00%				
	% color	24,4%	27,8%	25,00%				
Diabetes tipo II	n	14	11	25				18,857 (3,732; 95,286) p<0,001
	% DMII	56,0%	44,0%	100,00%				
	% color	17,1%	61,1%	25,00%				
Total	N	82	18	100				
	% Cont/ Diabet	82,0%	18,0%	100,00%				

Tabla 67: Distribución de alteraciones en el color en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Halo**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en la presencia de halo entre ambos grupos.

		Halo		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	43	7	50	<0,001			
	%Controles	86,0%	14,0%	100,00%				
	%halo	65,2%	20,6%	50,00%				
Diabetes tipo I	n	12	13	25		<0,001	6,655 (2,172; 20,390) p=0,001	
	% DMI	48,0%	52,0%	100,00%				
	% halo	18,2%	38,2%	25,00%				
Diabetes tipo II	n	11	14	25			<0,001	7,818 (2,543; 24,040) P<0,001
	% DMII	44,0%	56,0%	100,00%				
	% halo	16,7%	41,2%	25,00%				
Total	N	66	34	100				
	%Cont/ Diabet	66,0%	34,0%	100,00%				

Tabla 68: Distribución de halo en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* Hemorragias**

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia de hemorragias entre ambos grupos ( $p = 0,703$ ).

		Hemorragias		Total	Valor p*	OR**		
		No	Si					
Controles	n	43	7	50	0,703			
	%Controles	86,0%	14,0%	100,00%				
	%hemorragias	50,6%	46,7%	50,00%				
Diabetes tipo I	n	22	3	25		0,703	0,838 (0,197; 3,560) p=0,810	
	% DMI	88,0%	12,0%	100,00%				
	% hemorragias	25,9%	20,0%	25,00%				
Diabetes tipo II	n	20	5	25			0,703	1,536 (0,434; 5,437) p=0,506
	% DMII	80,0%	20,0%	100,00%				
	% hemorragias	23,5%	33,3%	25,00%				
Total	N	85	15	100				
	%Cont/ Diabet	85,0%	15,0%	100,00%				

Tabla 69: Distribución de hemorragias en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

\* NOTA: Test de ji cuadrado.

\*\* NOTA: OR de EPOC leve y severo comparando frente al control. Test de Wald.

**\* GLOBAL**

A continuación, se presenta una tabla y una figura resumen de las alteraciones capilaroscópicas en cada uno de los grupos.

	Controles			Diabetes tipo I			Diabetes tipo II		
	n	%cont	%col	n	%dI	%col	n	%dII	%col
Capilares disminuida	5	10,0%	9,6%	4	16,0%	4,0%	6	24,0%	5,8%
Sinusoides	9	18,0%	17,3%	14	56,0%	14,1%	12	48,0%	11,5%
Aneurismas	7	14,0%	13,5%	7	28,0%	7,1%	11	44,0%	10,6%
Banco de peces	0	0,0%	0,0%	14	56,0%	14,1%	7	28,0%	6,7%
Megacapilares	0	0,0%	0,0%	2	8,0%	2,0%	1	4,0%	1,0%
Ramificaciones	5	10,0%	9,6%	11	44,0%	11,1%	9	36,0%	8,7%
Plexos venosos	6	12,0%	11,5%	15	60,0%	15,2%	15	60,0%	14,4%
Tejido pericapilar	4	8,0%	7,7%	11	44,0%	11,1%	13	52,0%	12,5%
Color	2	4,0%	3,8%	5	20,0%	5,1%	11	44,0%	10,6%
Halo	7	14,0%	13,5%	13	52,0%	13,1%	14	56,0%	13,5%
Hemorragias	7	14,0%	13,5%	3	12,0%	3,0%	5	20,0%	4,8%
TOTAL	52		100%	99		100%	104		100%

Tabla 70: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

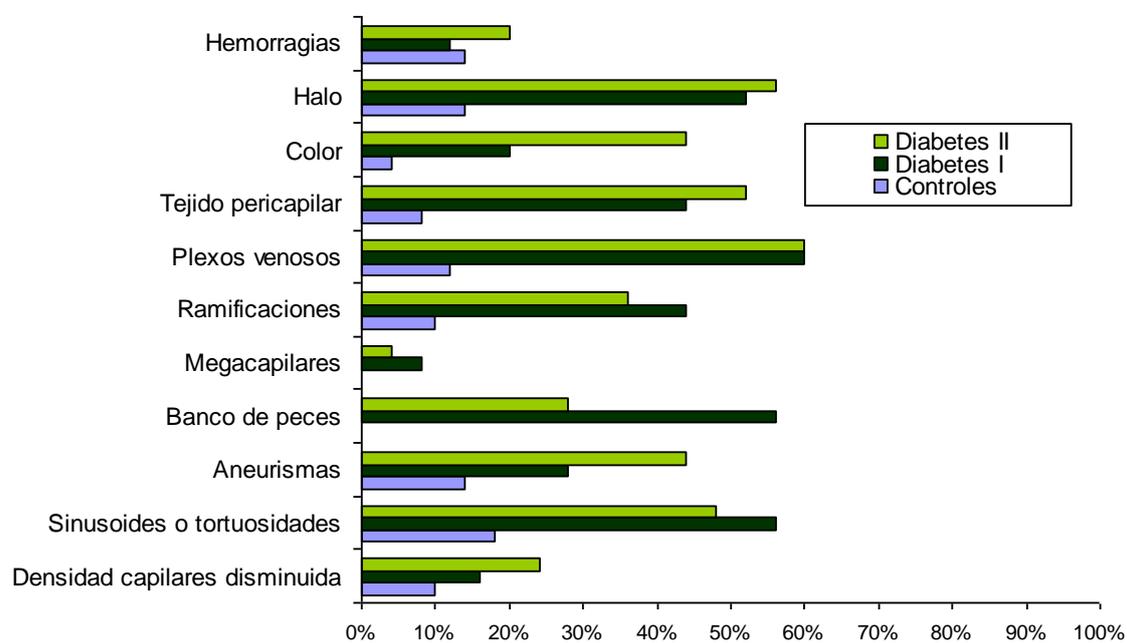


Figura 13: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles, diabéticos tipo I y tipo II.

## IV.8. COMPARATIVO FONDO DE OJO Y PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I

Se presentan en la siguiente tabla la comparativa en los pacientes diabéticos tipo I entre el fondo de ojo y las alteraciones capilaroscópicas.

			Normal	RNP	RP	Total	Valor p
Densidad	No	n	13	9	1	23	<0,001
		%den	56,50%	39,10%	4,30%	100,00%	
		%DI	100,00%	100,00%	33,30%	92,00%	
	Si	n	0	0	2	2	
		%den	0,00%	0,00%	100,00%	100,00%	
		%DI	0,00%	0,00%	66,70%	8,00%	
Sinusoides	No	n	7	4	1	12	0,786
		%den	58,30%	33,30%	8,30%	100,00%	
		%DI	53,80%	44,40%	33,30%	48,00%	
	Si	n	6	5	2	13	
		%den	46,20%	38,50%	15,40%	100,00%	
		%DI	46,20%	55,60%	66,70%	52,00%	
Dilataciones	No	n	13	7	2	22	0,138
		%den	59,10%	31,80%	9,10%	100,00%	
		%DI	100,00%	77,80%	66,70%	88,00%	
	Si	n	0	2	1	3	
		%den	0,00%	66,70%	33,30%	100,00%	
		%DI	0,00%	22,20%	33,30%	12,00%	
Banco de peces	No	n	6	3	1	10	0,808
		%den	60,00%	30,00%	10,00%	100,00%	
		%DI	46,20%	33,30%	33,30%	40,00%	
	Si	n	7	6	2	15	
		%den	46,70%	40,00%	13,30%	100,00%	
		%DI	53,80%	66,70%	66,70%	60,00%	
Ramificaciones	No	n	10	2	1	13	0,033
		%den	76,90%	15,40%	7,70%	100,00%	
		%DI	76,90%	22,20%	33,30%	52,00%	
	Si	n	3	7	2	12	
		%den	25,00%	58,30%	16,70%	100,00%	
		%DI	23,10%	77,80%	66,70%	48,00%	
Total	n	13	9	3	25		
	%den	52,00%	36,00%	12,00%	100,00%		
	%DI	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%		

Tabla 71: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en diabéticos tipo I y tipos de fondo de ojo.

Hubo correlación significativa con el fondo de ojo para la disminución de densidad ( $p < 0,001$ ) y ramificaciones ( $p = 0,033$ )

## IV.9. COMPARATIVO FONDO DE OJO Y PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II

Se presentan en la siguiente tabla la comparativa en los pacientes diabéticos tipo II entre el fondo de ojo y las alteraciones capilaroscópicas.

			Normal	RNP	RP	Total	Valor p
Densidad	No	n	10	9	1	20	0,54
		%den	50,00%	45,00%	5,00%	100,00%	
		%DII	83,30%	81,80%	50,00%	80,00%	
	Si	n	2	2	1	5	
		%den	40,00%	40,00%	20,00%	100,00%	
		%DII	16,70%	18,20%	50,00%	20,00%	
Sinusoides	No	n	7	6	1	14	0,968
		%den	50,00%	42,90%	7,10%	100,00%	
		%DII	58,30%	54,50%	50,00%	56,00%	
	Si	n	5	5	1	11	
		%den	45,50%	45,50%	9,10%	100,00%	
		%DII	41,70%	45,50%	50,00%	44,00%	
Dilataciones	No	n	10	9	1	20	0,54
		%den	50,00%	45,00%	5,00%	100,00%	
		%DII	83,30%	81,80%	50,00%	80,00%	
	Si	n	2	2	1	5	
		%den	40,00%	40,00%	20,00%	100,00%	
		%DII	16,70%	18,20%	50,00%	20,00%	
Banco de peces	No	n	9	8	1	18	0,765
		%den	50,00%	44,40%	5,60%	100,00%	
		%DII	75,00%	72,70%	50,00%	72,00%	
	Si	n	3	3	1	7	
		%den	42,90%	42,90%	14,30%	100,00%	
		%DII	25,00%	27,30%	50,00%	28,00%	
Ramificaciones	No	n	10	9	1	20	0,162
		%den	50,00%	45,00%	5,00%	100,00%	
		%DII	83,30%	81,80%	33,30%	76,90%	
	Si	n	2	2	1	5	
		%den	33,30%	33,30%	33,30%	100,00%	
		%DII	16,70%	18,20%	66,70%	23,10%	
Total	n	12	11	2	25		
	%fon	46,20%	42,30%	11,50%	100,00%		
	%DII	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%		

Tabla 72: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en diabéticos tipo II y tipos de fondo de ojo.

#### IV.10. COMPARATIVO TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I

Se presentan en la siguiente tabla la comparativa en los diabéticos tipo I entre el tiempo de evolución y las alteraciones capilaroscópicas.

			Menos 10a	Mas 10a	total	Valor p
Densidades	No	n	13	10	23	0,125
		% den	56,50%	43,50%	100,00%	
		% DI	100,00%	83,30%	92,00%	
	Si	n	0	2	2	
		% den	0,00%	100,00%	100,00%	
		% DI	0,00%	16,70%	8,00%	
Sinusoides	No	n	7	5	12	0,543
		% den	58,30%	41,70%	100,00%	
		% DI	53,80%	41,70%	48,00%	
	Si	n	6	7	13	
		% den	46,20%	53,80%	100,00%	
		% DI	46,20%	58,30%	52,00%	
Dilataciones	No	n	10	9	19	0,91
		% den	52,60%	47,40%	100,00%	
		% DI	76,90%	75,00%	76,00%	
	Si	n	3	3	6	
		% den	50,00%	50,00%	100,00%	
		% DI	23,10%	25,00%	24,00%	
Banco de peces	No	n	6	4	10	0,513
		% den	60,00%	40,00%	100,00%	
		% DI	46,20%	33,30%	40,00%	
	Si	n	7	8	15	
		% den	46,70%	53,30%	100,00%	
		% DI	53,80%	66,70%	60,00%	
Ramificaciones	No	n	10	3	13	0,009
		% den	76,90%	23,10%	100,00%	
		% DI	76,90%	25,00%	52,00%	
	Si	n	3	9	12	
		% den	25,00%	75,00%	100,00%	
		% DI	23,10%	75,00%	48,00%	
Plexos venosos	No	n	8	8	16	0,79
		% den	50,00%	50,00%	100,00%	
		% DI	61,50%	66,70%	64,00%	
	Si	n	5	4	9	
		% den	55,60%	44,40%	100,00%	
		% DI	38,50%	33,30%	36,00%	
Tejido pericapilar	No	n	10	5	15	0,072
		% den	66,70%	33,30%	100,00%	
		% DI	76,90%	41,70%	60,00%	
	Si	n	3	7	10	
		% den	30,00%	70,00%	100,00%	
		% DI	23,10%	58,30%	40,00%	
Color	No	n	10	11	21	0,31
		% den	47,60%	52,40%	100,00%	
		% DI	76,90%	91,70%	84,00%	
	Si	n	3	1	4	
		% den	75,00%	25,00%	100,00%	

			Menos 10a	Mas 10a	total	Valor p
		%DI	23,10%	8,30%	16,00%	
Halo	No	n	3	10	13	0,00
		%den	23,10%	76,90%	100,00%	
		%DI	23,10%	83,30%	52,00%	
	Si	n	10	2	12	
		%den	83,30%	16,70%	100,00%	
		%DI	76,90%	16,70%	48,00%	
Hemorragias	No	n	11	11	22	0,588
		%den	50,00%	50,00%	100,00%	
		%DI	84,60%	91,70%	88,00%	
	Si	n	2	1	3	
		%den	66,70%	33,30%	100,00%	
		%DI	15,40%	8,30%	12,00%	
Total		n	13	12	25	
		%den	52,00%	48,00%	100,00%	
		%DI	100,00%	100,00%	100,00%	

Tabla 73: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en diabéticos tipo I y según tiempo de evolución.

Existe correlación significativa entre el tiempo de evolución y la mayor presencia de ramificaciones ( $p=0,003$ )

## IV.11. COMPARATIVO TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II

Se presentan en la siguiente tabla la comparativa en los pacientes diabéticos tipo II entre el tiempo de evolución y las alteraciones capilaroscópicas.

			Menos 10a	Mas 10a	Total	Valor p
Densidades	No	n	11	8	19	0,702
		% den	57,90%	42,10%	100,00%	
		% DII	73,30%	80,00%	76,00%	
	Si	n	4	2	6	
		% den	66,70%	33,30%	100,00%	
		% DII	26,70%	20,00%	24,00%	
Sinusoides	No	n	8	5	13	0,87
		% den	61,50%	38,50%	100,00%	
		% DII	53,30%	50,00%	52,00%	
	Si	n	7	5	12	
		% den	58,30%	41,70%	100,00%	
		% DII	46,70%	50,00%	48,00%	
Dilataciones	No	n	8	6	14	0,742
		% den	57,10%	42,90%	100,00%	
		% DII	53,30%	60,00%	56,00%	
	Si	n	7	4	11	
		% den	63,60%	36,40%	100,00%	
		% DII	46,70%	40,00%	44,00%	
Banco de peces	No	n	11	7	18	0,856
		% den	61,10%	38,90%	100,00%	
		% DII	73,30%	70,00%	72,00%	
	Si	n	4	3	7	
		% den	57,10%	42,90%	100,00%	
		% DII	26,70%	30,00%	28,00%	
Ramificaciones	No	n	10	6	16	0,734
		% den	62,50%	37,50%	100,00%	
		% DII	66,70%	60,00%	64,00%	
	Si	n	5	4	9	
		% den	55,60%	44,40%	100,00%	
		% DII	33,30%	40,00%	36,00%	
Plexos venosos	No	n	9	6	15	1,000
		% den	60,00%	40,00%	100,00%	
		% DII	60,00%	60,00%	60,00%	
	Si	n	6	4	10	
		% den	60,00%	40,00%	100,00%	
		% DII	40,00%	40,00%	40,00%	
Tejido pericapilar	No	n	6	4	10	1,000
		% den	60,00%	40,00%	100,00%	
		% DII	40,00%	40,00%	40,00%	
	Si	n	9	6	15	
		% den	60,00%	40,00%	100,00%	
		% DII	60,00%	60,00%	60,00%	
Color	No	n	8	5	13	0,87
		% den	61,50%	38,50%	100,00%	
		% DII	53,30%	50,00%	52,00%	
	Si	n	7	5	12	
		% den	58,30%	41,70%	100,00%	
		% DII				

			Menos 10a	Mas 10a	Total	Valor p
		%DII	46,70%	50,00%	48,00%	
Halo	No	n	7	5	12	0,87
		%den	58,30%	41,70%	100,00%	
		%DII	46,70%	50,00%	48,00%	
	Si	n	8	5	13	
		%den	61,50%	38,50%	100,00%	
	%DII	53,30%	50,00%	52,00%		
Hemorragias	No	n	14	9	23	0,763
		%den	60,90%	39,10%	100,00%	
		%DII	93,30%	90,00%	92,00%	
	Si	n	1	1	2	
		%den	50,00%	50,00%	100,00%	
		%DII	6,70%	10,00%	8,00%	
Total		n	15	10	25	
		%den	60,00%	40,00%	100,00%	
		%DII	100,00%	100,00%	100,00%	

Tabla 74: Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en diabéticos tipo II y según tiempo de evolución.

No existe relación significativa entre el tiempo de evolución y la presencia de alteraciones capilaroscópicas

## **V.- DISCUSIÓN**

## **V.1. SOBRE EL TEMA DE TRABAJO**

La aparición de la capilaroscopia y su introducción en la práctica clínica diaria a mitad del siglo pasado propició el mejor conocimiento de la microcirculación periférica y sobre todo permitió conocer alteraciones de la misma y su relación significativa con las modificaciones de la microcirculación en otros órganos.

Inicialmente se empezó a aplicar en la esclerosis sistémica siendo en estos momentos una técnica que se ha convertido en una prueba diagnóstica fundamental tanto para el diagnóstico como para evaluar el desarrollo y severidad de dicha patología.

Muy pocas técnicas diagnósticas pueden combinar todos los elementos positivos de la capilaroscopia tales como su bajo coste, falta de invasividad, repetibilidad, sensibilidad, especificidad y fácil interpretación de resultados. Por ello esta técnica diagnóstica se ha extendido a otras patologías del tejido conectivo y autoinmunes, así como a diferentes enfermedades.

Debido al creciente interés suscitado por la capilaroscopia periungueal y a la escasez de bibliografía internacional respecto a enfermedades no relacionadas con el tejido conectivo, hemos querido estudiar si la utilización de dicha técnica diagnóstica podría ser útil y aplicable para dos entidades de indudable interés social como son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la diabetes mellitus, tanto por su prevalencia como por su coste económico y social, que permitiese un mejor seguimiento y la introducción precoz de un tratamiento adecuado a su momento evolutivo.

## **V.2. SOBRE EL MATERIAL**

Como se ha comentado previamente se recogieron los datos de 150 pacientes desde Enero del 2.012 hasta Diciembre de 2.012 que exigió una colaboración multidisciplinar en la que ha sido necesaria la participación de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de Medicina Interna, Neumología, Endocrinología, Cardiología, Bioquímica y Oftalmología.

En relación con el material utilizado para este estudio es conveniente realizar unas precisiones sobre dos elementos del mismo como son el ecocardiograma Doppler y la capilaroscopia en sí misma.

### **V.2.1. Capilaroscopia Periungueal**

El estudio de las anomalías en la capilaroscopia del lecho ungueal puede ser realizado por métodos cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos<sup>209,210</sup>. Usando instrumentos tales como oftalmoscopio<sup>211</sup> y dermatoscopio<sup>212</sup> se consigue una magnificación entre 10-20 veces permitiendo realizar análisis cualitativos.

Para realizar estudios cualitativos más precisos y mediciones cuantitativas para la determinación de la densidad capilar hay varios métodos:

- Estereomicroscopio usando método de contaje directo (DC) (20X de magnificación).
- Estereomicroscopio con análisis computerizado de imágenes (IA) (20X de magnificación)<sup>213</sup>.
- Videocapilaroscopia (CNVC) operando con 200-500 veces de magnificación lo cual permite una evaluación cuantitativa más

detallada<sup>214,215</sup>.

Los tres métodos permiten una discriminación de la densidad capilar más fiables que con otros métodos, dando lugar a densidades capilares más exactas que en otros trabajos<sup>214,216</sup>.

En nuestro estudio optamos por la realización de capilaroscopia con un estereomicroscopio y usando un método de conteo directo debido a que el tiempo requerido para la medición capilar es menor que con los otros dos métodos, y dichos métodos (IA y CVC) son que, para cada medición, el coste y el tiempo requeridos son mayores, especialmente CNVC, y por lo tanto poco útiles en unidades clínicas no muy especializadas. Además de que el conteo directo sea simple y útil en la práctica clínica diaria, Wildt et al<sup>213</sup> y Anderson et al<sup>214</sup> confirmaron la escasa variabilidad en investigadores con moderada o pequeña experiencia.

### **V.2.2. Ecocardiograma Doppler**

La hipertensión pulmonar (HTP) es una entidad común que aparece en estadios avanzados de patologías que afectan a la vasculatura pulmonar, parénquima pulmonar o vía aérea. La detección de la presencia de HTP crea un valor pronóstico de la enfermedad y a su vez permite la instauración precoz del tratamiento, tales como vasodilatadores y oxígeno suplementario<sup>217,218</sup>. Más aún, la magnitud de la hipertensión pulmonar puede influir en la toma de decisiones de determinadas opciones quirúrgicas en enfermedad pulmonar avanzada. En esta dirección, la hipertensión pulmonar, condiciona el trasplante pulmonar<sup>219</sup> y se considera una contraindicación para la cirugía de reducción de volumen en enfisema avanzado.

Aunque la presión de la arteria pulmonar y otros parámetros cardíacos pueden ser adecuadamente medidos por cateterización del corazón derecho (RHC), siendo el método diagnóstico estrella, en pacientes con patología pulmonar avanzada es preferible utilizar el DE.

Debido a que es un método invasivo y en relación con nuestro estudio la RHC no era una indicación éticamente aceptable por los riesgos que conllevaba.

De todos modos el DE conlleva algunas limitaciones de manera que estudios en pacientes con patología cardíaca revelan una correlación estadísticamente significativa entre la PAPS estimada por DE y la realizada por RHC<sup>220-223</sup>, sin embargo, en pacientes con patología pulmonar crónica el DE presenta una mayor variabilidad para la medición PAPS<sup>224-226</sup>. A pesar de la estrecha relación entre la estimación por DE y la directa medición de PAPS, múltiples estudios han revelado que tales estimaciones solo eran posibles en una minoría de pacientes con patología pulmonar crónica<sup>225-228</sup>.

Así se ha investigado el valor del DE como un método no invasivo de estimación de PAPS y estableciendo o excluyendo un diagnóstico de HTP significativa en una larga cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar avanzada de varias etiologías.

Se ha demostrado una razonable y estadísticamente significativa correlación entre la PAPS estimada por DE y la PAPS medida por RHC. A pesar de esta significativa correlación, identificamos limitaciones importantes del DE. Primera, la PAPS estimada por DE fue posible en menos de la mitad de los pacientes. Segundo, había una discordancia de más de 10 mmHg entre la PAPS estimada y medida en el 52% de los pacientes y en el 28% la discordancia era mayor de 20 mmHg.

También se ha comprobado que en pacientes con patología pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad pulmonar intersticial) la probabilidad de una correcta correlación entre la PAPs estimada y la PAPs medida es más baja en esta población que la que presenta enfermedades cardiacas.

Con respecto a este hecho, Arcasoy et al<sup>229</sup> solo fueron capaces de realizar una estimación de la PAPs en el 44% de los pacientes y ello es así porque probablemente los factores relacionados con la patología pulmonar contribuyen significativamente a esto. Este hecho también se ha estimado en otros estudios como el de Tramarin et al<sup>230</sup>, el cual en un estudio de 100 pacientes con EPOC solo pudieron estimar la PAPs en 20% de pacientes al igual que Bach<sup>231</sup>. En contraste, Laaban et al obtuvieron estimaciones en el 66% de pacientes con EPOC<sup>232</sup>.

En nuestro estudio, bien porque la ventana de acceso era de mala calidad o porque no se lograban identificar registros de insuficiencia tricuspídea, sólo pudimos obtener la estimación de PAPs en un 48% de los mismos.

Destacar que Arcasoy et al obtenían diferencias significativas en la precisión de observación de la PAPs entre los subgrupos de patología pulmonar; esta precisión fue mayor en el grupo de enfermedad pulmonar obstructiva que en los de patología intersticial o vascular, a pesar de la probabilidad significativamente menor de obtener una estimación de PAPs en patología obstructiva. Nosotros no encontramos diferencias en el análisis de los subgrupos de EPOC y la imposibilidad para estimar la PAPs, por las causas anteriormente citadas, fue del 50% para pacientes con EPOC leve y 46% para pacientes con EPOC severo.

## **V.3.- SOBRE LOS RESULTADOS**

### **V.3.1. Sobre el Grupo Control**

Como es sabido las anomalías capilaroscópicas pueden ser encontradas en sujetos sanos<sup>233,234</sup>. Los datos sobre la incidencia y la morfología de estas alteraciones y su distribución en relación a la edad y sexo son escasos pero sería importante mejorar la especificidad diagnóstica de los hallazgos capilaroscópicos.

La prevalencia de las alteraciones capilaroscópicas que se encontraron en un estudio de Andrade en 600 voluntarios en Río de Janeiro<sup>105</sup> mostraba áreas avasculares en el 7%, megacapilares en el 0,3%, microhemorragias en el 14% y no describe alteraciones capilaroscópicas morfológicas (ramificaciones, sinusoides, etc.) en un porcentaje relevante.

Hoerth et al en su estudio en voluntarios sanos no apreció megacapilares y no observó pérdida de capilares<sup>233</sup>. Destacar que en este estudio, la presencia de menos de 9 capilares por mm se considera un descenso de la densidad capilar<sup>105,108,176</sup> y a la vez muestran que la densidad capilar se incrementa con la edad lo que reflejaría la adaptación de la microcirculación a una disminución de la actividad capilar.

En nuestro estudio el porcentaje de voluntarios sanos con disminución de la densidad capilar y de microhemorragias fue escaso (10% y 14% respectivamente) y nulo la presencia de banco de peces y megacapilares.

De manera que la aparición de megacapilares y la pérdida difusa de capilares, con la consecuente disminución de la densidad capilar, podría ser considerada como un indicador de posible patología

subyacente.

En referencia a la aparición de tortuosidades y ramificaciones cuando se evalúa en voluntarios sanos Carpentier y Franco<sup>235</sup> encuentran en su estudio en un porcentaje coincidente con nuestro grupo control en el que aparecieron en un porcentaje del 18% de tortuosidades y 26% de ramificaciones.

Por lo que respecta a la visualización de los plexos venosos subpapilares Piette<sup>234</sup> y Ryan<sup>236</sup> observan que aumentan con la edad y éste aparece en un porcentaje del 10% similar a nuestros resultados (12%).

Por último, el tejido pericapilar, el color de fondo y la existencia de halo son elementos poco citados en la literatura médica; y en nuestro estudio un tejido pericapilar turbio, color de fondo pálido y presencia de halo fue del 8%, 18% y 14% respectivamente.

### **V.3.2 Sobre Diabetes Mellitus**

Como hemos citado previamente la presencia de microangiopatía en la diabetes es una complicación muy extendida y la que mayor repercusión provoca en los distintos órganos destacando la posibilidad de afectación neuropática, nefropática y retiniana. La afectación de la microcirculación a nivel de estos órganos diana puede verse correlacionada con la afectación de la microcirculación cutánea.

Por lo que se refiere a la densidad capilar, que es uno de los elementos cuantitativos que más claramente se correlaciona con la alteración de la microcirculación, los datos sobre el número de capilares por milímetro muestran un número similar en pacientes diabéticos (20%), en relación con el número de capilares descendido en el grupo de

voluntarios sanos (10%) y por lo tanto no se objetiva diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Shore et al encuentran que la densidad capilar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no muestra diferencias estadísticamente significativas cuando se compara con voluntarios sanos de similar edad y sexo<sup>237</sup>

Aellen también afirma que se conserva la densidad capilar a nivel periungueal tanto en pacientes diabéticos tipo 2 como sin dicha patología<sup>238</sup>

Resultados similares fueron presentados por Tibirica et al aunque el estudio se circunscribía solo a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tampoco presentaba diferencias significativas con los voluntarios sanos<sup>239</sup>.

Meyer et al examinaron la densidad capilar en pacientes diabéticos, tanto de diabéticos tipo 1 y 2, no encontrando tampoco diferencias entre éstos con los del grupo control<sup>240,241</sup>.

Por el contrario Cicco et al referían una disminución de la densidad capilar en un 28% de los casos aunque sin especificar el tipo de diabetes<sup>38</sup>.

En nuestro estudio, sí que había un descenso de la densidad capilar en diabéticos, afectando esta alteración al 16% de los diabéticos tipo 1 y al 24% de los diabéticos tipo 2. Estos datos no muestran una diferencia significativa, en la disminución de la densidad capilar, entre los voluntarios sanos y los pacientes diabéticos.

La aparición de tortuosidades o sinusoides en los capilares es otro índice capilaroscópico de alteración en la microcirculación. Bollinger<sup>120</sup>

encuentra estas alteraciones en el 46% de los diabéticos. Estas tortuosidades pueden darse también en sujetos sanos. Estos datos coinciden con nuestro estudio, en el que estas alteraciones aparecen en un 25% de pacientes sanos y en un 52% de pacientes diabéticos. Cuando analizamos individualmente el grupo control con los dos tipos de diabetes, esta significancia la encontramos en los pacientes diabéticos de los dos tipos.

Otro elemento capilaroscópico importante que representa una alteración de la microcirculación es la observación de ramificaciones. Meyer et al<sup>242</sup> mostraban una mayor presencia de ramificaciones en enfermos diabéticos de tipo 1 y 2; al igual que en el estudio de Kurilyszyn et al que refería mayor frecuencia de ramificaciones en los diabéticos tipo 1 con respecto al grupo control pero sin correlación con la edad y el tiempo de evolución<sup>243-245</sup>.

En nuestro estudio hay un incremento en el número de pacientes con ramificaciones del 40%, que afectan de manera por igual a los dos grupos de diabetes en relación con el grupo control y existiendo una diferencia significativa tanto en los diabéticos de manera conjunta como en ambos subgrupos.

A pesar de que el estudio estadístico entre los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 no mostró diferencias en cuanto a los diferentes parámetros capilaroscópicos, el único dato que se comportó de forma diferencial entre diabéticos tipo 1 y 2 comparados con el control fue la presencia de dilataciones capilares. Los diabéticos tipo 1 no mostraron diferencias estadísticas con los controles en cuanto a la aparición de este signo, pero sí los hubo entre pacientes diabéticos tipo 2 y el grupo control. Cabe decir que a pesar de lo expuesto, también el grupo de pacientes diabéticos tipo 1 mostraron, en valores absolutos, un mayor número de

dilataciones capilares que el grupo control.

Este hallazgo aparece de forma usual en diversos estudios recogidos en la literatura como en los de Terry et al<sup>132</sup> y Gin et al<sup>136</sup> y posteriormente confirmados por Bollinger<sup>120</sup> en los que en pacientes diabéticos de larga duración la aparición de capilares dilatados tenía más incidencia.

Meyer et al no encuentra diferencias en la presencia de capilares dilatados entre los grupos de pacientes diabéticos tipo 1 y 2 aunque sí cuando compara con el grupo control<sup>242</sup>.

Sin embargo, la presencia de dilataciones capilares no es un signo capilaroscópico patognomónico de los enfermos diabéticos ya que aparece también en otras patologías.

Estas dilataciones capilares pueden aparecer también en el extremo capilar distal, denominadas NAE por Terry<sup>132</sup>. Este autor afirma que estas dilataciones apicales fueron en su estudio mucho más frecuentes en diabéticos en comparación con los controles y que también deben diferenciarse de las clásicas dilataciones capilares.

Otro elemento capilaroscópico que puede visualizarse en enfermos diabéticos son los denominados “bancos de peces”, imagen que ofrece una especial disposición de los capilares y que se ha mostrado como uno de los datos más específicos en estos pacientes. Su aparición tanto en diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2, muestra diferencias estadísticas considerables con respecto a los controles y también en relación a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ello estos resultados ponen de manifiesto como este signo capilaroscópico patológico es muy típico de diabéticos de tal manera que se ha pretendido presentarlo como un signo patognomónico<sup>138</sup>.

En nuestro estudio la frecuencia de aparición fue mayor en diabéticos tipo 1 (56%) que en los de tipo 2 (28%). Es de destacar que no se objetivó en los sujetos control a diferencia en lo recogido en Monthou et al<sup>137</sup>. En nuestra opinión resulta un signo capilaroscópico muy típico de la diabetes aunque no patognomónico, y encontramos diferencias entre diabéticos tipo 1 o tipo 2.

El estudio de las vénulas subpapilares mostró diferencias entre pacientes diabéticos y sujetos control. Ésto quedó también reflejado en el aspecto de los tejidos pericapilares, donde aparecen diferencias significativas entre los diversos grupos estudiados. De cualquier forma son dos parámetros difíciles de valorar en la exploración, hecho que se confirma en la escasez de referencias de los mismos en la bibliografía de los estudios capilaroscópicos.

La aparición de microhemorragias en pacientes diabéticos no muestra diferencias con respecto al grupo control.

Tampoco encontramos diferencias con el grupo control en cuanto a la presencia de megacapilares, con una muy escasa aparición en los dos grupos de diabéticos (8% en diabéticos tipo I y 4% en diabéticos tipo 2), sin existir diferencias significativas entre ambos grupos. Estos megacapilares no se recogen tampoco en estudios capilaroscópicos sobre diabéticos, y debe considerarse un hallazgo más propio de otras patologías como el síndrome de Raynaud y en esclerodermia<sup>110,115,116</sup>.

Por último cabe destacar en nuestro estudio que el score capilaroscópico (número de ítems que se ven alterados) es mayor significativamente en los pacientes diabéticos que en el grupo control coincidiendo con el estudio de Kaminska-Winciorek<sup>139</sup> que reflejaba un

incremento de alteraciones morfológicas capilaroscópicas siendo especialmente relevantes en pacientes diabéticos con microangiopatía.

### **V.3.3 Tiempo de Evolución de la Diabetes Mellitus y Modificaciones Capilaroscópicas**

Otro parámetro de nuestro estudio es la relación que se manifiesta entre las alteraciones capilaroscópicas y el momento evolutivo de la enfermedad. En este sentido, uno de los aspectos más importantes en cuanto a la valoración de la capilaroscopia, sería la posibilidad de aparición de más lesiones capilaroscópicas cuando la patología estudiada presentará más años de evolución.

En nuestro estudio, las únicas significaciones en cuanto al tiempo de evolución se produjeron en la incidencia de halo y capilares ramificados cuando la enfermedad databa de más de 10 años de evolución

La presencia de sinusoides patológicos o tortuosidades había mostrado diferencias estadísticas en el grupo de pacientes diabéticos con respecto al control, y a pesar que a nivel porcentual presenta un mayor número de sinusoides según el tiempo de evolución, no hay relevancia significativa en relación al tiempo de evolución, por lo que su mayor aparición con el desarrollo de la enfermedad no aporta ciertamente un dato de mucha relevancia sobre la evolución de la enfermedad.

Kunziqui et al refiere una mayor presencia de ramificaciones independientemente de la edad, del índice de masa corporal y de tiempo de evolución<sup>245</sup>.

En contraposición, la presencia de capilares ramificados fue mayor conforme avanzó el tiempo de evolución de la enfermedad, siendo más manifiesto únicamente en el grupo de diabéticos tipo 1. Bollinger<sup>246</sup> describe que en los diabéticos con enfermedad de larga duración la capilaroscopia también demuestra un incremento de las ramificaciones.

Estos datos confirman que los signos capiloscópicos más específicos en los pacientes diabéticos como son los sinusoides patológicos y el “banco de peces” no van a variar conforme más evolucionada este su patología. Esto se confirma en la literatura consultada donde algunos parámetros capilaroscópicos como los “bancos de peces” o la presencia de microaneurismas, no mostraron diferencias en pacientes diabéticos incluso cuando la enfermedad tenía más de 20 años de evolución.

#### **V.3.4 Relación entre las Alteraciones del Fondo de Ojo y la Capilaroscopia**

La vasculopatía sistémica es una complicación de la diabetes mellitus. A través del fondo de ojo podemos observar los cambios vasculares, especialmente en pequeñas arterias, directamente por oftalmoscopia no invasiva. Sin embargo, la oftalmoscopia no encuentra alteraciones en el 44% de los casos de retinopatía diabética a causa de su limitación en la detección de lesiones a nivel capilar<sup>247</sup>.

Cuando se evaluaron la presencia de cualquier alteración en el fondo de ojo con la aparición de signos capilaroscópicos patológicos, se objetivó que una alteración del estudio ocular conllevaba una mayor incidencia capilaroscópica de: sinusoides patológicos, dilataciones, imagen de banco de peces, ramificaciones y disminución de densidad capilar, aunque los valores sólo mostraron significancia para las

ramificaciones y la disminución de la densidad capilar en pacientes diabéticos tipo 1.

Chang et al coincide con nuestro estudio al relacionar la presencia de variados pero correlativos cambios entre la microcirculación cutánea y retiniana en pacientes diabéticos. A su vez el porcentaje de tortuosidad y el grado de dilatación se incrementaba con la gravedad de la retinopatía.

Por todo lo anteriormente descrito se podría hablar inicialmente de la posible concordancia a nivel ocular y capilar ungueal en el estudio de pacientes afectos de diabetes mellitus. Este hecho mantiene cierta controversia en la literatura con referencias positivas en una buena correlación estudio de fondo de ojo o conjuntiva con la capilaroscopia, tal y como mantiene Bernard<sup>140</sup>, sin embargo para otros autores, existirían más falsos negativos en las exploraciones capilaroscópicas ungueales que en las retinoscopias<sup>136</sup>, hecho que hablaría de una mayor especificidad de la angioscopia conjuntival con respecto a la ungueal<sup>125,135</sup>.

En conjunto y de los trabajos consultados así como de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, los estudios de fondo de ojo y capilaroscopia conjuntival muestran una mayor especificidad que la capilaroscopia ungueal<sup>135</sup> objetivándose una mayor incidencia de alteraciones capilares de la conjuntiva con respecto al capilar ungueal<sup>125</sup>. Esto supone una necesaria complementariedad de ambas pruebas de estudio, precisándose quizás trabajos posteriores que valoren más estrechamente estos dos estudios, máxime si se considera que los estudios de fondo de ojo representan una prueba de amplia utilización en la práctica clínica y ya sancionada positivamente por el paso del tiempo, en comparación con una prueba todavía muy poco desarrollada, fuera de

un ámbito muy concreto, como es la capilaroscopia periungueal.

### **V.3.5 Sobre Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se define en términos de obstrucción al flujo aéreo como resultado de un proceso inflamatorio que afecta a la vía aérea y al parénquima pulmonar.

A pesar que un número importante de anomalías tienen lugar a nivel de la vía aérea, los cambios en la estructura vascular pulmonar representan un destacado elemento de la enfermedad, de manera que alteraciones en la microcirculación pulmonar son altamente prevalentes<sup>52</sup>.

Hay estudios que muestran que la alteración de la microvasculatura específica en un órgano puede tener manifestaciones en la microcirculación periférica y por tanto, expresarse con anomalías capilaroscópicas. Groen, en su estudio de pacientes con patología pulmonar restrictiva, observó que el número de asas capilares eran significativamente menores que los que presentaban función pulmonar normal<sup>248</sup>.

Bredemeier et al aportan datos similares, detallando que existe una afectación capilaroscópica diferenciada cuando la patología primaria afecta a nivel pulmonar, aunque refieren que esta capilaroscopia alterada se asocia significativamente con la medición de la función pulmonar<sup>149</sup>.

De manera indirecta, Scardina et al estudiaron el efecto del humo del tabaco en la microcirculación a través del estudio capilaroscópico, valorando las siguientes variables capilaroscópicas: tortuosidad, microhemorragias, calibre capilar y densidad capilar<sup>141</sup>. En este estudio se describió un aumento de tortuosidad en los fumadores con respecto a

los no fumadores; las microhemorragias se detectaron en el 31% de los fumadores y prácticamente inexistentes en los no fumadores; el calibre capilar fue menor en los no fumadores; y la densidad capilar presentaba una reducción significativa en los fumadores con respecto a los no fumadores, apreciándose a nivel capilaroscópico una reducción de la densidad y una modificación de la arquitectura capilar<sup>165</sup> mostrándose diferencias significativas entre fumadores y no fumadores<sup>166,249,250</sup>.

Corrado et al encuentran que la densidad capilar en pacientes EPOC no se ve modificada, no aparecen dilataciones capilares, microhemorragias, ni procesos asociados a la neoangiogénesis como la tortuosidad o sinusoides y ramificaciones, negando que las alteraciones capilaroscópicas puedan ser consecuencia de un hipoxia crónica, y por lo tanto la existencia de modificaciones capilaroscópicas en pacientes EPOC sería residual<sup>154</sup>.

Pero este estudio, en lo que se refiere a los pacientes EPOC, adolece de dos consideraciones que deben ser tenidas en cuenta: la primera conceptual, porque como hemos descrito actualmente el EPOC no sólo es consecuencia de un proceso de hipoxia crónica si no que se asocia también a un proceso inflamatorio de afectación endotelial de la microcirculación; la segunda, y muy importante, es la referida a la selección de los pacientes EPOC, debido a que en su estudio no valora el grado de severidad de la enfermedad, lo cual como veremos a continuación es un hecho que condiciona la morfología capilar.

En nuestro estudio, en los pacientes con EPOC se observó una disminución capilar (56%), la presencia de sinusoides (60%), ramificaciones (62%) y dilataciones (40%). Por el contrario la presencia de megacapilares apareció en un 6,4% y no se objetivó la existencia de “banco de peces”.

No obstante estas alteraciones capilaroscópicas no presentan una distribución homogénea según la severidad del EPOC. En los de mayor grado de severidad se encontró un porcentaje superior de sinusoides, ramificaciones y de disminución de densidad capilar que resultaron estadísticamente significativas, lo cual es coincidente con estudios<sup>163,164,251</sup> en los que en pacientes EPOC se producía un cambio en la estructura capilar y lógicamente este cambio era más acentuado según el tiempo y la intensidad de la enfermedad.

Eliason encuentra un descenso del número de capilares en pacientes con EPOC<sup>173,252,253</sup> evidenciando una correlación positiva entre el grado de capilarización muscular y el grado de obstrucción al flujo aéreo. En este caso el estudio de los capilares fue realizado por biopsia muscular y se observó que el número de capilares alrededor de una fibra muscular estaba descendido en pacientes EPOC comparado con voluntarios sanos, lo que podría reflejar un descenso en el número de capilares a nivel pulmonar en EPOC<sup>173</sup>, que se acentúa según la severidad de la enfermedad.

Cuando analizamos estas anomalías capilaroscópicas con respecto a voluntarios sanos constatamos que conforme progresa la enfermedad, el número de alteraciones y su significancia también es mayor. Así, el porcentaje de pacientes con anomalías capilaroscópicas es mayor en pacientes con EPOC leve frente al grupo control, existiendo únicamente diferencias significativas en la presencia de ramificaciones. Sin embargo, al analizar estas mismas variantes en pacientes con EPOC severo, las alteraciones con respecto a los voluntarios sanos no sólo se circunscriben a las ramificaciones sino que además son significativas en lo que respecta a disminución de densidad capilar, dilataciones, sinusoides y microhemorragias.

En nuestro estudio existe una clara tendencia que a mayor progresión de la enfermedad, mayor número de alteraciones capilaroscópicas (score).

Los resultados sugieren que la severidad en las alteraciones capilaroscópicas podrían tener una capacidad discriminativa en la evolución de la actividad de la enfermedad pulmonar en pacientes EPOC.

Sin embargo, en el estudio pormenorizado de los resultados se observa que en esa relación de disminución de densidad capilar con la severidad del EPOC hay un elemento involucrado en la misma, como es la HTP, que podría hacernos dudar si atribuir ese descenso al EPOC, a la propia HTP o bien podría ser un efecto sumatorio.

Ante esta duda, hay circunstancias que pueden orientarnos a la posible causalidad de la HTP en el descenso de la capilaridad. Así en pacientes SAOS severo hay una reducción basal y funcional de la microcirculación y además la hipoxia de estos pacientes está asociada con mecanismos inflamatorios, tromboticos y metabólicos<sup>167</sup> que han sido implicados en la fisiopatología de la HTP, lo cual nos obliga a analizar la implicación de la HTP en las distintas modificaciones capilaroscópicas que suceden en los pacientes EPOC.

### **V.3.6 Sobre Hipertensión Pulmonar**

Los pacientes EPOC, sobre todo en cuadros severos, presentan mayor incidencia de HTP.

En la actualidad la HTP es una complicación grave que presentan los enfermos EPOC. Típicamente aparecen cuando la limitación al flujo aéreo es severa y está asociada a una hipoxia crónica<sup>75</sup>. La HTP es un factor de riesgo significativo de hospitalización<sup>254</sup> y está también

asociado con una expectativa de vida más reducida<sup>217,255,256</sup>.

Hasta épocas recientes el diagnóstico de esta entidad se hacía en fases avanzadas de la enfermedad y además carecíamos de tratamientos que, no ya solo disminuyen la mortalidad, si no controlasen o aliviasen sus síntomas.

La aparición en los últimos años de tratamientos como el epoprostenol, prostaglandinas y sus derivados, los antagonistas de los receptores de las células endoteliales, y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa han hecho cambiar de forma significativa la historia natural de la enfermedad, mejorando distintas variables asociadas a la misma, como el test de 6 minutos de marcha (T6MM), la clase funcional de la NYHA y parámetros hemodinámicos, ecocardiográficos y funcionales respiratorios, así como disminuir de forma sustancial la mortalidad.

Es por todos estos motivos por los que los investigadores han dirigido su empeño a estudiar variables que permitan identificar a los pacientes en fases lo mas precoces de la enfermedad.

El diagnóstico definitivo de la HTP se realiza con el cateterismo cardiaco derecho, definiendo la HTP como una Ppa > 20 mm Hg y tiene lugar en un heterogéneo grupo de patologías respiratorias y/o hipoxemia<sup>257</sup>, sin embargo en recientes estudios se define la HTP por valores de Ppa > 25 mm Hg<sup>258</sup>, pero por razones obvias no es posible realizarlo de manera sistemática, existiendo métodos de cribados alternativos que presentan una moderada correlación con los valores obtenidos con el cateterismo cardiaco<sup>259</sup>. Entre estos métodos tenemos el eco-Doppler transtorácico con la medición de la PAPs y la velocidad de reflujo tricuspídeo (VRT) con las limitaciones expuestas

anteriormente<sup>260</sup>.

Ante la falta de un método incruento fiable para la detección de HTP en paciente EPOC se ha sugerido la posibilidad que como las alteraciones de la microcirculación cutánea se relacionan con alteraciones de la microcirculación en otros órganos, la capilaroscopia podría ser una puerta de entrada para el diagnóstico de HTP en EPOC.

Ong et al<sup>158</sup> estudiaron las alteraciones morfológicas y cuantitativas (densidad capilar) y su relación con la HTP y encontraron que en los pacientes con esclerodermia con HTP había un descenso significativo en la densidad capilar comparada con esclerodermia sin HTP; y además, encontraron una reducción de la densidad capilar que aparecía más acentuada en los pacientes con HTP que en los que no tenían HTP.

Hofstee et al<sup>156</sup> realizaron un estudio más complejo para valorar si había diferencias en los cambios capilaroscópicos de lecho ungueal en pacientes con esclerosis sistémica (SSc) con o sin HTP y si estos cambios estaban asociados con la severidad de la HTP y la especificidad de la enfermedad.

Se estudiaron la densidad capilar y dimensiones capilares en pacientes con HTP idiopática (HTPi) y en pacientes con esclerosis sistémica con HTP (SSc-HTP) y pacientes con esclerosis sistémica sin HTP (SSc-noHTP). Los resultados mostraron que la densidad capilar fue más baja en pacientes con Ssc-HTP comparados con pacientes con Ssc-noHTP pero también que había una reducción de la densidad capilar en pacientes con HTPi comparada con voluntarios sanos; aunque no se encontraron diferencias en cuanto a las dimensiones de las asas. Además una menor densidad capilar se asoció con una mayor clase NYHA y con

la PAP aunque no presentaban correlación entre la densidad capilar y el índice cardiaco o resistencia vascular sistémica.

En nuestro estudio este descenso de la densidad capilar era poco frecuente en estadíos leves de la enfermedad en los que todavía la HTP no estaba presente, encontrando un aumento de las alteraciones capilaroscópicas cuando la HTP estaba presente. Dentro de éstas, las que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron la disminución de la densidad capilar y la presencia de ramificaciones, dilataciones y microhemorragias.

Por el contrario, Greidinger et al<sup>155</sup> estudian las diferencias morfológicas capilaroscópicas independientemente de la densidad capilar, entre voluntarios sanos y pacientes con HTP. En él no observa diferencias significativas en las alteraciones morfológicas capilaroscópicas entre los pacientes con HTP y los voluntarios sanos aunque en porcentaje el número de tortuosidades y ramificados eran mayor en los pacientes con HTP que en los voluntarios sanos.

Esta diferencia en cuanto resultados con nuestro estudio se puede explicar porque en el estudio de Greidinger los pacientes presentaban una HTP idiopática sin patología pulmonar de base, lo cual nos lleva a relacionar que la aparición de las alteraciones morfológicas se asocian con la patología pulmonar asociada a la HTP, siendo las alteraciones cuantitativas (disminución de densidad) en las que la HTP tiene una implicación directa, lo cual se ratifica por la existencia de un descenso de la densidad capilar en pacientes EPOC leve con HTP ( lo cual no ocurría en pacientes EPOC leve sin HTP).

Otro elemento importante relacionado con la HTP es la medida de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). La DLCO

media en pacientes EPOC sin HTP es de 81,2, mientras que en los pacientes EPOC con HTP la DLCO media era de 51,0 siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Estos datos coinciden con Alkotod et, el cual encuentra una correlación significativa entre el DLCO con la PAPs<sup>261</sup>.

Cuando comparamos la medida de la DLCO con las alteraciones capilaroscópicas encontramos que a mayor descenso de la DLCO, hay más alteraciones capilaroscópicas principalmente en lo que se refiere a la densidad capilar, por ello los pacientes que presentan descenso de la DLCO asociada a HTP muestran mayores anomalías capilaroscópicas, siendo la disminución de la densidad capilar el elemento más significativo.

En conclusión, la influencia de la HTP en la supervivencia de estos pacientes es importante, sobre todo considerando que al inicio la HTP pasa desapercibida y los primeros síntomas muchas veces son atribuidos, en general, a la enfermedad de base, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento. Por lo tanto, la capilaroscopia es un método complementario en el diagnóstico inicial de HTP, favoreciendo la introducción temprana del tratamiento.

## **VI.- CONCLUSIONES**

- 1.- LA PRESENCIA DE MODIFICACIONES CAPILAROSCÓPICAS NO MUESTRA DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 Y TIPO 2
- 2.- EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES DIABÉTICOS Y EL GRUPO CONTROL EN RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS CUALITATIVAS PERO NO ASÍ CON LAS CUANTITATIVAS (DENSIDAD CAPILAR).
- 3.- EL SIGNO CAPILAROSCÓPICO MÁS CARACTERÍSTICO EN PACIENTES DIABÉTICOS ES EL DENOMINADO BANCO DE PECES
- 4.- EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN NO ES UN FACTOR DETERMINANTE PARA LA PRESENCIA DE ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS EN DIABÉTICOS AUNQUE LA INCIDENCIA DE RAMIFICACIONES Y TORTUOSIDADES FUE MAYOR
- 5.- LOS ELEMENTOS CAPILAROSCÓPICOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES EPOC SON LAS RAMIFICACIONES , TORTUOSIDADES Y DILATACIONES PRESENTANDO DIFERENCIAS CON EL GRUPO CONTROL
- 6.- LA EXTENSIÓN (SCORE) DE LAS ANORMALIDADES EN LA CAPILAROSCÓPIA UNGUEAL SE ASOCIA CON LA SEVERIDAD DEL EPOC
- 7.- LA REDUCCIÓN DE LA DENSIDAD CAPILAR Y EL SCORE DE ALTERACIONES MORFOLÓGICAS PUEDE SER USADO COMO MARCADOR DE EPOC PARA EL CONTROL DE SU PROGRESIÓN Y SEVERIDAD
- 8.- EL DESCENSO DE LA DENSIDAD CAPILAR ASOCIADO CON EL DESCENSO DE LA DLCO TIENE UNA CORRELACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON LA HTP
- 9.- LA CAPILAROSCÓPIA, DESDE UN PUNTO DE VISTA CLÍNICO, PODRÍA INCORPORARSE A LA PRACTICA CLÍNICA DIARIA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO TEMPRANO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES EPOC EVITANDO TANTO SU PROGRESIÓN COMO LAS COMPLICACIONES QUE ESTA CONLLEVA

## **VII.- ANEXOS**

## **ABREVIATURAS**

**ADH** → Hormona Antidiurética

**AMA** → Asociación Americana de Diabetes

**ANA** → Anticuerpos antinucleares

**CO<sub>2</sub>** → Dióxido de Carbono

**CSX** → Síndrome X Cardíaco

**DE** → Doppler ecocardiograma

**DLCO** → Capacidad de difusión del monóxido de carbono

**DT** → Desviación típica

**eNOS** → Oxido Nítrico Sintasa Endotelial

**EPOC** → Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**FEV1** → Volumen expirado máximo en el primer segundo de expiración forzada

**FVC** → Capacidad vital forzada

**GA** → Glucemia en ayunas

**GP** → Glucemia postprandial

**HTP** → Hipertensión Pulmonar

**HTPi** → Hipertensión Pulmonar idiopática

**IMC** → Índice de masa corporal

**KCO** → Capacidad de transferencia por unidad de volumen alveolar

**LimInf** → Límite inferior de la media

**LimSup** → Límite superior de la media

**Mm** → Milímetro

**μ** → Micra

**NAE** → Dilataciones Nodulares Apicales

**NO** → Oxido Nítrico

**OR** → Odds Ratio

**PAD** → Presión de aurícula derecha

**PBC** → Cirrosis Biliar Primaria

**PGF** → Prostaglandina F

**PAPs** → Presión de arteria pulmonar sistólica

**PSVD** → Presión sistólica del ventrículo derecho

**PVS** → Puntuación Total

**RHC** → Cateterización del corazón derecho

**RI** → Rango intercuartílico

**RNP** → Retinopatía no proliferativa

**RP** → Retinopatía proliferativa

**SAOS** → Síndrome Apnea – Sueño

**SEPAR** → Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio

**SNC** → Sistema Nervioso Central

**SpO<sub>2</sub>** → Saturación de Oxígeno

**Ssc** → Esclerosis sistémica

**SSc-HTP** → Esclerosis sistémica con hipertensión pulmonar

**SSc- no HTP** → Esclerosis sistémica sin hipertensión pulmonar

**T6MM** → Test de 6 minutos de marcha

**TLC** → Capacidad pulmonar total

**VEGF** → Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

**VRT** → Velocidad de reflujo tricuspídeo

## VII.2.- LISTADO DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Estadísticos variables demográficas.	89
Tabla 2	Alteraciones capilaroscópicas en cada uno de los grupos.	90
Tabla 3	Estadísticos variables demográficas en pacientes EPOC.	90
Tabla 4	Estadísticos variables clínicas en pacientes EPOC.	91
Tabla 5	Estadísticos variables capilaroscópicas en pacientes EPOC.	92
Tabla 6	Distribución alteraciones capilaroscópicas en pacientes EPOC.	92
Tabla 7	Distribución alteraciones capilaroscópicas en pacientes EPOC con y sin hipertensión pulmonar.	93
Tabla 8	Alteraciones capilaroscópicas en pacientes EPOC leve con y sin hipertensión pulmonar.	94
Tabla 9	Distribución alteraciones capilaroscópicas en pacientes EPOC con y sin hipertensión pulmonar.	95
Tabla 10	Distribución sexo y tipos de EPOC.	96
Tabla 11	Estadísticos paquetes año	97
Tabla 12	Estadísticos variables clínicas y tipos de EPOC.	98
Tabla 13	Estadísticos densidad de capilares y tipos de EPOC.	99
Tabla 14	Distribución de densidad de capilares disminuidos y tipos de EPOC.	99
Tabla 15	Distribución de sinusoides o tortuosidades y tipos de EPOC.	100
Tabla 16	Distribución de dilataciones y tipos de EPOC.	100
Tabla 17	Distribución de megacapilares y tipos de EPOC.	101
Tabla 18	Distribución de ramificaciones y tipos de EPOC.	101
Tabla 19	Distribución de plexos venosos y tipos de EPOC.	102
Tabla 20	Distribución de tejido pericapilar y tipos de EPOC.	102
Tabla 21	Distribución de alteraciones del color y tipos de EPOC.	103
Tabla 22	Distribución de halo y tipos de EPOC.	103
Tabla 23	Distribución de hemorragias y tipos de EPOC.	104
Tabla 24	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas y tipos de EPOC.	104
Tabla 25	Distribución de capilares disminuidos en controles y EPOC global.	106
Tabla 26	Distribución de sinusoides o tortuosidades en controles y EPOC global.	107

		pág.
Tabla 27	Distribución de dilataciones en controles y EPOC global.	107
Tabla 28	Distribución de megacapilares en controles y EPOC global.	108
Tabla 29	Distribución de ramificaciones en controles y EPOC global.	108
Tabla 30	Distribución de plexos venosos en controles y EPOC global.	109
Tabla 31	Distribución de tejido pericapilar en controles y EPOC global.	109
Tabla 32	Distribución de alteraciones del color en controles y EPOC global.	110
Tabla 33	Distribución de halo en controles y EPOC global.	110
Tabla 34	Distribución de halo en controles y EPOC global. * NOTA: Test de ji cuadrado.	110
Tabla 35	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles y EPOC global.	111
Tabla 36	Distribución de densidad de capilares disminuida en controles, EPOC leve y severo.	112
Tabla 37	Distribución de sinusoides o tortuosidades en controles, EPOC leve y severo.	113
Tabla 38	Distribución de dilataciones en controles, EPOC leve y severo.	113
Tabla 39	Distribución de megacapilares en controles, EPOC leve y severo.	114
Tabla 40	Distribución de ramificaciones en controles, EPOC leve y severo.	114
Tabla 41	Distribución de plexos venosos en controles, EPOC leve y severo.	115
Tabla 42	Distribución de tejido pericapilar en controles, EPOC leve y severo.	115
Tabla 43	Distribución de alteraciones en el color en controles, EPOC leve y severo.	116
Tabla 44	Distribución de halo en controles, EPOC leve y severo.	116
Tabla 45	Distribución de hemorragias en controles, EPOC leve y severo.	117
Tabla 46	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles, EPOC leve y EPOC severo.	118
Tabla 47	Distribución de densidad de capilares disminuidos en controles y diabéticos.	119
Tabla 48	Distribución de sinusoides o tortuosidades disminuidos en controles y diabéticos.	119
Tabla 49	Distribución de dilataciones en controles y diabéticos.	120
Tabla 50	Distribución de banco de peces en controles y diabéticos	120
Tabla 51	Distribución de banco de peces en controles y diabéticos.	121
Tabla 52	Distribución de ramificaciones en controles y diabéticos.	121
Tabla 53	Distribución de plexos venosos en controles y diabéticos.	121

		pág.
Tabla 54	Distribución de tejido pericapilar en controles y diabéticos.	122
Tabla 55	Distribución de alteraciones en el color en controles y diabéticos.	122
Tabla 56	Distribución de halo en controles y diabéticos.	123
Tabla 57	Distribución de hemorragias en controles y diabéticos.	123
Tabla 58	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles y diabéticos global	124
Tabla 59	Distribución de densidad de capilares disminuidos en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	125
Tabla 60	Distribución de sinusoides o tortuosidades en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	126
Tabla 61	Distribución de dilataciones en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	126
Tabla 62	Distribución de banco de peces en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	127
Tabla 63	Distribución de megacapilares en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	127
Tabla 64	Distribución de ramificaciones en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	128
Tabla 65	Distribución de plexos venosos en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	128
Tabla 66	Distribución de tejido pericapilar en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	129
Tabla 67	Distribución de alteraciones en el color en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	129
Tabla 68	Distribución de halo en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	130
Tabla 69	Distribución de hemorragias en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	130
Tabla 70	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	131
Tabla 71	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en diabéticos tipo I y tipos de fondo de ojo.	132
Tabla 72	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en diabéticos tipo II y tipos de fondo de ojo.	133
Tabla 73	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en diabéticos tipo I y según tiempo de evolución.	135
Tabla 74	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en diabéticos tipo II y según tiempo de evolución.	137

### VII.3.- LISTADO DE FIGURAS

		pág.
Figura 1	Gráfico dispersión de ecocardiograma y DLCO.	91
Figura 2	Gráfico dispersión de ecocardiograma y alteraciones capilaroscópicas.	91
Figura 3	Gráfico dispersión de DLCO y alteraciones capilaroscópicas.	91
Figura 4	Distribución alteraciones capilaroscópicas en pacientes EPOC.	93
Figura 5	Distribución sexo y tipos de EPOC.	96
Figura 6	Edad y tipos de EPOC.	97
Figura 7	IMC y tipos de EPOC.	97
Figura 8	Número de paquetes año y tipos d	97
Figura 9	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas y tipos de EPOC.	105
Figura 10	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles y EPOC global (porcentaje sobre los pacientes de cada grupo)	111
Figura 11	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles, EPOC leve y EPOC severo.	118
Figura 12	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles y diabéticos global.	124
Figura 13	Resumen distribución alteraciones capilaroscópicas en controles, diabéticos tipo I y tipo II.	131

## VII.4.- IMAGENES



Foto 1. Capilaroscopia normal

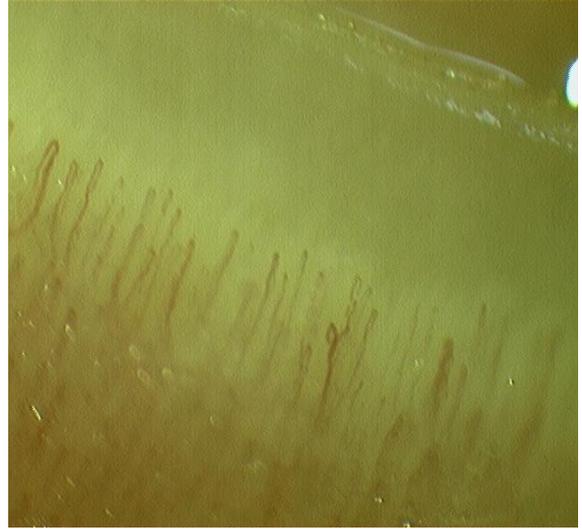


Foto 2.- Capilaroscopia normal



Foto 3.- Disminución densidad capilar



Foto 4.- Disminución densidad capilar



Foto 5.- Tortuosidades o sinusoides

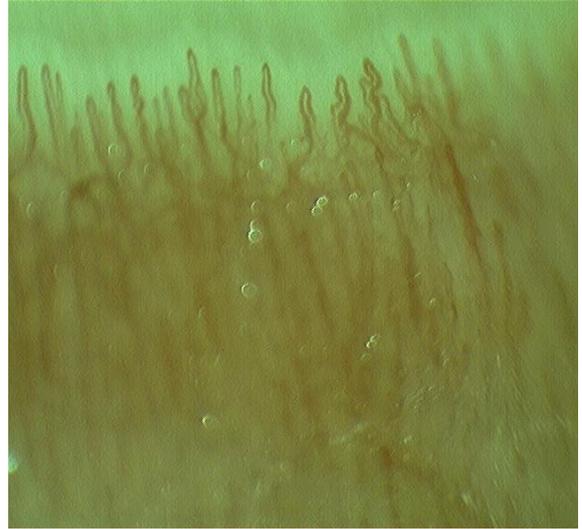


Foto 6.- Tortuosidades o sinusoides



Foto 7.- Dilataciones de asas



Foto 8.- Dilataciones de asas



Foto 9.- Ramificaciones



Foto 10.- Ramificaciones



Foto 11.- Megacapilares



Foto 12.- Megacapilares



Foto 13.- Banco de peces



Foto 14.- Banco de peces



Foto 15.- Signo del Halo



Foto 16.- Signo del Halo

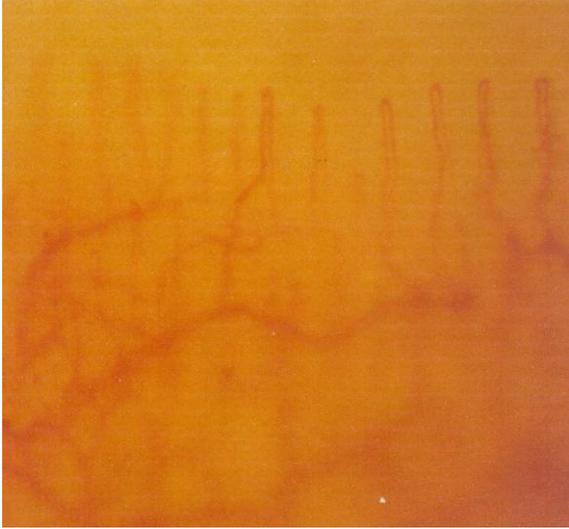


Foto 17.- Plexo venoso



Foto 18.- Plexo venoso

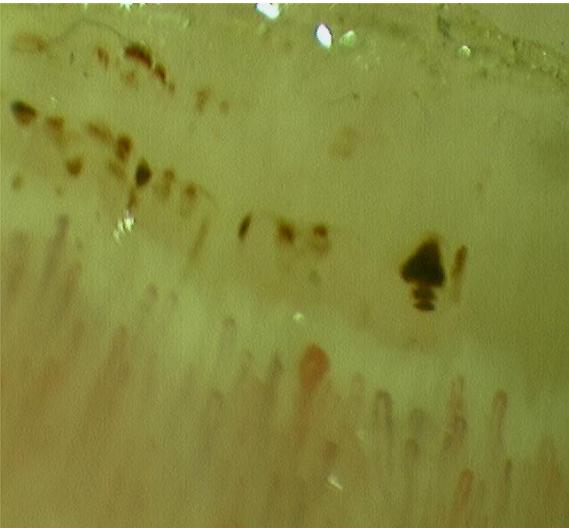


Foto 19.- Microhemorragias

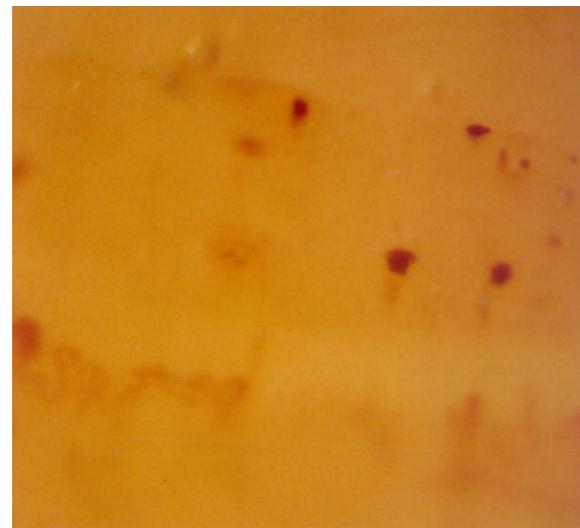


Foto 20.- Microhemorragias

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Bongard O, Bounameaux H. Clinical Investigation of skin Microcirculation. *Dermatology*. 1993;186(1):6-11.
- 2.- Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):370-372.
- 3.- Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension*. 2006;48(6):1012-1017.
- 4.- Serné EH, de Jongh RT, Eringa EC, IJzerman RG, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007;50(1):204-211.
- 5.- Guyton A.C., Hall J.E. *Tratado de Fisiología médica*. 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2006.
- 6.- Horrobin D.F. *Fisiología y Bioquímica médicas*. Barcelona: Salvat Editores; 1976.
- 7.- Best. Taylor. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 13ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2003.
- 8.- Gates PE, Strain WD, Shore AC. Human endothelial function and microvascular ageing. *Exp Physiol*. 2009 ;94(3):311-316.
- 9.- Pocock, Gillian. *Fisiología humana: la base de la medicina*. 2ª edición. Barcelona: Masson; 2005
- 10.-. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/Pericyte Interactions. *Circ Res*. 2005;97(6):512-523.
- 11.- Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res*. 2003;314(1):15-23.
- 12.- Gaengel K, Genové G, Armulik A, Betsholtz C: Endothelial-mural cell signaling in vascular development and angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(5):630-8.
- 13.- Martin Cuenca E. *Fundamentos de la fisiología*. Madrid: Thomson; 2006

- 14.- Levy MN, Berne RN. Fisiología. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009
- 15.- Silverthorn DE. Fisiología humana: un enfoque integrado. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2008
- 16.- Fox SI. Fisiología humana. 7ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2005.
- 17.- Thibodeau GA, Patton KT. Anatomía y Fisiología. 4ª ed. Madrid: Harcourt; 2007
- 18.- Seely RR. Anatomy. Physiology. 7ª ed. Boston: Mc Graw-Hill; 2006
- 19.- Rhoades RA, Tanner GA. Fisiología médica. Barcelona: Masson; 1996
- 20.- Tresguerres JAF. Fisiología humana. 3ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2005.
- 21.- Tooke JE. The microcirculation in diabetes mellitus. International Textbook of Diabetes Mellitus. dic2003 John wiley & sons PONER OTRO LIBRO Over biblio 139
- 22.- Wilson JD, Foster DW. Williams endocrinología. 7ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 1989.
- 23.- Siegenthaler W. Fisiopatología clínica. Barcelona: Toray; 1976.
- 24.- Petrofsky JS, Al-Malty AM, Prowse M. Relationship between multiple stimuli and skin blood flow. Med Sci Monit. 2008; 14(8): CR399-405.
- 25.- Shireman PK, Pearce WH. Endothelial cell function: biologic and physiologic functions in health and disease. AJR Am J Roentgenol. 1996 ; 166(1): 7-13.
- 26.- Muris DM, Houben AJ, Schram MT, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction is associated with a higher incidence of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Thromb Vasc Biol. 2012 ; 32(12): 3082-94.
- 27.- Gibbons GW, Shaw PM. Diabetic vascular disease: characteristics of vascular disease unique to the diabetic patient. Semin Vasc Surg. 2012; 25(2): 89-92.
- 28.- Davis MS. Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1992; 15(12): 1844-1860.

- 29.-** Futrakul N, Futrakul P. Renal microvascular disease predicts renal function in diabetes. *Ren Fail.* 2012; 34(1): 126-129.
- 30.-** Tooke J.E. Diabetes Metabolism. *Reviews.* 1993; 9(1): 57-70.
- 31.-** Mancini M, Di Donato O, Saldamacchia G, Liuzzi R, Rivellese A, Salvatore M. Contrast-enhanced ultrasound evaluation of peripheral microcirculation in diabetic patients: effects of cigarette smoking. *Radiol Med.* 2013; 118(2): 206-214
- 32.-** Matrougui K. Diabetes and microvascular pathophysiology: role of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26(1): 13-16
- 33.-** Faglia E. Characteristics of peripheral arterial disease and its relevance to the diabetic population. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011; 10(3): 152-166
- 34.-** Dreyer M. Peripheral artery disease and disorders of microcirculation in patients with diabetes mellitus. *Internist (Berl).* 2011; 52(5): 533-538
- 35.-** Rosei EA, Rizzoni D. Small artery remodelling in diabetes. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(5): 1030-6.
- 36.-** Cicco G, Giorgino F, Cicco S. Wound healing in diabetes: hemorheological and microcirculatory aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2011; 701: 263-269.
- 37.-** Cho YI, Mooney MP, Cho DJ. Hemorheological disorders in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(6): 1130-1138
- 38.-** Cicco G, Cicco S. Hemorheology and microcirculation in some pathologies of internal medicine. *Minerva Med.* 2007; 98(6): 625-631
- 39.-** Gogin EE. Microcirculatory disorders in hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus. *Ter Arkh.* 2011; 83(4): 5-13.
- 40.-** Durham JT, Herman IM. Microvascular modifications in diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2011; 11(4): 253-264.
- 41.-** Nguyen TT, Shaw JE, Robinson C, Kawasaki R, Wang JJ, Kreis AJ, et al. Diabetic retinopathy is related to both endothelium-dependent and -independent responses of skin microvascular flow. *Diabetes Care.* 2011; 34(6): 1389-1393

- 42.-** Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis?. *Eye (Lond)*. 2009 ; 23(7): 1496-1508
- 43.-** Blum M, Saemann A, Wolf G. The eye, the kidney and microcirculation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(1): 4-6
- 44.-** Flynn M.D., Tooke J.E. Diabetic Neuropathy and the microcirculation. *Diabetic Med*. 1995; 12(4): 298-301
- 45.-** Kilo S., Berghoff M., Hilz M., Freeman R. Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology*. 2000; 54(6): 1246-1252
- 46.-** Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab*. 2003; 29: 77-87. Review
- 47.-** Sun PC, Kuo CD, Chi LY, Lin HD, Wei SH, Chen CS. Microcirculatory vasomotor changes are associated with severity of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2013 ;10(3):270-276.
- 48.-** Kasalová Z, Prázný M, Skrha J. Relationship between peripheral diabetic neuropathy and microvascular reactivity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus -- neuropathy and microcirculation in diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114(2): 52-57.
- 49.-** Liu Z, Ko SH, Chai W, Cao W. Regulation of muscle microcirculation in health and diabetes. *Diabetes Metab J*. 2012; 36(2): 83-89
- 50.-** Brooks BA, McLennan SV, Twigg SM, Yue DK. Detection and characterisation of microcirculatory abnormalities in the skin of diabetic patients with microvascular complications. *Diab Vasc Dis Res*. 2008; 5(1): 30-35
- 51.-** Aguiar LG, Villela NR, Bouskela E. Microcirculation in diabetes: implications for chronic complications and treatment of the disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51(2): 204-211.
- 52.-** Peinado V.I., Pizarro S., Barberá J.A. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008; 134: 808-814.

- 53.-** Barberá J.A., Peinado VI, Roca J, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 423-429
- 54.-** Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *AM J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1998; 18: L908-L913
- 55.-** Magee F, Wright JL, Wiggs BR, et al. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1988; 43:183-189
- 56.-** Hale KA, Ewing SL, Gosnell BA, et al. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130: 716-721
- 57.-** Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Car Med.* 1999; 159: 1605-1611
- 58.-** Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 711-717
- 59.-** Grashoff WF, Sont JK, Sterk PJ, Hiemstra PS, de Boer WI, Stolk J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophage. *Am J Pathol.* 1997; 151(6): 1785-1790.
- 60.-** Jeffery PK, Laitinen A, Venge P. Biopsy markers of airway inflammation and remodelling. *Respir Med.* 2000; 94:9-15.
- 61.-** Hogg J. Peripheral lung remodelling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2004; 24(6): 893-894.
- 62.-** Orihara K, Matsuda A. Pathophysiological roles of microvascular alterations in pulmonary inflammatory diseases: possible implications of tumor necrosis factor-alpha and CXC chemokines. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008; 3(4): 619-27. Review
- 63.-** Stamler JS, Loh E, Roddy MA, et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation.* 1994; 89:2035-2040

- 64.-** Cremona G, Wood AM, Hall LW, Bower EA, Higenbottam T. Effect of inhibitors of nitric oxide release and action on vascular tone in isolated lungs of pig, sheep, dog and man. *J Physiol.* 1994; 15:481
- 65.-** Greenberg B, Kishiyama S. Endothelium-dependent and -independent responses to severe hypoxia in rat pulmonary artery. *Am J Physiol.* 1993 ;265:1712-20
- 66.-** Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1996; 347(8999): 436-440
- 67.-** Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1995; 333(4): 214-221
- 68.-** Nana-Sinkam SP, Lee JD, Sotto-Santiago S, Stearman RS, Keith RL, Choudhury Q, et al. Prostacyclin prevents pulmonary endothelial cell apoptosis induced by cigarette smok. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(7): 676-685.
- 69.-** Mogoanta L, Georgescu CV, Popescu CF, Mogoanta CA, Frasiu S. Histologic and immunohistochemical study of the vascular and perivascular structures in patients with chronic obstructive bronchopneumopathy (COB). *Rom J Morphol Embryol.* 1999-2004; 45: 165-172.
- 70.-** Senger DR, Van de Water L, Brown LF, Nagy JA, Yeo KT, Yeo TK, et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev.* 1993; 12(3-4): 303-324. Review.
- 71.-** Risau W.. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.*1997;386(6626):671-674. Review.
- 72.-** Carrión García JL, Vicente Guillén R, Rodríguez Argente G. Pulmonary hypertension: pathophysiology, diagnosis, treatment and anesthetic consideration. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2007; 54(2): 93-108. Review
- 73.-** Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12): 13-24.

- 74.-** Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12): 25-32.
- 75.-** Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J.* 2008; 32(5): 1371-1385.
- 76.-** Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, Barer GR, Howard P. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med.* 1988; 66(249): 65-85
- 77.-** Hale KA, Niewoehner DE, Cosio MG. Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease, and emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 122(2): 273-278
- 78.-** Wright JL, Lawson L, Paré PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 128(4): 702-707.
- 79.-** Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2003; 22(2): 358-63. Review.
- 80.-** Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV Jr, Gaine SP, et al. Dysfunctional voltage-gated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1998; 98(14): 1400-1406.
- 81.-** Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004; 109(2): 159-165. Review
- 82.-** Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(4): 709-713
- 83.-** Melgosa M, Peinado VI, Santos S, et al. Expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in pulmonary arteries of patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2003; 22:208

- 84.-** Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327(2): 70-75.
- 85.-** Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlar RA. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest.* 1996;110(3): 710-717.
- 86.-** Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1997; 96(9): 2782-2784
- 87.-** Santos S, Peinado VI, Ramírez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J.* 2002; 19(4): 632-638.
- 88.-** Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131(4): 493-498
- 89.-** Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003; 21(5): 892-905. Review
- 90.-** Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Morales-Blanhir J, Bastos R, Roca J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(9): 1250-1256.
- 91.-** Wright JL, Churg A. Effect of long-term cigarette smoke exposure on pulmonary vascular structure and function in the guinea pig. *Exp Lung Res.* 1991; 17(6): 997-1009.
- 92.-** Yamato H, Sun JP, Churg A, Wright JL. Guinea pig pulmonary hypertension caused by cigarette smoke cannot be explained by capillary bed destruction. *J Appl Physiol.* 1997; 82(5): 1644-1653.
- 93.-** Wright JL, Tai H, Dai J, Churg A. Cigarette smoke induces rapid changes in gene expression in pulmonary arteries. *Lab Invest.* 2002; 82(10):1391-1398.

- 94.-** Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung*. 1992; 170(2): 109-124
- 95.-** Peinado VI, Santos S, Ramírez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study. *Eur Respir J*. 2002; 20(2):332-338.
- 96.-** Ashutosh K, Mead G, Dunsky M. Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127(4): 399-404
- 97.-** Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 15;172(2):189-94.
- 98.-** Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hipertensión. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12):5-12
- 99.-** Heisig N. Untersuchungen über des microvaskuläre system bei degenerativen gefässerkrankungen. *Arch Kreisluf*. 1965; 47: 95-137.
- 100.-** Lombard W P. The blood pressure in the arterioles, capillaries and small veins of the human skin. *Amer J Physiol*. 1912; 29: 335-362.
- 101.-** Illig L. Die Entwicklung der lebendbeobachtung der mikrocirculation. *Bibl. Anat*. 1961; 1: 6-20.
- 102.-** Davis E, Landau J. *Clinical capillary microscopy*. Springfield: Thomas Ed; 1966.
- 103.-** Cony M, Klene-Boudard C, Fontan I et al. Etude des aspects capillaroscopiques péri-unguéaux chez l'enfant normal. *Arch Fr Pediatr*. 1992; 49: 171-174.
- 104.-** Maricq H R. Widefield capillary microscopy. *Arthritis and Rheumatism*. 1981; 24: 1159-1164.

- 105.-** Andrade LEC, Gabriel JrA, Assar RL. Panoramic nailfold capillaroscopy. A new reading method and normal range. *Seminars Arthritis Rheum.* 1990; 20:31
- 106.-** Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Practice . Research Clinical Rheumatology.*2008; 22(6):1093-1108
- 107.-** Sander O, Sunderkötter C, Kötter I, Wagner I, Becker M, Herrgott I, Schwarting A, Ostendorf B, Iking-Konert C, Genth E. Kapillarmikroskopie. *Z Rheumatol.* 2010; 69:253-262
- 108.-** Restrepo JP, Gutierrez M, De Angellis R, Grassi W. El papel de la capilaroscopia del lecho ungueal en reumatología. *Revista Colombiana de Reumatología* 2008; 15(3):187-195
- 109.-** Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Practice . Clinical Rheumatology* 2008; 19:437-452
- 110.-** Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C. Capillaroscopy and rheumatic diseases: state of the art. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2006; 65:290-296
- 111.-** Maricq H R y Leroy E C. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis and Rheumatism.* 1973; 16: 619-628.
- 112.-** Marquet Palomer R y Vilardell Tarres M. Capilaroscopia. *Med Clin.* 1986; 86: 380-382.
- 113.-** Maricq H R, Spencer-Green G y Leroy E C. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med.* 1976; 61: 862-870.
- 114.-** Szabo N, Csiki Z, Szanto A, Danko K, Szodoray P, Zeher M. Functional and morphological evaluation of hand microcirculation with nailfold capillaroscopy and laser Doppler imaging in Raynaud's and Sjögren's syndrome and poly/dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37(1): 23-29.
- 115.-** Grassi W. De Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. *Clinical Rheumatology.* 2007; 26:2009-2016

- 116.-** Cortes S, Cutolo M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta reumatológica portuguesa*. 2007; 32: 29-36
- 117.-** Gallucci F, Russo R, Buono R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. 2008; 53(2):149-157
- 118.-** Intaglietta M y Tompkins W R. On-line measurement of microvascular dimensions by television microscopy. *J Appl Physiol*. 1972; 32 (4): 546-551.
- 119.-** Fagrell B, Fronek A y Intaglietta M. A microscope-television system for studying flow velocity in human skin capillaries? *Am J Physiol*. 1977; 233(2): 318-321.
- 120.-** Bollinger A, Frey J, Jager K et al. Patterns of diffusion through skin capillaries in patients with long-term diabetes. *N Engl J Med*. 1982; 307: 1305-1310.
- 121.-** Lubatti C, Ingegnoli F, Gualtierotti R, Boracchi P, Zahalkova L, Zeni S, et al. Nailfold capillaroscopic report: qualitative and quantitative methods. *Reumatismo*. 2008; 60(4):249-53
- 122.-** Boss Ch, Schneuwly P, Mahler F. Evaluation and clinical application of the flying spot method in clinical nailfold capillary TV-microscopy. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1987; 6: 15-23.
- 123.-** Todoli JA. Manual de capilaroscopia periungueal. 2ª ed. Madrid: Adalia farma; 2009
- 124.-** Vayssairat M y Housset E. Place de la capillaroscopie dans les acrosyndromes. *Rev Prat*. 1980; 30: 1943-1953.
- 125.-** Landau J y Davis E. The small blood-vessels of the conjunctiva and nailbed in diabetes mellitus. *Lancet*. 1960; 11: 731-734.
- 126.-** Knobel H, Vilardell M, Marquet R et al. La capilaroscopia del lecho ungueal en el fenómeno de Raynaud y en la esclerodermia. *Med Clin*. 1987; 89: 533-536.
- 127.-** Arpaia G, Cimminiello C, Milani M et al. A new capillaroscopic assessment of microvascular damage us Maricq classification in patients with isolated Reynaud phenomenon. *Inter Angio*. 1989; 8: 129-133.

- 128.-** Franco A, Carpentier P. Capilaroscopia periungueal. Madrid: Abbott Laboratories;1981.
- 129.-** Nagy Y, Czirjak. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2004; 18: 62-68
- 130.-** Moneta G, Wollenweider U, Dubler B et al. Diagnostic value of capillaroscopy with and without fluorescent dyes to detect early connective tissue disease. VASA. 1986; 15: 143-149.
- 131.-** Silver R M y Maricq H R. Childhood dermatomyositis: serial microvascular studies. Pediatrics. 1989; 83: 278-283.
- 132.-** Terry E N, Messina E J, Schwartz M S et al. Manifestation of diabetic microangiopathy in nailfold capillaries. Diabetes. 1967; 16: 595-597.
- 133.-** Pazos –Moura CC, Moura EG, Bouskela E, Torres-Filho IP, Breitenbach MM. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: morphological abnormalities and relationship with microangiopathy. Braz J Med Biol Res. 1987; 20(6): 777-780
- 134.-** Halfoun VL, Pires ML, Fernandes TJ, Victor F, Rodrigues KK, Tavares R. Videocapillaroscopy and diabetes mellitus: area of transverse segment in nailfold capillar loops reflects vascular reactivity. Diabetes Res Clin Pract. 2003; 61(3):155-160
- 135.-** Lagrue G, Hamon P, Maurel A et al. Angioscopies conjonctivales et péri-unguéales dans les diabètes non insulino-dépendants. Valeur Informationnelles des anomalies observées. J Mal Vasc. 1988; 13: 101-105.
- 136.-** Gin H, Sarrat Ph, Dumas B et al. Etude comparée de la micro-angiopathie diabétique aux niveaux rétinien et unguéal par rétinographie et capillaroscopie chez le diabétique insulino-dépendant. Sem Hôp Paris 1985; 61: 2399-2402.
- 137.-** Mouthon J M, Bosquet F, Grimaldi A et al. Microangiopathie diabétique. Place de la capillaroscopie. Presse Méd. 1989; 18: 1647-1650.
- 138.-** Merlen J F y Loget J. Moyen d'exploration du lit vasculaire terminal. Vie Med. 1969; 40: 5157-5160.

- 139.-** Kaminska-Winciorek G, Deja G, Polańska J, Jarosz-Chobot P. Diabetic microangiopathy in capillaroscopic examination of juveniles with diabetes type 1. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2012; 66(0): 51-59.
- 140.-** Bernard P, Laroumagne G, Venot J et al. La capillaroscopie péri-unguéale dans le diabète. Définition de stades de gravité et concordance avec l'angiofluorographic rétinienne. *Ann Med Intern.* 1986; 137: 293.
- 141.-** De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ, Jonk AM, Houben AJ, Stehouwer CD, et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation.* 2012; 19(1): 5-18
- 142.-.** Strain WD, Adingupu DD, Shore AC. Microcirculation on a large scale: techniques, tactics and relevance of studying the microcirculation in larger population samples. *Microcirculation.* 2012; 19(1)
- 143.-** Fagrell B, Hermansson I L, Karlander S G et al. Vital capillary microscopy for assessment of skin viability and microangiopathy in patients with diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* 1984; 687: 25-28.
- 144.-** Czenichow S, Greenfield J, Galan P, Bastard J, Charnaux N, Samaras K, et al. . Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals. *Hypertension.* 2010; 28(2): 325-332
- 145.-** Irving R, Walker B, Noon J, Watt G, Webb D, Shore A. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovasc Res.* 2002; 53(1):271-276
- 146.-** De Jongh R, Ijzerman R, Serne E, Voorcouw J, Yudkin J, de Waal-Delemarre van H, et al. Visceral and truncal subcutaneous adipose tissue are associated with impaired capillary recruitment in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12): 5100-5106
- 147.-** Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M, Armadans L, Lima J, Cuenca R, et al. Study of the capillary microscopy changes in scleroderma and their association with organ disease, clinical manifestations and disease progression. *Med Clin.* 1991; 97(15):561-564.

- 148.-** Schmidt KU, Mensing H. Are nailfold capillary changes indicators of organ involvement in progressive systemic sclerosis?. *Dermatologica*. 1988;176:18-21
- 149.-** Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004 ;31(2):286-94
- 150.-** Ohtsuka T, Hasegawa A, Nakano A, Yamakage A, Yamaguchi M, Miyachi Y. Nailfold capillary abnormality and pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Int J Dermatol*. 1997; 36(2):116-22
- 151.-** Pucinelli ML, Atra E, Sato EI, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: correlations with involvement of lung and esophagus. *Rev bras Rheumatol*. 1995; 35:136-142
- 152.-** Groen H, Wichers G, ter Borg EJ, van der Mark TW, Wouda AA, Kallenberg CG. Pulmonary diffusing capacity disturbances are related to nailfold capillary changes in patients with Raynaud's phenomenon with and without an underlying connective tissue disease. *Am J Med*. 1990;89(1):34-41
- 153.-** The Genovese Group for the Study of Systemic Sclerosis. Clinical evaluation of systemic sclerosis: a comprehensive panel of diagnostic tests to assess skin, microvascular and visceral involvement. *Ann Ital Med Int*. 1999; 14: 79-85
- 154.-** 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. *Joint Bone Spine*. 2010; 77(6):570-574.
- 155.-** Greidinger EL, Gaine SP, Wise RA, Boling C, Housten-Harris T, Wigley FM. Primary pulmonary hypertension is not associated with scleroderma-like changes in nailfold capillaries. *Chest*. 2001;120(3):796-800
- 156.-** Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Postmus PE, Smulders YM, Serné EH. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(2):191-195.

- 157.-** Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(10):1566-1569.
- 158.-** Ong YY, Nikoloutsopoulos T, Bond CP, Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. Decreased nailfold capillary density in limited scleroderma with pulmonary hipertensión. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1998; 16(2-3):81-86
- 159.-** Wolff B, Lodziewski S, Bollmann T, Opitz CF, Ewert R. Impaired peripheral endothelial function in severe idiopathic pulmonary hypertension correlates with the pulmonary vascular response to inhaled iloprost. *Am Heart J*. 2007 ;153(6):1088
- 160.-** Houben AJ, Beljaars JH, Hofstra L, Kroon AA, De Leeuw PW. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis. *Microcirculation*. 2003;10(6):471-8.
- 161.-** Scardina GA. The effect of cigar smoking on the lingual microcirculation. *Odontology*. 2005; 93: 41-45
- 162.-** Scardina GA, Messina P. Study of the microcirculation of oral mucosa in healthy subjects. *Ital J Anat Embryol*. 2003;108:39-48
- 163.-** Baab DA, Oberg PA. The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans. *J Clin Periodontol*. 1987;14: 418-424
- 164.-** Lova RM, Miniati B, Macchi C, Gulisano M, Gheri G, Catini C, et al. Morphologic changes in the microcirculation induced by chronic smoking habit: a videocapillaroscopic study on the human labial mucosa. *Am Heart J*. 2002; 143(4):658
- 165.-** Scardina GA, Carini F, Leone A, ValenzaV, Fucá G, Messina P. Periodontal panoramic capillaroscopy: A new diagnostic method. *Dent Med Probl*. 2004; 42:45-51
- 166.-** Maurel A, Apoyo M, Beuzard Y. Effects of smoking on blood rheology. *J Mal Vasc*. 1997; 22:239-243

- 167.-** Nazzaro P, Schirosi G, Clemente R, Battista L, Serio G, Boniello E, et al. Severe obstructive sleep apnoea exacerbates the microvascular impairment in very mild hypertensives. *Eur J Clin Invest.* 2008; 38(10):766-773
- 168.-** Imadojemu VA, Gleeson K, Gray KS, Sinoway LI, Leuenberger UA. Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ;165(1):61-66
- 169.-** Zou D, Grote L, Eder DN, Peker Y, Hedner J. Obstructive apneic events induce alpha-receptor mediated digital vasoconstriction. *Sleep.* 2004; 27(3):485-489
- 170.-** Ciuffetti G, Schillaci G, Innocente S, Lombardini R, Pasqualini L, Notaristefano S, Mannarino E. Capillary rarefaction and abnormal cardiovascular reactivity in hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21(12):2297-2303.
- 171.-** Anand A, Remsburg-Sailor S, Launois SH, Weiss JW. Peripheral vascular resistance increases after termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol.* 2001; 91(5):2359-2365.
- 172.-** Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* 2007; 131(5):1379-1386.
- 173.-** Eliason G, Abdel-Halim SM, Piehl-Aulin K, Kadi F. Alterations in the muscle-to-capillary interface in patients with different degrees of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2010; 11:97-103.
- 174.-** Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Rheumatol.* 2005; 19(3): 437-452
- 175.-** Martínez Sánchez F G, Collantes Estevez E y Sánchez Guijo P: Capillaroscopie péri-unguéale. Une nouvelle méthode simple et peu onéreuse. *Rev Rhum Mal Ostéoartic.* 1992; 59: 294.
- 176.-** Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C. Nailfold videocapillaroscopy assesment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000, 27: 155-160

- 177.-** Cutolo M, Sulli A, Secchi ME. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21: 1093-1108
- 178.-** 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):2174-2182
- 179.-** Lambova SN, Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatol Int.* 2009; 29(11):1263-1271
- 180.-** Selva-O`Callaghan A, Fomnollosa-Pla, Trallero-Araguás E. Nailfold capillary microscopy in adults with inflammatory myopathy. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39:398-404
- 181.-** Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38(9):826-830.
- 182.-** Bongard O, Bounameaux H, Miescher PA, De Moerloose P. Association of anticardiolipin antibodies and abnormal nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1995 Apr;4(2):142-4
- 183.-** [Furtado RN](#), [Pucinelli ML](#), [Cristo VV](#), [Andrade LE](#), [Sato EI](#). Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus.* 2002;11(1):35-41.
- 184.-** Ohtsuka T. Nailfold capillary abnormalities in patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1997; 136(1):94-96
- 185.-** Candela M, Cherubini G, Pansoni A. Nailfold capillary microscopy in primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1994;14:200

- 186.-** Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Nailfold videocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2000; 27: 1574-1576.
- 187.-** Vayssairat M, Abuaf N, Deschamps A, Baudot N, Gaitz JP, Chakkour K, Nussaume O. Nailfold capillary microscopy in patients with anticardiolipin antibodies: a case-control study. *Dermatology.* 1997;194(1):36-40.
- 188.-** [Vaz JL](#), [Dancour MA](#), [Bottino DA](#), [Bouskela E](#). Nailfold videocapillaroscopy in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43(8):1025-1027.
- 189.-** Altomonte L, Zoli A, Galossi A, Mirone L, Tulli A, Martone FR, et al. Microvascular capillaroscopic abnormalities in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1995 ;13(1):83-86
- 190.-** [Zaric D](#), [Worm AM](#), [Stahl D](#), [Clemmensen OJ](#). Capillary microscopy of the nailfold in psoriatic and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1981;10(3):249-252.
- 191.-** Bhushan M, Moore T, Herrick AL, Griffiths CE. Nailfold video capillaroscopy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000; 142(6):1171-1176
- 192.-** Grassi W, Core P, Carlino G, Cervini C. Nailfold capillary permeability in psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1992; 21(5):226-230
- 193.-** Sallì L, Raimondi F, Pappalardo A. Periungual capillaroscopy in psoriatic arthritis. *Clin Ter.* 1999; 150(6):409-412.
- 194.-** Rossi D, Mansouri M, Baldovino S, Gennaro M, Naretto C, Alpa M, et al. Nail fold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(9):2245-2249
- 195.-** Gasser P, Bühler FR. Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy. *J Hypertens.* 1992; 10(1):83-6
- 196.-** Capasso F, Caruso G, Muschera R, D`Avino M, Rizzo M, Uomo G, et al. Nailfold videocapillaroscopy in patients with arterial hipertensión and renal microvascular impairment. Sixteenth European Meeting on Hypertension. Madrid, June 12-15, 2006.

- 197.-** Schiavon F, Maffei P, Martini C, De Carlo E, Fais C, Todesco S, Sicolo N. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(9):3151-3155
- 198.-** Pazos-Moura CC, Moura EG, Breitenbach MM, Bouskela E. Nailfold capillaroscopy in hypothyroidism and hyperthyroidism: blood flow velocity during rest and postocclusive reactive hyperemia. *Angiology.* 1998; 49(6):471-6
- 199.-** Pasqui AL, Puccetti L, Di Renzo M, Bruni F, Camarri A, Palazzuoli A, et al. Structural and functional abnormality of systemic microvessels in cardiac syndrome X. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005; 15(1):56-64.
- 200.-** [Antonios TF](#), [Kaski JC](#), [Hasan KM](#), [Brown SJ](#), [Singer DR](#). Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. *Eur Heart J.* 2001; 22(13):1144-8.
- 201.-** Rosen L, Ostergren J, Fagrell B et al. Skin capillary blood cell velocity in precipalmsia. The effect of plasma expansion. *Int J Microcirc: Clin Exp.* 1989; 8: 237-244.
- 202.-** Bongard O y Fagrell B. Discrepancies between total and nutritional skin microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD). *VASA.* 1990; 19: 105-110.
- 203.-** Ranft J, Heidrich H y Cammersen T. Mesures transcutanées de la pression partielle d'oxygène (Tc PO<sub>2</sub>) et paramètres capillaroscopiques sans naftidrofuryl dans les artériopathies oblitérantes de stade II-IV de Fontaine. *J Mal Vasc.* 1987; 12: 78-81.
- 204.-** Fonollosa V, Simeón CP, Castells L, Garcia F, Castro A, Solans R, et al. Morphologic capillary changes and manifestations of connective tissue diseases in patients with primary biliary cirrhosis. *Lupus.* 2001;10(9):628-31
- 205.-** [Marasini B](#), [Pipia C](#), [DeValle G](#), [Crosignani A](#), [Petroni L](#), [Cugno M](#), [Zeni S](#), [Bruno S](#), [Bassani C](#). Vascular impairment in patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1995; 15(2):7
- 206.-** American Thoracic Society. Lung function testing: selection of referente values and interpretive strategies. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144:1202-1218.

- 207.-** Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, Klarich KW. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(1):24-29.
- 208.-** Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16:75-91.
- 209.-** Wildt M, Wuttge DM, Hesselstrand R, Scheja A. Assessment of capillary density in systemic sclerosis with three different capillaroscopic methods. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1): 50-54.
- 210.-** Ingegnoli F, Gualtierotti R, Lubatti C. Feasibility of different capillaroscopic measures for identifying nailfold microvascular alterations. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38: 289-295.
- 211.-** Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(4):407-409.
- 212.-** 4.- Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir MA, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol.* 2003;139(8):1027-1030.
- 213.-** Wildt M, Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Capillary density in patients with systemic sclerosis, as determined by microscopy counts and compared with computer-based analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(2):219-222.
- 214.-** 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):841-848.
- 215.-** Bukhari M, Hollis S, Moore T, Jayson MIV, Herrick AL. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatology* 2000; 39:506-512.

- 216.-** Houtmn P, Kallenberg CG, , Fiedler V, Wouda A. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud`sphenomenon. *J Rheumatol* . 1986;13:556-563
- 217.-** Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995;107(5):1193-1198.
- 218.-** Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, Rosengard BR, Blumenthal NP, Bavaria JE. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest*. 2001; 120:873-880
- 219.-** Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation*. 1998;66(7):951-956.
- 220.-** Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:359–365.
- 221.-** CurriePJ, SewardJB, Chan K-L, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler estimation of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750–756.
- 222.-.** Skjaerpe T, Hatle L. Noninvasive estimation of systolic pressure in the right ventricle in patients with tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 1986; 7:704–710.
- 223.-** Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657–662.
- 224.-** Laaban J-P, Diebold B, Zelinski R, Lafay M, Raffaul H, Rochemayre J. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989;96:1258–1262.

- 225.-** Bach DS, Curtis JL, Christensen PJ, Iannettoni MD, Whyte RI, Kazerooni EA, et al. Preoperative echocardiographic evaluation of patients referred for lung volume reduction surgery. *Chest* 1998;114:972–980.
- 226.-** Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease: a European multicentre study. *Eur Heart J* 1991;12:103–111.
- 227.-** Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasierski T, Miskiewicz Z, Zielinski J. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1989;2:856–860.
- 228.-** Homma A, Anzueto A, Peters JI, Susanto I, Sako E, Zabalgoitia M, Bryan CL, Levine SM. Pulmonary artery systolic pressures estimated by echocardiogram vs. cardiac catheterization in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:833–839.
- 229.-** Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton M, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease *Am J Respir Crit Care Med.*2003; 167:735–740, 2003
- 230.-** Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease: a European multicentre study. *Eur Heart J.* 1991;12:103-111
- 231.-** Bach DS, Curtis JL, Christensen PJ, Iannettoni MD, Whyte RI, Kazerooni EA, et al. Preoperative echocardiographic evaluation of patients referred for lung volume reduction surgery. *Chest.* 1998;114(4):972-80
- 232.-** Laaban JP, Diebold B, Zielinski R, Lafay M, Raffoul H, Rochemaure J. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Chest.* 1989 ;96(6):1258-1262.
- 233.-** [Hoerth C](#), [Kundi M](#), [Katzenschlager R](#), [Hirschl M](#). Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers. *Vasa.* 2012;41(1):19-26.

- 234.-** Piette JC, Mouthon JM, Herson S, Coscas J, Chapelon C, Congy F, et al. Nailfold capillaroscopy. Comparison of 100 subjects over 65 years of age and of 100 young adults. *J Mal Vasc.* 1990;15(4):410-412.
- 235.-** Carpentier P, Franco A. *La capillaroscopie periungueale.* Paris: Deltacom; 1981.
- 236.-** Ryan TJ. The microcirculation of the skin in old age. *Geront Clin.* 1966;8:327-337
- 237.-** Shore AC. Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(6):501-51.
- 238.-** Aellen J, Dabiri A, Heim A, Liaudet L, Burnier M, Ruiz J, Feihl F, Waeber B. Preserved capillary density of dorsal finger skin in treated hypertensive patients with or without type 2 diabetes. *Microcirculation* 2012; 19(6): 554-562
- 239.-** Tibiriçá E, Rodrigues E, Cobas RA, Gomes MB. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment. *Microvasc Res.* 2007;73(2):107-112
- 240.-** Meyer MF, Pfohl M, Schatz H. Assessment of diabetic alterations of microcirculation by means of capillaroscopy and laser-Doppler anemometry. *Med Klin.* 2001;96(2):71-77.
- 241.-** Lambova SN, Müller-Ladner U. The specificity of capillaroscopic pattern in connective autoimmune diseases. A comparison with microvascular changes in diseases of social importance: arterial hypertension and diabetes mellitus. *Mod Rheumatol.* 2009;19(6):600-605
- 242.-** Meyer MF, Lieps D, Schatz H, Pfohl M. Impaired flow-mediated vasodilation in type 2 diabetes: lack of relation to microvascular dysfunction. *Microvasc Res.* 2008 May;76(1):61-65.
- 243.-** Kuryliszyn-Moskal A, Ciołkiewicz M, Dubicki A. Morphological alterations in nailfold capillaroscopy and the clinical picture of vascular involvement in autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus and type 1 diabetes. *Ann Acad Med Stetin.* 2010;56(1):73-79.

- 244.-** Kuryliszyn-Moskal A, Dubicki A, Zarzycki W, Zonnenberg A, Górska M. Microvascular abnormalities in capillaroscopy correlate with higher serum IL-18 and sE-selectin levels in patients with type 1 diabetes complicated by microangiopathy. *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;49(1):104-110.
- 245.-** Kuryliszyn-Moskal A, Zarzycki W, Dubicki A, Zonenberg A, Górska M. A study on microvascular abnormalities in capillaroscopy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Dows Klin.* 2006;6:98-103.
- 246.-** Bollinger A, Fagrell B. *Clinical capillaroscopy- a guide to its use in clinical research and practice.* Toronto: Hogrefe Huber Publishers; 1990.
- 247.-** Chang CH, Tsai RK, Wu WC, Kuo SL, Yu HS. Use of dynamic capillaroscopy for studying cutaneous microcirculation in patients with diabetes mellitus. *Microvascular Research.* 1997;53: 121-127
- 248.-** Groen H, ter Borg EJ, Postma DS, Wouda AA, van der Mark TW, Kallenberg CG. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns. *Am J Med.* 1992;93(6):619-627
- 249.-** Grassi W, Core P, Carlino G, Blasetti P, Cervini M. Labial capillary microscopy in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(8):564-569
- 250.-** Grassi W, Core P, Carlino G, Cervini M. La capillaroscopia della mucosa orale nella sclerosi sistemica. *Il Reumatologo.* 1991; 2: 71-73
- 251.-** Bergström J, Persson L, Preber H. Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. *Scand J Dent Res.* 1988;96(1):34-39.
- 252.-** Jobin J, Maltais F, Doyon JF, LeBlanc P, Simard PM, Simard AA, Simard C. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil.* 1998;18(6):432-437
- 253.-** Jatta K, Eliason G, Portela-Gomes GM, Grimelius L, Caro O, Nilholm L, et al. Overexpression of von Hippel-Lindau protein in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pathol.* 2009;62(1):70-76

- 254.-** Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):158-164
- 255.-** Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1981;36(10):752-758.
- 256.-** Bishop JM, Cross KW. Physiological variables and mortality in patients with various categories of chronic respiratory disease. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1984;20(6):495-500
- 257.-** [Simonneau G](#), [Galiè N](#), [Rubin LJ](#), [Langleben D](#), [Seeger W](#), [Domenighetti G](#), et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):5-12
- 258.-** Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J.* 2007; 30(5):914-921
- 259.-** Acosta Colmán MI, Avila Pedretti G, Acosta ME, Simeón Aznar CP, Fonollosa Plá V, Villardel Torrès M. Can we predict the severity of pulmonary hypertension in patients with scleroderma *Reumatol Clin.* 2012;8(5):259-262
- 260.-** Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(2):189-194.
- 261.-** [Alkotob ML](#), [Soltani P](#), [Sheatt MA](#), [Katsetos MC](#), [Rothfield N](#), [Hager WD](#), et al. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest.* 2006 ;130(1):176-81.

