



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



## Trabajo de Fin de Grado

Estudio comparativo y valoración de la utilidad diagnóstica de la capilaroscopia periungueal única frente a la secuencial

*Comparative research and evaluation of the diagnostic value of single versus sequential nailfold capillaroscopy*

Autora

Marta Sanjuán Fernández

Director

Dr. Luis Sáez Comet

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

Curso 2016-2017

## ÍNDICE

	<i>Página</i>
<b>1. ABREVIATURAS</b>	3
<b>2. RESUMEN</b>	3
<b>3. ABSTRACT</b>	4
<b>4. PALABRAS CLAVE</b>	5
<b>5. INTRODUCCIÓN</b>	6
<b>6. LA CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL</b>	8
6.1. Técnica capilaroscópica	8
6.2. Semiología capilaroscópica	9
6.2.1. Morfología capilar	9
6.2.2. Densidad capilar	10
6.2.3. Plexo venoso subpapilar	10
<b>7. APLICACIONES DE LA CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL</b>	11
7.1. Orientación etiológica del fenómeno de Raynaud	11
7.2. Diagnóstico precoz de la esclerosis sistémica	14
<b>8. OBJETIVOS</b>	17
<b>9. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	18
9.1. Pacientes	18
9.2. Técnica capilaroscópica	18
9.3. Análisis estadístico	19
9.4. Normas éticas	20
<b>10. RESULTADOS</b>	21
10.1. Características clínicas de la muestra	21
10.2. Hallazgos capilaroscópicos	23
10.3. Perfil inmunológico	26
10.4. Evolución de las alteraciones capilaroscópicas	27
10.5. Concordancia entre las capilaroscopias secuenciales	29
10.6. Validez y seguridad de la capilaroscopia como prueba diagnóstica	29
<b>11. DISCUSIÓN</b>	31
<b>12. CONCLUSIONES</b>	34
<b>13. BIBLIOGRAFÍA</b>	35
<b>14. ANEXOS</b>	37

## 1. ABREVIATURAS

ACA	Anticuerpos anticentrómero
aFL	Anticuerpos antifosfolípido
ANA	Anticuerpos antinucleares
CPU	Capilaroscopia periungueal
E	Especificidad
EAIS	Enfermedad autoinmune sistémica
EMTC	Enfermedad mixta del tejido conectivo
ESP	Esclerosis sistémica progresiva
FR	Fenómeno de Raynaud
LES	Lupus eritematoso sistémico
RV+	Razón de verosimilitud positiva
RV-	Razón de verosimilitud negativa
S	Sensibilidad
SS	Síndrome de Sjögren
UEAS	Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VSG	Velocidad de sedimentación globular

## 2. RESUMEN

**Introducción:** la capilaroscopia periungueal (CPU) es una prueba sencilla y económica de gran utilidad para el estudio del fenómeno de Raynaud (FR) y el diagnóstico precoz de la esclerosis sistémica progresiva (ESP).

**Objetivos:** comparar los resultados obtenidos en CPU realizadas de manera aislada y secuencial y analizar la utilidad de esta prueba diagnóstica en la monitorización de la evolución de la ESP, estudiando los cambios que se producen en el patrón esclerodermia a lo largo del tiempo.

**Material y métodos:** estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 1.071 pacientes a los que se les realizaron un total de 1.322 CPU en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre 2008 y 2017. Se redactó un informe capilaroscópico con los hallazgos y se asignó un patrón capilaroscópico a cada exploración realizada (inespecífico, conectivopatía o esclerodermia).

**Resultados:** de los 1.071 pacientes, 209 eran hombres (19,5%) y 862 mujeres (80,5%), con una media de edad de  $48,35 \pm 16,53$  años (rango 13-88 años). Hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) entre la proporción de anomalías capilaroscópicas observadas en las CPU secuenciales y las únicas (52,6% frente a 28,4% presentaron megacapilares, 26,0% frente a 14,7% pérdida capilar, 50,4% frente a 49,6% zonas avasculares y 59,7% frente a 41,9% hemorragias). Se observó patrón esclerodermia en el 35,9% de las CPU secuenciales y patrón inespecífico/conectivopatía en el 85,6% de las únicas, con significación estadística ( $p=0,001$ ). Se produjo un empeoramiento significativamente mayor en las CPU secuenciales con patrón esclerodermia (76,9%) que en las que presentaron otro patrón (23,1%) ( $p<0,001$ ). La concordancia entre la 1<sup>a</sup> y la 2<sup>a</sup> CPU secuenciales fue moderada (índice kappa 0,484) y muy buena entre la 2<sup>a</sup> y la 3<sup>a</sup> (índice kappa 0,832). El valor predictivo negativo (VPN) es el principal indicador de validez y seguridad de la CPU como prueba diagnóstica (98% en las CPU únicas y 80% en la tercera secuencial, siendo éste el mínimo valor alcanzado).

**Discusión:** pese a las limitaciones de este estudio, los resultados obtenidos concuerdan con la bibliografía analizada. Ante una primera CPU normal, su alto VPN hace que no sea necesario repetir la prueba, pero si se detectan anomalías, se recomienda realizar hasta un máximo de tres CPU sucesivas con periodicidad bienal para descartar FR secundarios de larga evolución y para monitorizar la progresión de la ESP y detectar precozmente una posible afectación de mayor alcance.

**Conclusiones:** el patrón esclerodermia es el predominante en las CPU secuenciales (35,8%). En un 29,1% de los casos, el diagnóstico capilaroscópico se mantiene estable a lo largo del tiempo. Aunque no se cumple la progresión completa para el patrón esclerodermia descrita por Cutolo (de patrón precoz a activo y de éste a tardío), sí se observan progresiones parciales. La concordancia entre CPU secuenciales es buena y la CPU se constata como una prueba diagnóstica muy rentable para el estudio del FR y el diagnóstico de la ESP.

### 3. ABSTRACT

**Introduction:** nailfold capillaroscopy (NC) is a simple, low-cost and very useful test for the investigation of the Raynaud's phenomenon (RP) and the early diagnosis of systemic sclerosis (SSc).

**Objectives:** to compare the outcomes of single and sequential NC and to analyze the value of this diagnostic technique, studying the changes occurred in the scleroderma pattern over time.

**Methods:** observational, descriptive and retrospective study in which 1,322 NC were performed to 1,071 patients between 2008 and 2017. A report with the abnormalities found was written, and a capillaroscopic pattern was assigned to every examination (unspecific, connective tissue disease or scleroderma).

**Results:** 209 (19.5%) out of the 1,071 patients included in this study were men, and 862 (80.5%) women, with an average age of  $48.35 \pm 16.53$  years (range 13-88 years). Statistically significant differences ( $p<0.001$ ) were found between the number of capillaroscopic abnormalities observed in sequential and single NC (52.6% versus 28.4% presented mega-capillaries, 26.0% versus 14.7% capillary loss, 50.4% versus 49.6% avascular areas and 59.7% versus 41.9% hemorrhages). The scleroderma pattern was observed in 35.8% of the sequential NC, and the unspecific/connective tissue disease pattern in 85.6% of the single NC, with statistical significance ( $p = 0.001$ ). This study showed a significantly further worsening in sequential NC with scleroderma pattern (76.9%) than in NC with a different pattern (23.1%) ( $p<0.001$ ). The agreement between 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> sequential NC was moderate (kappa coefficient 0.484) while the agreement between the 2<sup>nd</sup> and the 3<sup>rd</sup> was almost perfect (kappa coefficient 0.832). The negative predictive value (NPV) was the most important validity and reliability index of the NC as a diagnostic test (98% in single NC and 80% in the third sequential NC as its minimum reached value).

**Discussion:** despite the limitations of this study, the results obtained agree with the analyzed bibliography. If the first NC performed is normal, its high NPV makes unnecessary to repeat the test, but if abnormalities are detected it is recommended to perform up to a maximum number of three NC, in order to rule out a secondary, long-term RP and to monitor the SSc progression and detect early further damage.

**Conclusion:** the scleroderma pattern predominates in sequential NC (35.8%). The capillaroscopic pattern remains stable in 29.1% of the cases. Even though the complete Cutolo's progression is not observed, partial progressions are actually found. There is substantial agreement between sequential NC and it is considered a very cost-effective test to study RP and diagnose SSc.

#### 4. PALABRAS CLAVE

Enfermedad autoinmune sistémica, capilaroscopia periungueal, fenómeno de Raynaud, esclerosis sistémica, patrón capilaroscópico, evolución, validez, seguridad.

## 5. INTRODUCCIÓN

La capacidad de distinguir los tejidos propios de los ajenos es la característica fundamental del sistema inmunitario. En condiciones normales, los antígenos propios son reconocidos como tales, por lo que el sistema no activa una respuesta inmunitaria contra ellos (se toleran a sí mismos). Por el contrario, la autoinmunidad supone el fracaso de los mecanismos naturales de tolerancia inmunitaria, derivándose de ello diversas enfermedades autoinmunes en las que un fallo en el reconocimiento de los antígenos propios (autoantígenos) da lugar a la formación de autoanticuerpos con la consiguiente reacción inmunitaria de ataque a los tejidos del propio organismo. Para clasificar a una enfermedad como autoinmune debe cumplir alguno de los criterios de la tabla 1.

**Tabla 1. Criterios de enfermedad autoinmune**

Presencia de autoanticuerpos reactivos en suero.
Presencia de autoanticuerpos fijados en las células o tejidos diana.
Demostración experimental del efecto patogénico de los autoanticuerpos.
Presencia de infiltrados inflamatorios en las zonas de lesión.
Demostración experimental de la especificidad de los linfocitos por dicho antígeno.
Existencia de modelos experimentales de la enfermedad en estudio.

Las enfermedades autoinmunes pueden ser órgano-específicas o no órgano-específicas (sistémicas)<sup>1</sup>. En la figura 1 se muestran algunos ejemplos.



Fig. 1. Clasificación de las enfermedades autoinmunes

El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas se lleva a cabo mediante la combinación de diversas herramientas diagnósticas basadas en datos clínicos, analíticos e

histológicos. También son útiles las pruebas de imagen y algunas pruebas funcionales (respiratorias, manometría esofágica, etc.) que ayudan a conocer el grado de extensión de la enfermedad y el estado de los órganos que pueden verse afectados.

El presente trabajo se centra en las enfermedades autoinmunes sistémicas y, en concreto, en las aplicaciones de la capilaroscopia periungueal (CPU) como técnica complementaria de utilidad en el diagnóstico de algunas de estas enfermedades. La combinación de la CPU con los hallazgos clínicos y los marcadores biológicos (especialmente la determinación de autoanticuerpos) aumenta su valor y especificidad en el proceso de diagnóstico y en el pronóstico, por lo que esta técnica debe de formar parte de la valoración inicial de los pacientes con fenómeno de Raynaud (FR) y sospecha clínica o analítica de enfermedad autoinmune sistémica (EAIS).

## 6. LA CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL

### 6.1. TÉCNICA CAPILAROSCÓPICA

La CPU es una técnica diagnóstica que permite visualizar los capilares del pliegue ungueal proximal de los dedos de las manos, con el fin de estudiar su forma, cantidad y organización. Se trata de una técnica instrumental sencilla, económica y no invasiva, que en los últimos años se ha convertido en un recurso muy útil para el estudio de enfermedades con afectación microangiopática y FR, y especialmente para el diagnóstico precoz de la esclerosis sistémica (ESP).

El dermatoscopio manual o microscopio de epiluminiscencia es el más utilizado en la práctica clínica habitual. El progreso de la tecnología en el campo de las fibras ópticas y de la informática ha permitido el desarrollo de la videocapilaroscopia, técnica que emplea un microscopio estereoscópico y permite el examen dinámico del flujo sanguíneo.

El primer requisito para la interpretación correcta de una CPU es que las uñas de los dedos de las manos estén en buenas condiciones: limpias, sin esmalte de uñas y sin perionixis u otra patología que pueda alterar su estructura. Así mismo, se debe recomendar al paciente que no se realice la manicura al menos quince días antes del procedimiento, pues el microtraumatismo que supone recortar o recoger la cutícula puede producir pequeñas hemorragias y distorsionar la arquitectura periungueal.

La posición adecuada para realizar la CPU es con el paciente sentado, con su brazo extendido y la mano colocada a la altura del corazón<sup>2</sup>. Para una mejor observación de los capilares se aplica una pequeña cantidad de aceite de inmersión en el pliegue ungueal proximal de los dedos segundo al quinto de cada mano. El primer dedo no se suele examinar, ya que es el que presenta una cutícula de mayor grosor, lo que dificulta la visión nítida de los capilares. Los dedos cuarto y quinto son los que se ven con mayor claridad, debido a la mayor transparencia de la piel<sup>3</sup>.

En el lecho ungueal normal se distinguen de 6 a 14 asas capilares por milímetro cuadrado, dispuestas en forma de peine o empalizada. Tanto su número como su morfología tienden a permanecer estables en el tiempo, si bien la densidad capilar va disminuyendo con la edad. Los capilares aislados tienen forma de horquilla o de "U" invertida y se pueden observar entre 1 y 4 por papila dérmica. Cada horquilla está compuesta por dos asas, una arteriolar aferente y otra venosa eferente, que en condiciones normales son simétricas entre sí. Por debajo de varias filas de capilares pueden visualizarse unos vasos sanguíneos de mayor tamaño que constituyen el plexo venoso subpapilar, visible en aproximadamente el 60% de la población sana<sup>2</sup>. En la figura 2 se muestra el aspecto de una CPU normal.



Fig. 2. Capilaroscopia periungueal normal

## 6.2. SEMIOLOGÍA CAPILAROSCÓPICA

Los principales hallazgos que se han de valorar en la CPU son los siguientes:

### 6.2.1. Morfología capilar:

- **Dilatación capilar:** diámetro capilar mayor de 20 µm. Puede ser homogénea o simétrica si afecta a toda el asa capilar, o irregular o asimétrica si lo hace solo a una parte de la misma. Los capilares de gran tamaño (más de 50 µm) se denominan megacapilares. Tomando como referencia los capilares de alrededor, se consideran **capilares dilatados** (figura 3) los que tienen un diámetro entre 4 y 10 veces el de los capilares vecinos, y **megacapilares** (figura 4) si es superior a 10 veces<sup>4</sup>.



Fig. 3. Dilatación capilar



Fig. 4. Megacapilar

- **Deformidades capilares:** podemos encontrar **tortuosidades** o **sinuosidades** simples (de un cruzamiento o en “S”, de dos cruzamientos o en “8”) o más complejas (tirabuzones u ovillos capilares), y **ramificaciones** desde simples hasta formas complejas arborescentes, en almena, helecho, trébol o cactus (figuras 5, 6 y 7).



Fig. 5. Tortuosidades



Fig. 6. Ramificación simple



Fig. 7. Ramificación compleja

#### 6.2.2. Densidad capilar:

- Se considera **área avascular** aquélla zona de más de 500 µm en la que no se hallan capilares, la zona con pérdida de 2 capilares continuos o la presencia de menos de 6 asas capilares por milímetro cuadrado<sup>4</sup>.

#### 6.2.3. Plexo venoso subpapilar:

- Su visibilidad depende de la edad y de la transparencia epidérmica (mayor en el quinto dedo). Se observa en el 60% de la población normal, pero cuando es muy visible se asocia a atrofia cutánea, estasis venosa o microangiopatía con regeneración vascular, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS) y artritis reumatoide (figura 8)<sup>4</sup>.



Fig. 8. Plexo venoso visible

## 7. APLICACIONES DE LA CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL

Las aplicaciones fundamentales que actualmente tiene la CPU son la orientación etiológica del FR y el diagnóstico precoz de la ESP.

### 7.1. ORIENTACIÓN ETIOLÓGICA DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

La CPU es la técnica diagnóstica más valiosa para el estudio básico del paciente con FR, un trastorno que es idiopático en el 50-60% de los casos (se denomina FR primario o enfermedad de Raynaud cuando se presenta aislado), pero que en casi la mitad de los pacientes constituye una manifestación más de otra enfermedad (FR secundario o síndrome de Raynaud) como ESP, dermatomiositis, LES o SS<sup>5</sup>.

En la tabla 2 se recogen las principales diferencias entre ambas entidades<sup>5,6</sup>.

**Tabla 2. Diferencias entre fenómeno de Raynaud primario y secundario**

	FR primario	FR secundario
<b>Sexo (mujer/hombre)</b>	20/1	4/1
<b>Edad de inicio</b>	Pubertad	> 30 años
<b>Frecuencia</b>	10 o más episodios/día	< 5 episodios/día
<b>Forma</b>	Simétrico en ambas manos	Asimétrico, doloroso
<b>Precipitantes</b>	Frío, estrés emocional	Frío
<b>Daño isquémico</b>	No	Ulceración y necrosis
<b>Causa secundaria</b>	Ausente	Presente (a veces no al inicio)
<b>VSG</b>	Normal	Normal o elevada
<b>ANA</b>	Negativos	Positivos (90-95%)
<b>Ac anticentrómero</b>	Negativos	Positivos (50-60%)
<b>Ac anti Scl 70</b>	Negativos	Positivos (20-30%)
<b>Capilaroscopia</b>	Sin alteraciones	Con alteraciones

La CPU juega un papel muy importante en la distinción entre el FR primario y el secundario pero, en primer lugar, deben descartarse otras causas como arterioesclerosis, enfermedades profesionales (trabajadores con martillo neumático), síndromes de compresión nerviosa (costilla cervical), medicamentos o tóxicos (plomo, arsénico, citostáticos, anticonceptivos orales), síndromes paraneoplásicos, hipotiroidismo o hipertensión pulmonar primaria<sup>6</sup>.

Existen algoritmos diagnósticos sencillos del FR basados en datos clínicos y en la anamnesis (figura 9)<sup>7</sup>, y otros que incluyen las pruebas complementarias necesarias para esclarecer su etiología (figura 10)<sup>8</sup>.

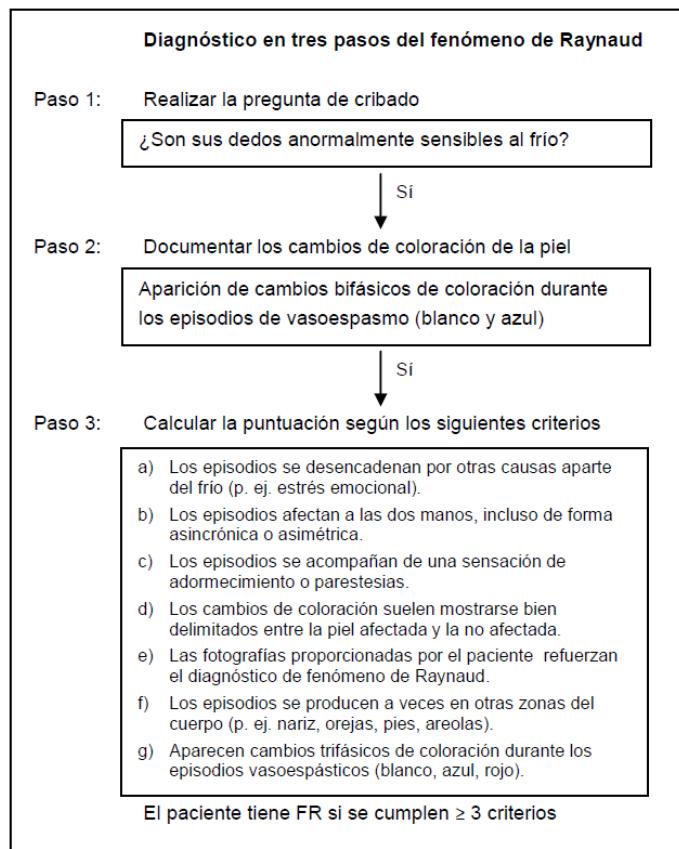


Fig. 9. Algoritmo diagnóstico (clínico) del fenómeno de Raynaud

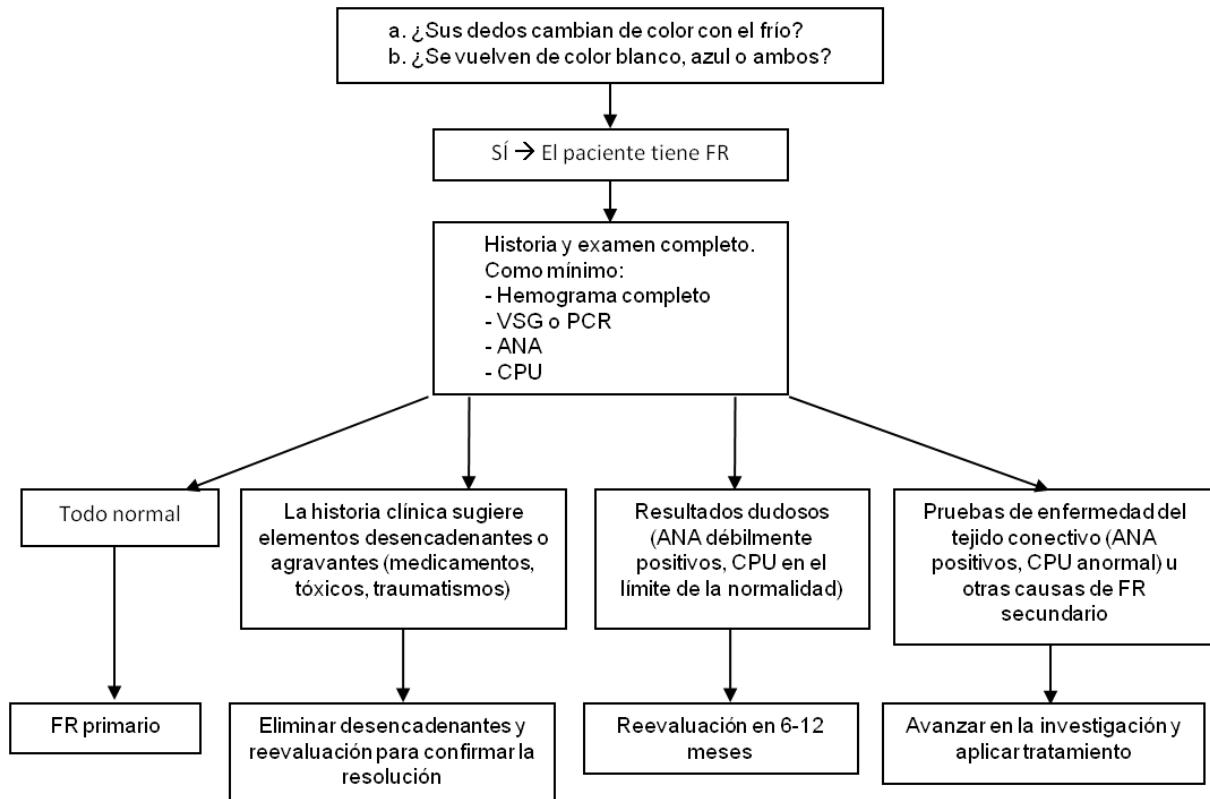


Fig. 10. Algoritmo diagnóstico (clínico y analítico) del fenómeno de Raynaud

Algunos de los hallazgos de la CPU que se relacionan con mayor riesgo de presentar FR secundario son: el descenso del número total de capilares por milímetro lineal, la presencia de **microhemorragias** (figura 11) y la presencia de **megacapilares** (figura 12)<sup>9</sup>. La dilatación capilar es también un predictor independiente de desarrollo de ESP a partir de un FR secundario, progresión que se torna infrecuente si los capilares tienen menos de 30 µm de diámetro<sup>10</sup>.



Fig. 11. Microhemorragias



Fig. 12. Megacapilares

Entre el 15 y el 20% de los pacientes que presentan FR con alteraciones en la CPU y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos seguidos durante un periodo de dos años pueden desarrollar una enfermedad autoinmune, siendo la ESP la principal enfermedad hacia la que progresan. Así, el diagnóstico precoz del FR secundario es importante para predecir la aparición de complicaciones locales (ulceración, necrosis y sobreinfección digital), el compromiso orgánico grave (como la hipertensión pulmonar) e, incluso, la mortalidad<sup>2</sup>.

## 7.2. DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

La ESP se define por los criterios del *American College of Rheumatology* en colaboración con la *European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR 2013)<sup>11</sup>, que se detallan en la tabla 3.

El daño capilar es uno de los pilares fisiopatológicos de la ESP. En estos pacientes, la CPU descubre alteraciones morfológicas capilares años antes de que las manifestaciones clínicas o los hallazgos de laboratorio se hagan patentes, por lo que constituye la herramienta principal tanto para el diagnóstico precoz, como para la monitorización del curso y la valoración del pronóstico de la enfermedad<sup>12,13</sup>.

**Tabla 3. Criterios ACR/EULAR 2013 para el diagnóstico de esclerosis sistémica (ESP)**

Ítems	Sub-ítems	Puntuación
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas <i>(Criterio suficiente)</i>	---	9
Engrosamiento de la piel de los dedos <i>(Solo cuenta la puntuación más alta)</i>	Dedos hinchados Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las interfalálgicas proximales)	2 4
Lesiones en la punta de los dedos <i>(Solo cuenta la puntuación más alta)</i>	Úlceras digitales Cicatrices en las yemas de los dedos	2 3
Telangiectasias	---	2
Capilares del lecho ungueal anormales	---	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial <i>(La puntuación máxima es 2)</i>	Hipertensión arterial pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial	2 2
Fenómeno de Raynaud	---	3
Autoanticuerpos relacionados con esclerodermia (anticentrómero, anti-topoisomerasa I [anti-Scl 70], anti-RNA polimerasa III) <i>(La puntuación máxima es 3)</i>	Anticentrómero Anti-topoisomerasa I (anti-Scl 70) Anti-RNA polimerasa III	3

**Puntuación total ≥9 → diagnóstico de ESP establecido**

Existen varios patrones capilaroscópicos; los más significativos son el patrón **normal**, el sugestivo de **conectivopatía** y el **esclerodermiforme** (tabla 4). El patrón normal o inespecífico, se asocia con menor afectación cutánea y visceral (pulmonar) en pacientes con ESP<sup>14</sup>. El patrón esclerodermiforme tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de la ESP, con un valor predictivo positivo del 69% y un valor

predictivo negativo del 98%, y se caracteriza por la presencia de dilatación capilar, pérdida progresiva de densidad vascular y, finalmente, por una neoangiogénesis compensadora<sup>4</sup>.

**Tabla 4. Patrones capilaroscópicos**

Morfología capilar	Diámetro capilar	Densidad capilar	Patrón
Normal	Normal	Normal	<b>Normal (inespecífico)</b>
Alteraciones inespecíficas/anomalías	Normal/alteraciones inespecíficas	Normal/disminuida	<b>Conectivopatía</b>
Anomalías (neoangiogénesis)	Megacapilares	Disminuida	<b>Esclerodermiforme</b>

Actualmente, la microangiopatía de la ESP se clasifica en los tres patrones evolutivos descritos por Cutolo<sup>12,15</sup> (tabla 5): **patrón precoz** (figura 13), **patrón activo** (figura 14) y **patrón tardío** (figura 15). Esta clasificación ha venido a sustituir a la más antigua de Maricq<sup>16</sup>, que no valora la afectación vascular de forma evolutiva, en la que se distingue un patrón lento, con predominio de dilatación capilar y megacapilares, sin apenas pérdida capilar, y otro activo, en el que predominan las áreas avasculares como consecuencia de una extensa destrucción capilar.

**Tabla 5. Patrones capilaroscópicos evolutivos de la esclerosis sistémica**

Características	Precoz	Activo	Tardío
Megacapilares	Ocasionales	Frecuentes	Ocasionales
Microhemorragias	Ocasionales	Frecuentes	Ocasionales
Pérdida capilar	Ausente	Leve a moderada	Intensa
Desestructuración capilar	Ausente	Leve	Intensa
Ramificación capilar	Ausente	Leve	Intensa



Fig. 13. Patrón precoz



Fig. 14. Patrón activo



Fig. 15. Patrón tardío

Cabe destacar que, aunque el patrón esclerodermiforme es muy característico de la ESP, no es patognomónico y puede aparecer en otras enfermedades, entre las que destacan la miopatía inflamatoria idiopática y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). En la EMTC existe una prevalencia de FR similar a la de la ESP (cerca de un 90%) y hasta en un 56% de los pacientes afectos se observa un patrón esclerodermiforme, en particular un patrón tardío en el que son muy frecuentes las microhemorragias y los megacapilares<sup>17</sup>.

## 8. OBJETIVOS

- a)** Estudio descriptivo de las capilaroscopias periungueales (CPU), únicas y secuenciales, realizadas en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, distinguiendo tres patrones capilaroscópicos (inespecífico, conectivopatía y esclerodermia) y comprobando si durante la evolución de la enfermedad tales patrones se mantienen estables, empeoran o mejoran.
- b)** Comprobar si en los pacientes con patrón esclerodermia se cumple la progresión descrita por Cutolo de patrón precoz a patrón activo y de éste a patrón tardío.
- c)** Analizar la correlación entre el patrón capilaroscópico de la primera CPU con los de las CPU sucesivas.
- d)** Valorar la utilidad de la CPU como prueba diagnóstica para la ESP.

## 9. MATERIAL Y MÉTODOS

### 9.1. PACIENTES

Se ha llevado a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de las alteraciones capilaroscópicas halladas en 1.071 pacientes de la UEAS del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, a los que se les realizaron CPU entre el 27 de mayo de 2008 y el 21 de febrero de 2017. A aquellos a los que se les realizaron CPU sucesivas, el tiempo transcurrido entre una y otra fue aproximadamente de 2 años.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: fenómeno de Raynaud, acrosíndromes vasculares no Raynaud (acrocianosis, eritema pernio, *livedo reticularis* y eritromelalgia), enfermedad autoinmune sistémica que cumpliera criterios internacionales (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis), conectivopatía indiferenciada y positividad para autoanticuerpos (antinucleares, antifosfolípido, anti-Ro, anti-Scl 70, anticentrómero y otros [anti-Jo1, anticélulas parietales, anti-DNA nativo y antitiroperoxidasa]).

Los datos utilizados han sido recogidos de las bases de datos capilaroscópicos y clínicos de la UEAS.

### 9.2. TÉCNICA CAPILAROSCÓPICA

El equipo utilizado para la realización de las CPU fue un microscopio estereoscópico de la marca Zuzi<sup>®</sup>, con referencia 50234200 y las siguientes características: cabezal trinocular, corrección  $\pm 5$  dioptrías, oculares WF10x-23 mm, objetivos 1x, zoom 1x-4x y distancia de trabajo de 85 mm.

En la realización de las CPU se examinaron los dedos segundo al quinto de ambas manos de cada paciente, con mayor detenimiento en los dedos cuarto y quinto (que son los que ofrecen una visión más nítida), previa aplicación de unas gotas de aceite de inmersión en el pliegue ungueal proximal y habiendo permanecido cada paciente en reposo unos 10 minutos antes del inicio de la prueba.

La temperatura ambiente de la consulta en la que se realizaron las CPU se mantuvo constante entre los 20 y 23 °C.

Al finalizar cada exploración se redactó un informe capilaroscópico de los hallazgos, con el fin de llenar la base de datos capilaroscópicos que ha sido utilizada en este estudio (ver Anexo 1). En estos informes se evaluaron las siguientes variables:

- a) **Cualitativas:** tamaño medio capilar determinado por medición transversal (diámetro normal menor de 20 µm), dilatación capilar (diámetro entre 20 y 50 µm), color de fondo pericapilar (rosado, turbio por exceso de queratina, pálido a medida que

progesa la pérdida capilar), hemorragias, anomalías morfológicas (sinuosidades –simples, en “S” o en tirabuzón–, ramificaciones –simples, en cactus, en almena o en trébol–, telangiectasias), presencia de halo, desestructuración capilar, pérdida capilar, zonas avasculares, plexo venoso visible, patrón de asa corta y trombosis capilar.

**b) Cuantitativas:** número de megacapilares (diámetro mayor de 50 µm).

Otros aspectos recogidos en el informe fueron: nombre, apellidos, edad, sexo, número de historia clínica, motivo de solicitud de la CPU, diagnósticos de base del paciente, tratamiento que recibía en el momento de la realización de la CPU, número de CPU realizada y perfil inmunológico (positividad para autoanticuerpos).

Finalmente se asignó un patrón capilaroscópico a cada paciente según los hallazgos (inespecífico, conectivopatía o esclerodermia) y, en los casos con patrón esclerodermia, se determinaron los tipos de patrones evolutivos de Cutolo (precoz, activo o tardío) y de Maricq (lento o activo). Las zonas del lecho ungueal donde se encontraron las anomalías más significativas fueron fotografiadas y archivadas.

### 9.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico del estudio se exportó la base de datos capilaroscópicos a IBM SPSS Statistics versión 22.0, propiedad de IBM (Armonk, Nueva York, EE.UU.).

En primer lugar se realizó la caracterización de la muestra en función de las siguientes variables:

**a) Cualitativas:**

- Sexo.
- Especialidad remitente y motivo de solicitud de la CPU.
- Hallazgos capilaroscópicos: alteraciones morfológicas (sinuosidades, ramificaciones y telangiectasias), hemorragias, dilatación capilar, megacapilares, plexo venoso visible, desestructuración capilar, pérdida capilar, zonas avasculares, presencia de halo, color de fondo del lecho ungueal y tamaño medio capilar.
- Positividad para autoanticuerpos: antinucleares (ANA), antifosfolípido (aFL) [anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico, anti-β2 microglobulina, anti-β2 glicoproteína-1], anti-Scl 70, anticentrómero (ACA), anti-Ro y otros (anti-Jo1, anticélulas parietales, anti-DNA nativo y antitiroperoxidasa).

- Evolución de la CPU al repetirla (si empeora, mejora o se mantiene estable), diagnóstico capilaroscópico y, en caso de tratarse de un patrón esclerodermia, el tipo de patrón evolutivo de Cutolo y de Maricq.

**b) Cuantitativas:**

- Edad.
- Tiempo de evolución del FR (años) y tiempo de seguimiento capilaroscópico (meses transcurridos entre la primera y la última CPU).
- Número de CPU realizadas al paciente y número de megacapilares detectados.

Una vez realizada la descripción de la muestra, se han buscado posibles asociaciones entre las distintas variables del estudio con el fin de esclarecer los objetivos iniciales del trabajo. Para estudiar las asociaciones entre dos variables cualitativas se ha empleado la prueba de independencia chi-cuadrado de Pearson, estimando un nivel de significación estadística de  $p<0,05$  y, como medida de asociación, una *odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para estudiar las asociaciones entre una variable cuantitativa y otra cualitativa se ha empleado la prueba t de Student para muestras independientes, estimando un nivel de significación estadística de  $p<0,05$ .

#### **9.4. NORMAS ÉTICAS**

Este estudio se ha realizado conforme a las normas éticas de la Declaración de Helsinki (1964) y todos los pacientes incluidos han firmado el correspondiente consentimiento informado en el que expresan su conformidad para que sus datos clínicos y capilaroscópicos sean recopilados en las bases de datos pertinentes (ver Anexo 2).

## 10. RESULTADOS

### 10.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA

Se ha estudiado un total de 1.071 pacientes (figura 16), 209 hombres (19,5%) y 862 mujeres (80,5%), con una media de edad de  $48,35 \pm 16,53$  años (rango 13-88 años), a quienes se ha realizado un total de 1.322 CPU, 875 (66,2%) únicas y 447 (33,8%) secuenciales: 2 CPU a 156 pacientes (29 hombres [18,6%] y 127 mujeres [81,4%]), 3 CPU a 27 pacientes (6 hombres [22,2%] y 21 mujeres [77,8%]), 4 CPU a 11 pacientes (1 hombre [9,1%] y 10 mujeres [90,9%]), y 5 CPU a 2 mujeres (100%).

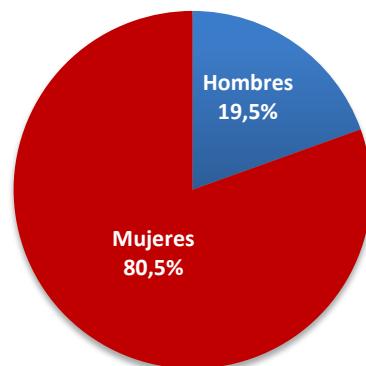


Fig. 16. Proporción de pacientes por sexo

La procedencia mayoritaria de los pacientes por especialidad remitente (figura 17) fue Medicina Interna, con 1.116 (88,2%) CPU realizadas, seguida de Reumatología con 85 (6,4%). De forma muy ocasional se atendieron derivaciones de otras especialidades como Enfermedades Infecciosas con 6 (0,5%), Dermatología, Neumología y Cirugía Vascular 2 (0,2%) cada una y Cardiología 1 (0,1%).

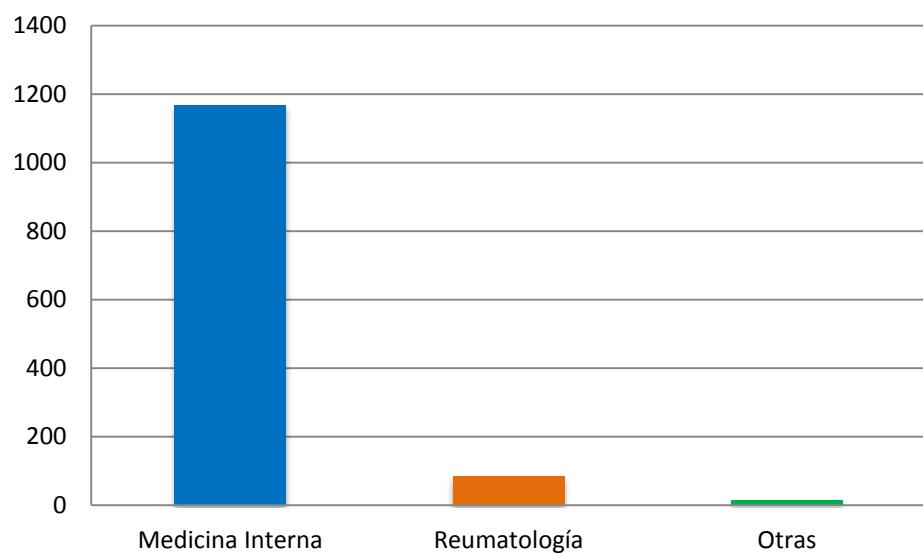


Fig. 17. Solicitud de CPU por especialidades

El motivo predominante de solicitud de CPU (figura 18) ha sido el FR sin evidencia clínica de EAIS, con 1.091 (82,5%) casos, seguido de 51 (3,9%) con acrosíndromes vasculares no Raynaud, 30 (2,3%) con positividad para autoanticuerpos, 25 (1,9%) con LES, 22 (1,7%) con ESP, 12 (0,9%) con dermatomiositis y 12 (0,9%) con conectivopatía indiferenciada.

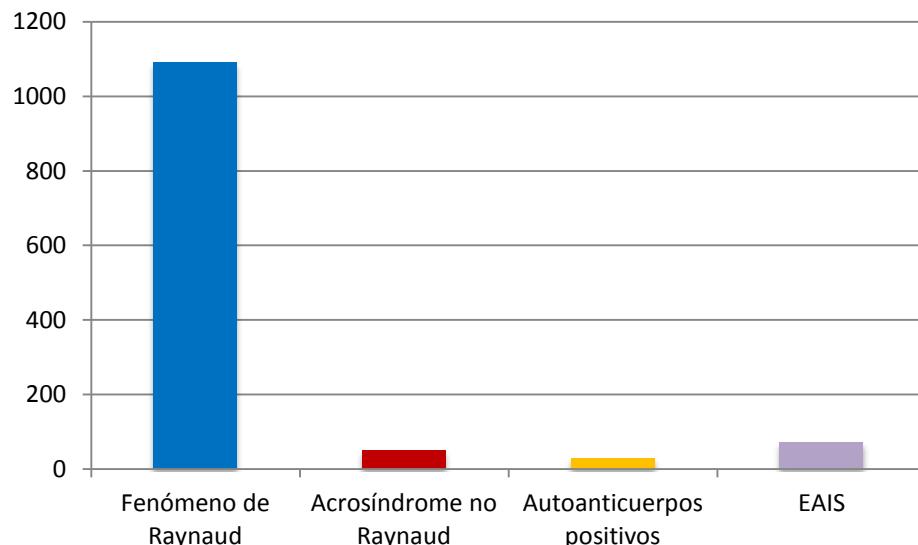


Fig. 18. Motivos de solicitud de CPU

El periodo de evolución del FR fue de  $7,71 \pm 9,03$  años para las CPU únicas y de  $8,56 \pm 8,53$  años para las secuenciales.

Estas características de la muestra se reflejan conjuntamente en la tabla 6.

Tabla 6. Características clínicas

Datos clínicos		CPU única	CPU secuenciales	Valor de «p»	OR (IC 95%)
Sexo	Hombres	173 (19,8%)	80 (17,9%)	0,412	1,131 (0,843 - 1,516)
	Mujeres	702 (80,2%)	367 (82,1%)		
Edad media de los pacientes (años)		$48,55 \pm 16,86$	$47,98 \pm 15,89$	0,072	---
Especialidad remitente	M. Interna	762 (90,6%)	412 (95,4%)	0,003	2,136 (1,289 - 3,539)
	Otras*	79 (9,4%)	20 (4,6%)		
Motivo de solicitud	FR	687 (78,5%)	404 (90,4%)	<0,001	0,389 (0,273 - 0,554)
	Otros**	188 (21,5%)	43 (9,6%)		
Evolución del FR (años)		$7,71 \pm 9,03$	$8,56 \pm 8,53$	0,553	---
Tiempo entre CPU (meses)		---	$16,63 \pm 17,72$	<0,001	---

(\*) Reumatología, Infecciosas, Dermatología, Neumología, Cirugía Vascular, Cardiología.

(\*\*) Acrosíndrome no Raynaud, autoanticuerpos positivos, enfermedades autoinmunes sistémicas.

## 10.2. HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS

Los datos referentes a los hallazgos capilaroscópicos se detallan en la tabla 7 y en la figura 19.

Las anomalías más frecuentemente detectadas han sido las morfológicas, seguidas de las hemorragias y de la dilatación capilar.

Como variable cuantitativa se estudió el número de megacapilares detectados, encontrándose una media de  $5,30 \pm 19,37$  en las CPU únicas y  $8,99 \pm 20,26$  en las secuenciales. Otras anomalías relevantes fueron la pérdida capilar y la presencia de zonas avasculares.

**Tabla 7. Hallazgos capilaroscópicos**

Alteraciones observadas	CPU única	CPU secuenciales	Valor de «p»	OR (IC 95%)
Dilatación capilar*	347 (39,7%)	168 (37,6%)	0,465	1,091 (0,863 - 1,380)
Megacapilares	Presencia	233 (28,4%)	219 (52,6%)	<0,001 0,356
	Promedio	$5,30 \pm 19,37$	$8,99 \pm 20,26$	0,005 (0,279 - 0,455)
Alteraciones morfológicas**	745 (85,1%)	392 (87,7%)	0,206	1,244 (0,887 - 1,744)
Pérdida capilar	127 (14,7%)	114 (26,0%)	<0,001	0,490 (0,369 - 0,652)
Zonas avasculares	69 (49,6%)	70 (50,4%)	<0,001	2,169 (1,522 - 3,091)
Hemorragias	367 (41,9%)	267 (59,7%)	<0,001	2,053 (1,628 - 2,589)

(\*) Difusa, limitada, moderada, simétrica/asimétrica o apical.

(\*\*) Sinuosidades, ramificaciones y telangiectasias.

Tomando como referencia el total de las CPU realizadas (1.322), se han detectado sinuosidades capilares en 935 (70,7%) CPU, ramificaciones en 728 (55,1%), hemorragias en 634 (48%), dilatación capilar en 515 (39%), megacapilares en 452 (34,2%), plexo venoso visible en 397 (30%), desestructuración capilar en 308 (23,3%), pérdida capilar en 241 (18,2%), zonas avasculares en 139 (10,5%), halo en 69 (5,2%) y telangiectasias en 53 (4%). Estos datos aparecen representados en la figura 19.

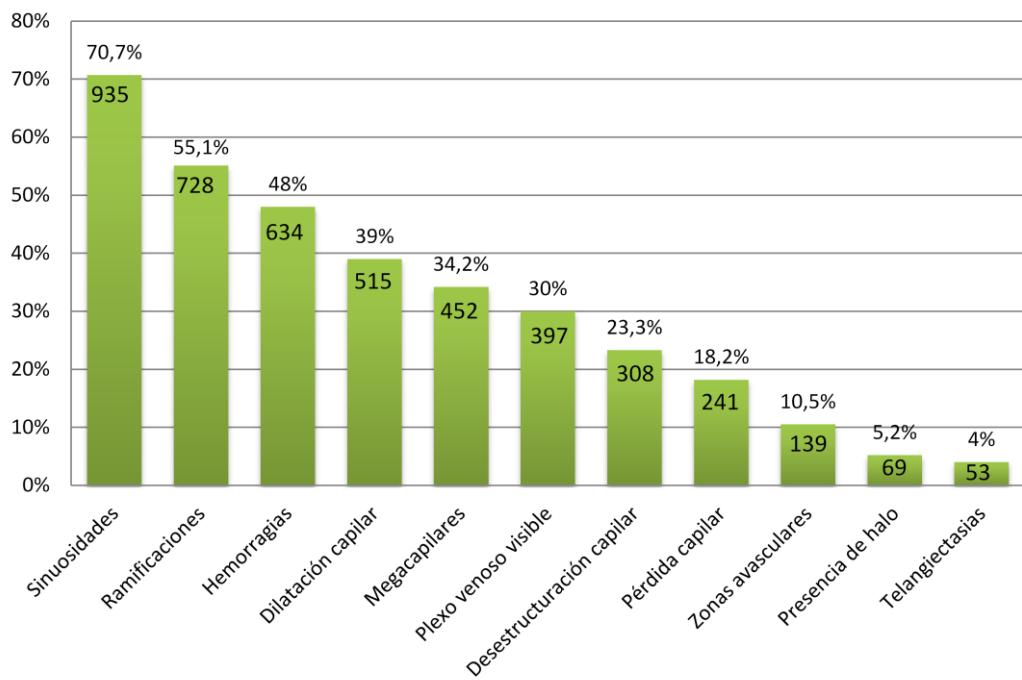


Fig. 19. Hallazgos capilaroscópicos por frecuencia de presentación

Al analizar los patrones capilaroscópicos de los pacientes (tabla 8), encontramos que el más frecuente fue el patrón inespecífico, en 537 (61,4%) y 157 (35,1%) de las CPU únicas y secuenciales, respectivamente; en segundo lugar el patrón de conectivopatía, en 212 (24,2%) y 130 (29,1%) de las CPU únicas y secuenciales; y en tercer lugar el patrón patológico de esclerodermia, en 126 (14,4%) y 160 (35,8%) de las CPU únicas y secuenciales. En este último caso, se detecta más frecuentemente el patrón de esclerodermia en las CPU secuenciales, lo que concuerda con la progresión de la enfermedad.

Tabla 8. Patrones capilaroscópicos

Tipo de patrón		CPU única	CPU secuenciales	Valor de «p»	OR (IC 95%)
Inespecífico		537 (61,4%)	157 (35,1%)		
Conectivopatía		212 (24,2%)	130 (29,1%)	<0,001	---
Esclerodermia		126 (14,4%)	160 (35,8%)		
Patrón general	Esclerodermia	126 (14,4%)	160 (35,8%)		0,302
	Inesp./Conectivopatía	749 (85,6%)	287 (54,2%)	0,001	(0,230 - 0,395)
Patrón evolutivo	Cutolo	Precoz	30 (23,8%)	55 (34,4%)	
		Activo	70 (55,6%)	80 (50,0%)	0,132
		Tardío	26 (20,6%)	25 (15,6%)	---
	Maricq	Lento	93 (73,8%)	13 (70,6%)	0,551
		Activo	33 (26,2%)	47 (29,4%)	(0,506 - 1,439)

De las 1.322 CPU estudiadas, 694 (52,5%) presentaron un patrón inespecífico, 342 (25,9%) patrón conectivopatía y 286 (21,6%) patrón esclerodermia. Al clasificar el patrón esclerodermia en sus fases evolutivas (figura 20) encontramos que 85 CPU (29,7%) con patrón esclerodermia se encontraban en fase precoz, 150 (52,4%) en fase activa y 51 (17,8%) en fase tardía de Cutolo. Por otra parte, 206 (72%) presentaban patrón lento y 80 (28%) presentaban patrón activo de Maricq.



Fig. 20. Patrones capilaroscópicos generales y por fase de actividad

De forma complementaria también se han valorado otros aspectos como el color de fondo pericapilar del lecho ungueal y el tamaño medio de los capilares. El color de fondo (figura 21) se catalogó como normal en 867 (65,6%) CPU, pálido en 441 (33,4%) y turbio en 14 (1,1%). El tamaño medio capilar (figura 22) se registró como normal en 873 (66%) casos, intermedio en 130 (9,8%) y dilatado en 319 (24,1%).

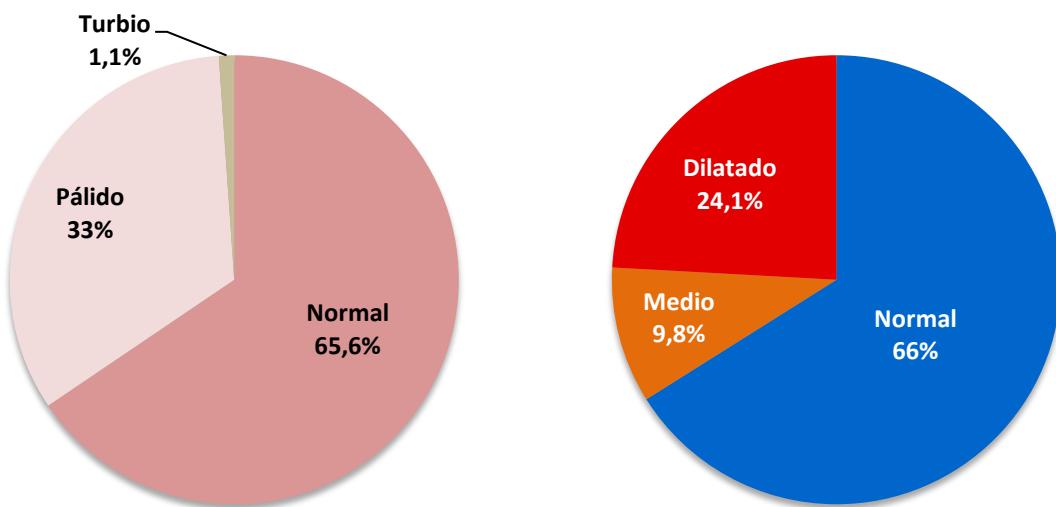


Fig. 21. Color de fondo pericapilar

Fig. 22. Tamaño medio capilar

### 10.3. PERFIL INMUNOLÓGICO

En cuanto al perfil inmunológico (tabla 9 y figura 23), a pesar de que en la mayoría de las CPU incluidas en este estudio no se han hecho constar estos datos, los autoanticuerpos positivos más comúnmente observados fueron los ANA en 204 casos (15,4%) y los aFL en 84 (6,4%). Fue menor la positividad hallada para “otros autoanticuerpos” en 81 casos (6,1%), ACA en 66 (5%), anti-Ro en 43 (3,3%) y anti-Scl 70 en 14 (1,1%).

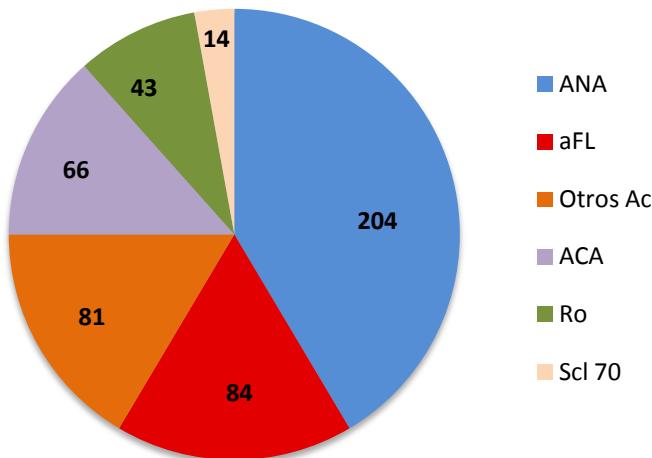


Fig. 23. Autoanticuerpos positivos

Tabla 9. Perfil inmunológico

Autoanticuerpos positivos	CPU única	CPU secuenciales	Valor de «p»	OR (IC 95%)
Antinucleares (ANA)	135 (57,2%)	69 (58%)	0,888	0,969 (0,620 - 1,513)
Antifosfolípido (aFL)	66(28,0%)	18 (15,1%)	0,007	2,178 (1,224 - 3,877)
Anti-Ro	32(13,6%)	11 (9,2%)	0,239	1,540 (0,747 - 3,176)
Anti-Scl 70	9 (3,8%)	5 (4,2%)	0,859	0,904 (0,296 - 2,760)
Anticentrómero (ACA)	32 (13,6%)	34 (28,6%)	0,001	0,392 (0,227 - 0,676)
Otros*	58(24,6%)	23 (19,3%)	0,266	1,360 (0,790 - 2,341)

(\*) Anti-Jo1, anticélulas parietales (PACA), anti-DNA nativo y antitiroperoxidasa (anti-TPO).

## 10.4. EVOLUCIÓN DE LAS ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS

En lo referente a la evolución de las CPU secuenciales, se consideró lo siguiente:

- **Progresión** (empeoramiento), cuando se producía bien el paso de un patrón esclerodermia precoz a activo, de activo a tardío o de precoz a tardío, bien un cambio en el patrón capilaroscópico principal de inespecífico a conectivopatía, de conectivopatía a esclerodermia o de inespecífico a esclerodermia.
- **Estabilidad**, si se mantenía el diagnóstico capilaroscópico en CPU sucesivas.
- **Regresión** (mejoría), cuando se producía bien el paso de patrón esclerodermia activo a precoz, de tardío a activo o de tardío a precoz, bien el cambio en el patrón capilaroscópico principal de conectivopatía a inespecífico, de esclerodermia a conectivopatía o de esclerodermia a inespecífico.

Los resultados observados fueron los siguientes:

- a) Atendiendo a la evolución de cada CPU secuencial con respecto a su inmediata anterior, se produjo progresión en 39 casos (8,7%), estabilidad en 130 (29,1%) y regresión en 82 (18,3%). El 43,9% restante corresponde a las 196 CPU iniciales, en las que no consta registro de evolución.
- b) Analizando la evolución desde el diagnóstico de la primera CPU al de la última, se produjo progresión en el diagnóstico capilaroscópico en 28 pacientes (14,3%), estabilidad en 101 (51,5%) y regresión en 67 (34,2%).

En las tablas 10 y 11 se recogen los datos de la evolución entre las cuatro primeras CPU secuenciales (no constan de la 4<sup>a</sup> a la 5<sup>a</sup>, por haber solo 2 pacientes con 5 CPU).

**Tabla 10. Diagnóstico capilaroscópico general**

Evolución en el diagnóstico capilaroscópico		CPU 1 a 2	CPU 2 a 3	CPU 3 a 4	Total
<b>Empeora</b>	Inespecífico → Conectivopatía	8	1	0	9
	Conectivopatía → Esclerodermia	11	1	0	12
	Inespecífico → Esclerodermia	4	0	1	5
<b>Mejora</b>	Esclerodermia → Conectivopatía	19	2	0	21
	Conectivopatía → Inespecífico	22	6	3	31
	Esclerodermia → Inespecífico	13	0	1	14
<b>Estable</b>	Inespecífico	44	9	2	55
	Conectivopatía	28	9	2	39
	Esclerodermia	47	12	4	63
<b>Progresión</b>		23	2	1	26
<b>Regresión</b>		54	8	4	66
<b>Estabilidad</b>		119	30	8	157

**Tabla 11. Patrones esclerodermiformes de Cutolo**

Evolución en el diagnóstico capilaroscópico		CPU 1 a 2	CPU 2 a 3	CPU 3 a 4	Total
Empeora	Precoz → Activo	5	2	1	8
	Activo → Tardío	3	1	0	4
	Precoz → Tardío	1	0	0	1
Mejora	Tardío → Activo	6	0	0	6
	Activo → Precoz	4	3	2	9
	Tardío → Precoz	1	0	0	1
Estable	Precoz	5	2	0	7
	Activo	16	3	1	20
	Tardío	6	1	0	7
<b>Progresión</b>		9	3	1	3
<b>Regresión</b>		11	3	2	16
<b>Estabilidad</b>		27	6	1	34

Así mismo, se dividieron las CPU secuenciales en CPU con patrón esclerodermia y CPU con un patrón distinto, y se clasificó su evolución en «progesa» o «no progesa», con el fin de comprobar en qué grupo se producía una mayor tasa de progresión.

Se observó que en el 76,9% de las CPU sucesivas en las que había un empeoramiento (progresión) existía un diagnóstico inicial de patrón esclerodermia, mientras que solo empeoraban un 23,1% de las CPU con patrón inicial de conectivopatía o inespecífico. Estos resultados se exponen en la tabla 12.

**Tabla 12. Progresión de las CPU secuenciales**

Patrón de la CPU	Progresión	Valor de «p»	OR (IC 95%)
Esclerodermia	30 (76,9%)	<0,001	10,523
Otro	9 (23,1%)		(4,687 - 23,625)

## 10.5. CONCORDANCIA ENTRE LAS CAPILAROSCOPIAS SECUENCIALES

Se estudió la concordancia entre los diagnósticos capilaroscópicos de la primera CPU secuencial con la segunda, la segunda con la tercera y la tercera con la cuarta, y se calculó el índice kappa en cada una de ellas (tabla 13).

**Tabla 13. Concordancia entre las distintas CPU**

		CPU secuencial 2 <sup>a</sup>		
CPU secuencial 1 <sup>a</sup>		ESP	No ESP	Marginal
Patrón esclerodermia		47	32	79
Patrón no esclerodermia		15	102	117
Marginal		62	134	196
		CPU secuencial 3 <sup>a</sup>		
CPU secuencial 2 <sup>a</sup>		ESP	No ESP	Marginal
Patrón esclerodermia		12	2	14
Patrón no esclerodermia		1	25	26
Marginal		13	27	40
		CPU secuencial 4 <sup>a</sup>		
CPU secuencial 3 <sup>a</sup>		ESP	No ESP	Marginal
Patrón esclerodermia		4	1	5
Patrón no esclerodermia		1	7	8
Marginal		5	8	13

El índice kappa entre las **CPU 1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup>** fue 0,484 (IC 95% 0,355-0,612), lo que implica una **concordancia moderada**; entre las **CPU 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup>** fue 0,832 (IC 95% 0,650-1,015), indicativo de una **concordancia muy buena**; y entre las **CPU 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup>** fue 0,675 (IC 95% 0,261-1,089), expresando una **concordancia buena**.

## 10.6. VALIDEZ Y SEGURIDAD DE LA CAPILAROSCOPIA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA

Por último, se calcularon la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razones de verosimilitud positiva (RV+) y negativa (RV-) de la CPU única y las CPU secuenciales 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup>, viendo en cuántos casos el diagnóstico capilaroscópico de patrón esclerodermia se correspondía con individuos que cumplían los criterios ACR/EULAR 2013 para el diagnóstico de ESP. Los datos empleados para realizar los cálculos se muestran en la tabla 14 y en la figura 24.

**Tabla 14. Resultados de las CPU única y secuenciales**

Diagnóstico de ESP (ACR/EULAR 2013)			
CPU única	Sí	No	Total
Patrón esclerodermia	4	1	5
Patrón no esclerodermia	1	7	8
Total	5	8	13
<b>Sensibilidad 85%</b>	<b>VPP 67%</b>	<b>RV+ 17</b>	
<b>Especificidad95%</b>	<b>VPN 98%</b>	<b>RV- 0,16</b>	
CPU secuencial 1	Sí	No	Total
Patrón esclerodermia	35	34	69
Patrón no esclerodermia	13	86	99
Total	48	120	168
<b>Sensibilidad 73%</b>	<b>VPP 51%</b>	<b>RV+ 2,6</b>	
<b>Especificidad72%</b>	<b>VPN 87%</b>	<b>RV- 0,375</b>	
CPU secuencial 2	Sí	No	Total
Patrón esclerodermia	33	22	55
Patrón no esclerodermia	15	98	113
Total	48	120	168
<b>Sensibilidad 69%</b>	<b>VPP 60%</b>	<b>RV+ 3,83</b>	
<b>Especificidad82%</b>	<b>VPN 87%</b>	<b>RV- 0,38</b>	
CPU secuencial 3	Sí	No	Total
Patrón esclerodermia	6	6	12
Patrón no esclerodermia	5	20	25
Total	11	26	37
<b>Sensibilidad 55%</b>	<b>VPP 50%</b>	<b>RV+ 2,39</b>	
<b>Especificidad77%</b>	<b>VPN 80%</b>	<b>RV- 0,58</b>	

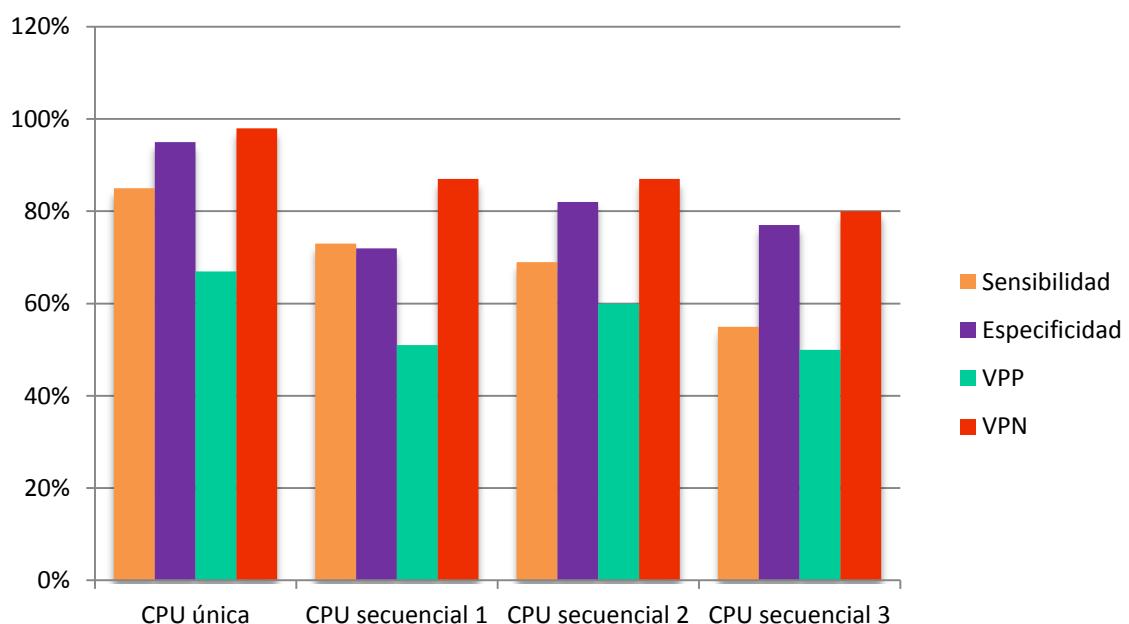


Fig. 24. Validez y seguridad de la CPU

## 11. DISCUSIÓN

La CPU es una herramienta diagnóstica complementaria de gran utilidad para el estudio de pacientes con FR y sospecha clínica o analítica de EAIS, en especial la ESP. Sus aplicaciones fundamentales son la orientación etiológica del FR, para distinguir entre primario y secundario, y el diagnóstico precoz de la ESP<sup>5</sup>. La CPU ha de combinarse con otros estudios complementarios (autoanticuerpos característicos de EAIS) con el fin de aumentar su sensibilidad y valor diagnóstico y pronóstico en las EAIS. No obstante, si un paciente con FR tiene un patrón capilaroscópico normal, probablemente nos encontremos ante un FR primario, sobre todo si la autoinmunidad es negativa<sup>6</sup>.

El presente trabajo se centra especialmente en analizar la necesidad de repetir la CPU (y en este caso cuántas veces) de forma sistemática, para monitorizar la evolución del FR hacia una EAIS o la progresión de la ESP diagnosticada en una fase inicial.

Para alcanzar este objetivo creemos que nuestro estudio ofrece las ventajas siguientes: un notable tamaño muestral (1.071 pacientes), el tratarse de pacientes seleccionados (atendidos en un centro terciario de referencia y en una Unidad especializada), el tiempo de seguimiento planificado, con exploraciones capilaroscópicas bienales, la uniformidad de las condiciones técnicas en las que se han realizado las pruebas (el mismo material y ambiente) y la mínima variabilidad interobservador, dado que la práctica totalidad de las exploraciones las ha realizado el mismo facultativo. Cuando a un paciente remitido por un servicio distinto a Medicina Interna se le detectaban anomalías capilaroscópicas sugestivas de EAIS, su seguimiento pasaba a cargo de la UEAS; por eso las derivaciones procedentes de Medicina Interna suponen el 95% en el grupo de las CPU secuenciales.

Entre las limitaciones del presente estudio podemos citar las propias de su carácter retrospectivo, la lógica subjetividad de la prueba en lo referente a aspectos no mensurables (color de fondo pericapilar, ramificaciones simples, etc.), y el hecho de que a algunos pacientes con ESP se les realizara la primera CPU en un estadio avanzado de la enfermedad, de modo que la repetición de la prueba no aportaba información relevante, pues tanto el diagnóstico como las lesiones microangiopáticas ya se habían establecido en la primera CPU.

Un sesgo que hemos hallado en el estudio ha sido que algunas de las CPU que constan como únicas son, en realidad, las primeras de una serie de CPU secuenciales que aún no se habían realizado en el momento de la elaboración de este trabajo. Por eso, en los resultados aparece magnificado el número de alteraciones morfológicas observadas en las CPU únicas. Pensamos que, más adelante, estos pacientes pasarán a encuadrarse dentro del grupo de las CPU secuenciales, distribuyéndose así los hallazgos en la forma esperada.

La detección de anomalías morfológicas en una primera CPU obliga a planificar un seguimiento del paciente mediante CPU sucesivas, al haberse descrito casos de FR aparentemente primarios de larga evolución. El índice pronóstico PRINCE (*Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination*)<sup>9</sup>, que estima el riesgo a cinco años de desarrollar ESP en pacientes con FR, establece que los hallazgos capilaroscópicos con mayor VPP son la pérdida capilar, las hemorragias y los megacapilares, aspectos que se constatan también en nuestro estudio, observándose una mayor proporción de dichas alteraciones en las CPU secuenciales.

Los resultados de nuestro trabajo revelan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de CPU solicitadas para el estudio del FR entre las únicas y las secuenciales. El FR fue el motivo de solicitud en el 78,5% de las CPU únicas y en el 90,4% de las secuenciales, lo que demuestra el gran interés que existe en aclarar la etiología del trastorno entre los especialistas que lo atienden, mediante la monitorización del fenómeno con CPU secuenciales.

En lo referente a los patrones capilaroscópicos, ha sido el patrón inespecífico el más frecuentemente observado en las CPU únicas (que no se han repetido por este mismo motivo). También hemos observado que el porcentaje de CPU con patrón esclerodermia ha sido significativamente mayor en las secuenciales que en las únicas, lo que avala la importancia de repetir las exploraciones ante un diagnóstico inicial de patrón esclerodermia para vigilar su evolución. A este respecto, estudios recientes han demostrado que la transición entre diferentes patrones de lesión microvascular ocurre en el 50% de los pacientes con ESP, y se recomienda, por ello, una monitorización estrecha en los que muestran una progresión rápida desde el patrón precoz al activo, cambio que anuncia la aparición de nuevas manifestaciones clínicas<sup>18,19</sup>. Los estudios existentes sobre CPU secuenciales confirman el valor de la seriación de las exploraciones en pacientes con ESP, con la finalidad de monitorizar la progresión de la enfermedad y detectar precozmente una posible afectación visceral<sup>20</sup>.

En la evolución de las CPU secuenciales hemos observado que la mayoría se han mantenido estables con el paso del tiempo y que el empeoramiento en el diagnóstico capilaroscópico se ha dado mayoritariamente en las CPU con patrón inicial de esclerodermia, alcanzando este hallazgo significación estadística. Sin embargo, la progresión completa para el patrón esclerodermia descrita por Cutolo, entendida como el paso por las tres fases capilaroscópicas (precoz, activa, tardía)<sup>12</sup>, no se ha observado en ninguno de los casos analizados por nosotros, aunque es posible que pueda darse en futuras observaciones.

Finalmente, al analizar la concordancia entre los resultados de las CPU secuenciales, hemos visto que los cambios evolutivos eran más evidentes entre las dos primeras observaciones, lo que obligaba a verificar estos hallazgos realizando al menos una tercera CPU que sirviera para confirmar el diagnóstico y valorar la progresión de la enfermedad. Menos útil para este propósito ha sido prolongar las exploraciones más allá de 6 años, al haber encontrado que la rentabilidad diagnóstica de la CPU se ve reducida en las exploraciones más alejadas. Como indicador de la validez diagnóstica de la CPU, el parámetro más importante ha sido su elevado VPN, que alcanza el 98% en las CPU únicas y no baja del 80% en la tercera secuencial, hallazgos similares a los descritos en la literatura médica<sup>4</sup>.

En consecuencia, creemos que no es necesario repetir la CPU ante un resultado inicial de normalidad –a no ser que concurran otros datos como la fuerte sospecha clínica de EAIS o una autoinmunidad positiva<sup>21</sup>, y que para el correcto seguimiento del paciente, en general es suficiente con realizar tres CPU con una periodicidad bienal. Esta actitud se fundamenta y viene avalada por otros estudios realizados a largo plazo<sup>22</sup>.

## 12. CONCLUSIONES

- En las CPU secuenciales, el patrón capilaroscópico predominante ha sido el patrón esclerodermia, con un porcentaje mayor que en las CPU únicas (35,8% frente a un 14,4%). Los patrones capilaroscópicos se mantienen estables tras repetir las CPU en un 29,1% de los casos y mejoran (regresan) en un 18,3%, mientras que solo empeoran (progresan) el 8,7%.
- La progresión completa del patrón esclerodermia descrita por Cutolo (de patrón precoz a activo y de éste a tardío) no se ha observado en ningún caso. Sí se han observado progresiones rápidas (de precoz a tardío) y progresiones incompletas (de precoz a activo), sin poder descartar que se llegasen a completar prolongando el tiempo de estudio.
- Se ha observado una aceptable concordancia entre las CPU secuenciales: moderada entre la 1<sup>a</sup> y la 2<sup>a</sup>, muy buena entre la 2<sup>a</sup> y la 3<sup>a</sup> y buena entre la 3<sup>a</sup> y la 4<sup>a</sup>.
- La CPU es una prueba muy rentable para el diagnóstico y monitorización de la evolución en pacientes con FR y sospecha de ESP, tanto las realizadas de manera aislada (VPN del 98%) como las secuenciales (VPN del 80-87%).

## 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Atrio A, Pérez Gómez A, Albarrán Hernández F, et al. Autoinmunidad, concepto, factores etiopatogénicos, mecanismos y clasificación. En: Enfermedades del sistema inmune. Medicine. 2005;9(34):2219-77.
2. Colmenares Roldán LM, Velásquez Franco CJ, Mesa Navas MA. Capilaroscopia en esclerosis sistémica: una revisión narrativa de la literatura. Rev Colomb Reumatol. 2016;23(4):250-258.
3. Garra V, Danese N, Rebella M, Cairoli E. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev Med Uruguay. 2012;28(2):89-98.
4. Todolí Parra JA. En: Manual de capilaroscopia periungueal, 2<sup>a</sup> edición. Madrid: Ed. Adalia; 2009.
5. Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. Rev Esp Reumatol. 2004;31(9):514-20.
6. Tolosa Vilella C, Simeón Aznar CP, Gabarro Julià L. El fenómeno de Raynaud. Med Clin (Barc). 2009;132(18):712–718.
7. Maverakis E, et al., International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon, Journal of Autoimmunity (2014). Disponible en Internet: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.020>
8. Herrick AL, Wigley FM et al. Primary Raynaud's phenomenon. Wigley F.M., Herrick AL, Flavahan N, et al, eds. Raynaud's Phenomenon: A Guide to Pathogenesis and Treatment. 1<sup>a</sup> ed. New York: Springer-Verlag New York Inc. 2014;81-93.
9. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). Arthritis Rheum. 2008;58(7):2174-82.
10. Trombetta AC, Smith V, Pizzorni C, et al. Quantitative Alterations of Capillary Diameter Have a Predictive Value for Development of the Capillaroscopic Systemic Sclerosis Pattern. J Rheumatol. 2016;43(3):599-606.
11. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013;72:1747-55.
12. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's Phenomenon and the Role of Capillaroscopy. Arthritis Rheum. 2003;48(11):3023–30.

13. Gómez M. Videocapilaroscopia periungueal. Su relevancia en el diagnóstico muy temprano de la esclerosis sistémica. Rev Arg Reumatol. 2013;24(2):22-25.
14. Fichel F, Baudot N, Gaitz JP, et al. Systemic sclerosis with normal or nonspecific nailfold capillaroscopy. Dermatology. 2014;228(4):360-7.
15. Cutolo M, Pizzorni C, Meroni M, et al. La videocapillaroscopia ungueale nel monitoraggio del fenomeno di Raynaud en ella diagnosi precoce della sclerosi sistemica. Reumatismo. 2010; 62(4):237-247.
16. Maricq HR. Capillaroscopy in Raynaud's síndrome. Vasc Med Rev. 1992;3:3-20.
17. Restrepo JP, Gutiérrez M, De Angelis R, et al. Utilidad de la videocapilaroscopia de lecho ungular en el diagnóstico de enfermedades reumáticas. Rev Asoc Colomb Dermatol 2009; 17(3):154-61.
18. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, et al. Timing of Transition Between Capillaroscopic Patterns in Systemic Sclerosis. Arthritis Rheum. 2012;64(3):821-825.
19. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2013;40(12):2023-8.
20. Avouac J, Lepri G, Smith V, et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum. Disponible en Internet: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.006>.
21. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G. Early Systemic Sclerosis: Analysis of the Disease Course in Patients With Marker Autoantibody and/or Capillaroscopic Positivity. Arthritis Care and Research. 2014;66(10):1520-27.
22. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2008; 58(12): 3902-12.

## 14. ANEXOS

### ANEXO 1

#### EJEMPLO DE INFORME CAPILAROSCÓPICO

**CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL**

ID: 2338 Fecha petición: 20/02/2017  
Fecha 21/02/2017

Nombre \_\_\_\_\_ NHC \_\_\_\_\_ Úlceras digitales:  no  
Apellidos \_\_\_\_\_ NSS \_\_\_\_\_ Diagnóstico clínico: **ESCLERODERMIA**  
Remitente \_\_\_\_\_ Sexo **Mujer** Perfil inmunológico: \_\_\_\_\_

Diagnóstico **Esclerodermia F. Raynaud (15 años evol)**

Tamaño medio capilar **normal** Dilatación difusa   
Color de fondo **Normal** Dilatación limitada   
Pérdida capilar **no** Dilatación moderada   
Megacapilares **16** Dilatación simétrica   
Hemorragias  Dilatación asimétrica   
Microhemorragias traumáticas   
Microhemorragias pila de moneda   
Microhemorragias lineales  Dilatación apical   
Microhemorragias en banda

**Estudio capilar cuantitativo:** \_\_\_\_\_

**Flujo capilar:** \_\_\_\_\_

**Diagnóstico capilaroscópico:** **Esclerodermia**

Patrón esclerodermia: **Activo** Desestructuración capilar   
Tipo esclerodermia: **limitada** Patrón de asa corta   
Trombosis capilar   
 Patrón activo

**Anomalías morfológicas**

<input checked="" type="checkbox"/> Ramificaciones	<input type="checkbox"/> Sinusoidales	<input type="checkbox"/> Pentoxyfilina
<input type="checkbox"/> Simples	<input type="checkbox"/> Tortuosidades simples	<input type="checkbox"/> ERAs
<input type="checkbox"/> En cactus	<input type="checkbox"/> Tortuosidades en S	<input type="checkbox"/> PDIs
<input type="checkbox"/> En almena	<input type="checkbox"/> Tortuosidades en tirabuzón	Otros: <b>Desacort 6</b>
<input type="checkbox"/> En trébol		
<input type="checkbox"/> Presencia de halo	<input checked="" type="checkbox"/> Desestructuración capilar	
<input type="checkbox"/> Plexo venoso visible	<input type="checkbox"/> Patrón de asa corta	
<input checked="" type="checkbox"/> Zonas avasculares	<input type="checkbox"/> Trombosis capilar	
<input type="checkbox"/> Telangiectasias		

**Comentario**  
*Destacan megacapilares con alguna microhemorragia y zonas avasculares adyacentes. Algun capilar elongado y desestructurado. Compatible con esclerodermia limitada de larga evolución.*

PATRÓN	PRECOZ	ACTIVO	TARDÍO
Megacapilares	+/-	+++	+
Hemorragias	+/-	+++	+
Desestructuración capilar	-	+	+++
Pérdida capilar	-	+	+++
Ramificación	-	+/-	++
Edema	-	+/-	-

Firmado: **DR. SÁEZ COMET** Zaragoza, a 27-may-17 23:20:45 Imprimir registro

## ANEXO 2

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO SOBRE CESIÓN DE DATOS PERSONALES**

En cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos de que los datos por Vd. facilitados pasarán a formar parte de un fichero informático propiedad del equipo médico de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Miguel Servet. La finalidad de esta base de datos es mejorar la atención médica proporcionada a los pacientes, potenciar la información entre nuestra Unidad y su médico de Atención Primaria u otros especialistas, y favorecer la investigación en enfermedades autoinmunes sistémicas. Así mismo, le informamos de que Vd. puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición poniéndose en contacto con los siguientes médicos especialistas en Medicina Interna en el teléfono 976 765 500:

Dr. Luis Sáez Comet.....: extensión 2799

Dra. Mercedes Pérez-Conesa.....: extensión 2799

Dr. Juan Escobedo Palau.....: extensión 2799

Dr. José Velilla Marco.....: extensión 2136

En el ámbito de la presente relación y en virtud del presente documento:

D/Dña.: \_\_\_\_\_ con N.I.F.\_\_\_\_\_

Certifica que cede datos de carácter personal a esta Unidad y que en virtud de lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, dichos datos pueden ser utilizados para mejorar su atención médica, para informar a su médico de Atención Primaria u otros especialistas y para la realización de estudios de investigación.

Y para que conste y sirva a los efectos oportunos, firmamos el presente documento:

En Zaragoza a,

Fdo.- Dr.

Fdo.- El cedente de datos de carácter personal

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.