



UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia

Informe final trabajo de investigación

Patrón videocapilaroscópico anormal y su asociación con manifestaciones clínicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Maria Fernanda Alvarez Barreneche
Estudiante cohorte 30

Coinvestigadores

Miguel Antonio Mesa Navas
Carlos Jaime Velásquez

Asesor del proyecto

Oscar Iván Quiros

Grupo de Investigación Unidad de Inmunología Clínica y Reumatología
Línea de capilaroscopia
Universidad Pontificia Bolivariana

Facultad de Medicina
División de posgrados en Salud Pública
Maestría de epidemiología
Grupo de investigación epidemiología y bioestadística aplicada
Línea epidemiología aplicada

Universidad CES

Medellín, noviembre 18, 2019

TABLA DE CONTENIDO

1	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	5
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.2	JUSTIFICACIÓN	7
1.3	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
2	MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL	9
2.1	MARCO TEÓRICO	9
2.1.1	DEFINICIÓN DE LES	9
2.1.2	MANIFESTACIONES LES	9
2.1.3	EPIDEMIOLOGÍA DEL LES	13
2.1.4	ÍNDICES DE ACTIVIDAD EN LES	14
2.1.5	ÍNDICES DE DAÑO	16
2.1.6	DESCRIPCIÓN CAPILAROSCOPIA.....	17
2.1.7	CAPILAROSCOPIA EN ESCLEROSIS SISTÉMICA	20
2.1.8	CAPILAROSCOPIA EN OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS	21
2.2	MARCO CONCEPTUAL.....	22
2.2.1	CAPILAROSCOPIA EN LES	22
2.2.2	ESTUDIOS DE VIDEOCAPILAROSCOPIA EN LES	23
3	HIPÓTESIS	25
4	OBJETIVOS	26
4.1	GENERAL	26
4.2	ESPECÍFICOS.....	26
5	METODOLOGÍA	27
5.1	ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	27
5.2	TIPO DE ESTUDIO	27
5.3	POBLACIÓN.....	28
5.3.1	POBLACIÓN DE REFERENCIA	28
5.3.2	POBLACIÓN DE ESTUDIO	28
5.3.3	MUESTRA	28
5.4	DISEÑO MUESTRAL Y CALCULO DE LA MUESTRA.....	28
5.4.1	DISEÑO MUESTRAL	28
5.4.2	CÁLCULO DE LA MUESTRA	29

5.5	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	29
5.5.1	VARIABLE DEPENDIENTE.....	29
5.5.2	VARIABLES INDEPENDIENTES	29
5.5.3	FIGURA 2. DIAGRAMA DE VARIABLES	30
5.6	TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	30
5.6.1	FUENTES DE INFORMACIÓN.....	30
5.6.2	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	30
5.6.3	PROCESO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	31
5.7	PRUEBA PILOTO	31
5.8	CONTROL DE SEGOS Y ERRORES	32
5.9	PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	33
5.9.1	TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	33
5.9.2	PLAN DE ANÁLISIS	33
5.10	PLAN DE DIVULGACIÓN DE DATOS	34
6	CONSIDERACIONES ÉTICA	35
6.1	NORMATIVIDAD NACIONAL E INTERNACIONAL.....	35
6.2	PRINCIPIOS ÉTICOS.....	35
7	RESULTADOS	37
7.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	37
7.2	ANÁLISIS BIVARIADO	42
7.3	ANÁLISIS MULTIVARIADO	47
8	DISCUSIÓN	49
9	CONCLUSIONES	53
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
11	ANEXOS	67
11.1	CUESTIONARIO ENTREVISTA PACIENTES.....	67
11.2	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	82
11.3	CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	90

RESUMEN

Introducción: la capilaroscopia es un estudio no invasivo que puede determinar si un fenómeno de Raynaud es primario o secundario y si es típico de esclerosis sistémica. A partir de esta enfermedad se sabe cuándo un patrón capilaroscópico es normal y cuáles son los anormales. Sin embargo, no está del todo claro la utilidad de la capilaroscopia en otras enfermedades reumatológicas como el lupus. Este estudio pretendió determinar las alteraciones videocapilaroscópicas en el lupus y su asociación con manifestaciones clínicas.

Metodología: estudio de corte transversal con intención analítica, se realizó videocapilaroscopia a 76 pacientes con lupus durante el primer semestre de 2019 y se revisaron sus historias clínicas. Para el reporte de asociación se realizó la prueba Chi², Fisher y U de Mann Whitney y se determinaron las razones de prevalencia (RP). Se realizó un análisis multivariado en el que se incluyeron las variables según el criterio de Hosmer Lemeshow.

Resultados: el 93,4 % (n=71) de los pacientes fueron de sexo femenino, la mediana de edad fue 33,5 años (rango intercuartílico (RIQ) 27-44,8), la mediana de evolución de la enfermedad fue 84 meses (RIQ 30-168). Las principales manifestaciones clínicas fueron articulares, cutáneas, hematológicas y fenómeno de Raynaud. Se encontró que los pacientes que tenían manifestación vascular tenían mayor frecuencia de alteraciones capilaroscópicas (RP 3,22 intervalo de confianza (IC) 95 % 1,03-10,07) y en el análisis multivariado las manifestaciones vasculares como tener Raynaud más de una vez a la semana (RP 2,27 IC 95 % 1,09-4,73) y la hipertensión pulmonar (RP 3,66 IC 95 % 1,25-10,72) mostraron mayor frecuencia de alteraciones capilaroscópicas.

Discusión: los pacientes con lupus que tienen más alteraciones capilaroscópicas son los que tienen manifestaciones vasculares. Por el tipo de diseño del estudio no posible saber si estas alteraciones son secundarias a la enfermedad o un predictor de ellas. Estos hallazgos abren la puerta a otros estudios donde pueda realizarse un seguimiento y establecer causalidad.

Palabras clave: Angioscopia microscópica, Lupus eritematoso sistémico, Fenómeno de Raynaud, Hipertensión pulmonar, Índice de severidad de la enfermedad.

1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad que consiste en una afectación del sistema inmune y se caracteriza por un espectro de manifestaciones clínicas multisistémicas y de laboratorio, tiene un curso variable, con ciclos de remisión – actividad. Afecta principalmente a mujeres que se encuentran entre la pubertad y la menopausia. Su demora en el diagnóstico puede llevar a mayor daño acumulado, disminución en la calidad de vida y aumento de la mortalidad (1).

La incidencia anual de LES en Estados Unidos va desde dos a 7,6 por cien mil habitantes/año y la prevalencia varía ampliamente entre 19 a 159 por cien mil habitantes, dependiendo de la definición usada, la raza (es mayor en no caucásicos), el historial genético, la edad y el sexo (2). Es mucho más común en mujeres que en hombres con una relación 9:1, pero tiene un comportamiento más agresivo en los segundos (2). Adicionalmente factores económicos, exposiciones ambientales, la región geográfica y el país de origen, también hacen que la epidemiología de esta enfermedad varíe (3). En Latinoamérica, la incidencia va de 6,3 a 8,7 por cien mil habitantes/año y la prevalencia de 58 a 98 por cien mil habitantes de acuerdo con estudios realizados en Brasil y Argentina entre 2002 y 2014 (3–6). En Colombia se tienen estadísticas del Sistema Integral de Información de la Protección Social en donde se reporta una prevalencia de 87,7 por cien mil habitantes (7).

Las manifestaciones clínicas del LES son variables, por lo que se ha postulado que existen diferentes subtipos que dependen de los anticuerpos, el ambiente y el bagaje genético (8). La nefritis lúpica por ejemplo, es una de las manifestaciones más graves y es más común en mestizos, descendientes de africanos y asiáticos. Adicionalmente, la respuesta al tratamiento no es uniforme y depende también mucho de la raza (8,9). Igualmente, las manifestaciones van a depender de la vía inmunológica afectada.

Dentro de la fisiopatología del LES se ha encontrado daño de las células endoteliales que esta mediado por la homocisteína y las citoquinas proinflamatorias, como el IFN α , las cuales afectan la función endotelial y disminuyen la disponibilidad de células precursoras para reparar la lesión endotelial. Las lipoproteínas de alta densidad proinflamatorias (HDL) y una disfunción de las HDL mediadas por anticuerpos también se han relacionado con la reparación defectuosa del endotelio. Además, las variantes patógenas de ITAM (motivo de activación de la inmunotirosina) alteran su unión a la ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1) y pueden aumentar la adherencia de los leucocitos a las células endoteliales activadas. La degradación dañada del ADN (Ácido desoxirribonucleico) como resultado de mutaciones de la exonucleasa de reparación 3'1 (TREX1) y el aumento

de la acumulación de ADN monocatenario derivado de retroelementos endógenos en células endoteliales puede activar la respuesta de ADN estimulante de IFN y una lesión directa inmunitaria mediada a la vasculatura (10).

El LES suele presentar picos de actividad (aumento de los síntomas de la enfermedad) que pueden ser confundidos con infección, por lo que se hace difícil en algunas ocasiones, establecer si se requiere mayor inmunosupresión o el inicio de antimicrobianos. Para lo anterior se han desarrollado varios índices de actividad como el British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) (11) y el SLEDAI (12), con sus diferentes variaciones, SELINA (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment Group) SLEDAI, SLEDAI-2K y una versión mexicana que excluye algunas variables de laboratorio para disminuir costos (13,14). Aunque cada uno de estos índices se ha usado para medir la actividad de la enfermedad, incluyen elementos distintos, que evalúan diferentes sistemas, órganos y medidas de laboratorio. Todos estos puntajes, tienen mayor o menor grado de validación y ninguno ha sido aceptado como el único o el estándar de elección. La selección de la herramienta de evaluación de la actividad de la enfermedad más adecuada, dependerá fundamentalmente, del contexto en el que se utilice y de la pregunta que se deba responder (14).

Dadas las dificultades en algunas ocasiones para definir que manifestaciones puede hacer un paciente y definir la actividad, la videocapilaroscopia se propone en algunos artículos como la herramienta para detectar algunas manifestaciones y actividad (que así ya estén presentes son difíciles clínicamente de diagnosticar) (15–19), dado el daño endotelial que puede verse por activación del sistema inmune. Esta es una técnica no invasiva que permite el estudio de la microcirculación; puede realizarse en cualquiera de las localizaciones anatómicas en las cuales los capilares terminales toman una orientación paralela a la piel (conjuntiva ocular, región periareolar y mucosa labial), sin embargo, son los capilares del lecho ungular de las manos los que por su accesibilidad son estudiados de forma rutinaria (20). Aunque, los capilares pueden evaluarse por otras técnicas como el dermatoscopio, oftalmoscopio, microscopio de luz (estereoscopio) y microscopio USB, el más indicado es el videocapilaroscopio digital (21), el cual permite valorar las anomalías microvasculares de forma dinámica con un aumento óptico adecuado (200x), así como el estudio computarizado de los distintos parámetros capilares, generando estimaciones cuantitativas y semicuantitativas, de acuerdo a los parámetros que se tengan en cuenta, y permitiendo aproximaciones más exactas y estandarizadas (20,22).

La capilaroscopia puede determinar si un fenómeno de Raynaud es primario o secundario y si es típico de esclerosis sistémica (23,24); a partir de esta enfermedad se sabe qué es un patrón videocapilaroscópico normal y cuáles son los anormales, pero que no configuran para una esclerosis sistémica (25). Sin embargo, no está del todo claro la utilidad de la capilaroscopia en otras enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide, LES y enfermedad mixta del tejido conectivo (26).

En LES hay varios estudios que han reportado un posible patrón, sin embargo, no está sistemáticamente descrito dada la heterogeneidad de los estudios, en donde se ha evaluado asociación con manifestaciones clínicas, anticuerpos y actividad de la enfermedad (19,27–33). Se ha encontrado que la morfología de los capilares esta alterada, siendo más tortuosos y con mayor presencia de hemorragias. En cuanto al tamaño y dimensiones de los capilares ungueales los estudios muestran hallazgos distintos entre unos y otros (16,27,34,35). Se ha asociado con actividad de la enfermedad, especialmente cuando se realizan mediciones semicuantitativas (19,27,29–31,33,36,37). Con respecto a la asociación con las diferentes manifestaciones del LES los resultados son discordantes y se ha propuesto que dependen más del fenotipo de LES (29,31,38), en donde los pacientes que más exhiben cambios son los que tienen compromiso vascular y fenómeno de Raynaud. Con respecto al tipo de anticuerpos se ha encontrado que con anticardiolipinas, antiSM, antiDNA, anti RNP y antiLA podría haber una asociación con ciertas alteraciones capilaroscópicas (28).

En una revisión sistemática publicada por Cutolo et al (28) en 2018, se encontraron 40 artículos sobre capilaroscopia en LES, de estos, nueve fueron realizados con videocapilaroscopia y con población europea, la cual tiene un comportamiento más benigno de la enfermedad por ser en su mayoría, caucásicos, por lo cual no son representativos de la población Latinoamericana, dado que la cohorte GLADEL (Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus)(39) y LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs Nurture) (40) han mostrado las grandes diferencias que existen en manifestaciones de la enfermedad entre europeos y americanos, las cuales no solo están dadas por su trasfondo genético, sino también ambiental y socioeconómico. Dado esto, es necesario conocer los cambios videocapilaroscópicos del LES en la población colombiana y si existe una asociación con manifestaciones específicas de la enfermedad con el fin de generar hipótesis para nuevos estudios de seguimiento que permitan saber si las alteraciones videocapilaroscópicas son previas a la manifestación o posteriores a esta y si existen cambios en la videocapilaroscopia una vez la manifestación está controlada.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La capilaroscopia tiene un papel muy claro en esclerosis sistémica, en donde ayuda a definir patrones tempranos que permiten intervenciones rápidas, activos que hablan de la necesidad de un manejo inmediato, para evitar complicaciones más graves; y tardíos, donde cualquier intervención generará pocos cambios en la condición del paciente. Esta herramienta ha sido tan importante que fue incluida en los criterios de esclerosis sistémica de 2015 (41). No obstante, en LES y otras enfermedades reumatológicas su utilidad no es muy clara, algunos estudios han encontrado asociación con actividad, con algunas manifestaciones de la enfermedad y perfiles serológicos. Encontrar utilidad de la capilaroscopia en estos escenarios, sería de gran ayuda, dado que definir actividad en LES no es fácil; a pesar de existir varios puntajes, estos son limitados, ya que un mismo valor puede

estar asociado con diferentes tipos de gravedad de la enfermedad, por ejemplo, múltiples manifestaciones leves versus una sola manifestación grave (definida como cualquier condición que ponga en riesgo la vida del paciente o función de un órgano). Además, la mejoría en un órgano puede ir acompañada de empeoramiento en otro, mientras que el puntaje resumido puede permanecer sin cambios (14), por lo que en muchas ocasiones, es solo la experiencia del reumatólogo la que determina actividad. Por otro lado las manifestaciones en LES son múltiples, siendo unas mucho más graves (compromiso renal, neuropsiquiátrico, hemorragia alveolar) y difíciles de predecir, llevando a un daño acumulado importante cuando no se logra un adecuado control a tiempo (42).

Se ha postulado en varios estudios que puede existir una asociación entre alteraciones capilaroscópicas y el compromiso sistémico, así como actividad de la enfermedad (16,19,27,29–31,33,35–37), sin embargo los hallazgos han sido contradictorios y no han sido realizados en población latinoamericana, la cual por su bagaje genético, económico y ambiental tiende a tener compromisos más graves (39).

Encontrar una asociación con el tipo de manifestación abre la puerta a estudios futuros que permitan esclarecer si la afectación capilaroscópica aparece primero y puede tratarse al paciente desde el momento de la alteración y con ello disminuir el impacto en el deterioro de la calidad de vida y los costos, los cuales son bastantes importantes en una población que en su mayoría es joven y cuyas incapacidades afectan la fuerza laboral (43).

La factibilidad de este estudio es alta; por ser un estudio transversal no requiere invertir tanto tiempo del reumatólogo capilaroscopista, puesto que no sería necesario un seguimiento. Los pacientes ambulatorios se citarán con la ayuda de las fundaciones FUNDARE y GALES que se encuentran en Antioquia, de la consulta de capilaroscopia de la Clínica Bolivariana y por referencia de otros centros. No se requiere comprar el videocapilaroscopio dado que es propiedad de la Clínica Bolivariana, ni entrenarse en la técnica dado que los dos coinvestigadores están formados en capilaroscopia.

Con respecto a las consideraciones éticas, este proyecto se encuentra dentro del marco de riesgo mínimo de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 (44) dado que se hará una entrevista y se usará un videocapilaroscopio para revisar el lecho ungueal, lo cual no es invasivo, no tiene exposición a radiación ionizante, ni genera lesiones a las pacientes.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de anomalía del patrón videocapilaroscópico y su asociación con manifestaciones clínicas en pacientes con LES atendidos en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín en el primer semestre de 2019?

2 MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 DEFINICIÓN DE LES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune compleja, crónica, con un curso de recurrencia-remisión, cuya afectación es mayor sobre las mujeres y niños. Sus manifestaciones son múltiples, pudiendo presentarse en todos los órganos y sistemas, con un espectro que va de leve hasta devastadora y potencialmente mortal (42). Además, con múltiples alteraciones serológicas que en algunas ocasiones pueden ayudar a definir actividad de la enfermedad u orientar a posibles compromisos.

2.1.2 MANIFESTACIONES LES

- **Mucocutánea**

La afectación mucocutánea es casi universal en el LES con lesiones tanto específicas de lupus como no específicas. Las lesiones específicas de lupus se pueden clasificar como agudas, subagudas, y crónicas.

- Erupciones agudas: la clásica erupción en alas de mariposa se presenta de forma aguda como una lesión eritematosa elevada, con prurito o dolorosa, en una distribución malar, comúnmente precipitada por la exposición a la luz solar. La erupción puede durar de días a semanas y esta comúnmente acompañada de otras manifestaciones inflamatorias de la enfermedad.
- Erupciones subagudas: lupus cutáneo subagudo no se asocia uniformemente con LES, aproximadamente el 50% de los pacientes afectados tienen LES y alrededor del 10% de los pacientes con LES tienen este tipo de lesión.
- Erupciones crónicas: lupus eritematoso discoide, las lesiones se desarrollan en hasta el 25% de los pacientes con LES. Los pacientes con lupus discoide tienen un riesgo de 5-10% aproximadamente de desarrollar LES que tiende a ser leve. El riesgo es aún mayor con numerosos y lesiones cutáneas generalizadas (10).
- El fenómeno de Raynaud es frecuentemente informado en pacientes con LES y los cambios morfológicos en la capilaroscopia con pliegue ungueal son comunes (19).

- **Musculoesquelético**

El sistema musculoesquelético está afectado en 53–95% de los pacientes con LES y tiene diferentes presentaciones.

- Artritis/artropatía: artralgias no erosivas, no deformantes, con artritis en una distribución similar a la reumatoide.
- Miositis: mialgias generalizada y sensibilidad muscular, son comunes durante las exacerbaciones de la enfermedad. La miositis que afecta a los músculos

proximales se ha reportado en 5 a 11% de los casos y puede desarrollarse en cualquier momento.

- **Necrosis ósea avascular:** es una de las principales causas de morbilidad y discapacidad en el LES, ocurre en 5 a 12%, pudiendo ser mayor el porcentaje si se realiza resonancia magnética (10).

- **Renal**

La afectación renal clínica se produce en 40 a 70% de todos los pacientes con LES y es una de las principales causas de morbilidad y hospital. La proteinuria es la característica dominante de la nefritis lúpica y suele ir acompañada de hematuria glomerular. Si se tiene en cuenta el reporte de biopsia el 100% de los pacientes con LES tendrán afectación renal (45). En este estudio la manifestación renal se tuvo en cuenta cuando tenía de la clase III en adelante.

- **Neurológica**

El LES afecta tanto al sistema nervioso central como al sistema nervioso periférico, es la manifestación menos entendida y sigue siendo una entidad diagnóstica compleja como resultado de sus múltiples presentaciones. Se ha reportado disfunción cognitiva en hasta 20-30% de los pacientes con LES, pero suele ser leve. La psicosis se reporta en hasta el 3.5% de los pacientes y se caracteriza por la presencia de delirios o alucinaciones. Las crisis generalizadas y focales se reportan en 7-10% de los pacientes y pueden también estar asociadas con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. La mielitis transversa y la corea son manifestaciones raras, ocurre en <1% de los pacientes. A nivel periférico se ha reportado neuropatía sensoriomotora en hasta el 1% de pacientes y aunque son raras, son una de las principales causas de morbilidad (46).

- **Cardiovascular**

La afectación cardíaca en el LES puede incluir pericardio, miocardio, tejido valvular, y arterias coronarias.

- La miocarditis del LES es una condición grave, puede ser la manifestación de inicio o puede ocurrir durante el curso de la enfermedad.
- Vasculitis coronaria manifestándose como angina o infarto.
- La endocarditis de Libman-Sacks no es infecciosa, pero puede manifestarse como síntomas similares a la de endocarditis infecciosa (47).

- **Pulmonar**

Las manifestaciones pulmonares pueden ser agudas o indolentes. La serositis puede afectar tanto al corazón como al pulmón y pueden coexistir. La afectación vascular puede presentarse como hemorragia alveolar difusa, enfermedad tromboembólica e hipertensión pulmonar. El dolor pleurítico está presente en el 45 a 60% de los pacientes y puede ocurrir con o sin una efusión pleural, con efusiones pleurales clínicamente aparentes reportadas hasta en un 50%. La enfermedad

pulmonar intersticial clínicamente significativa complica el LES en 3 a 13% de los pacientes, pero rara vez es grave.

La neumonitis aguda por lupus se presenta como tos, disnea, dolor pleurítico, hipoxemia y fiebre en 1 a 4%. La hemorragia alveolar suele ocurrir en pacientes con antecedentes conocidos de LES, títulos elevados de anticuerpos anti-DNA y enfermedad extrapulmonar activa. La broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsias de pulmón transbronquial suelen ser necesarias para confirmar el diagnóstico. El síndrome del pulmón encogido se caracteriza por disnea progresiva y volúmenes pulmonares pequeños en las radiografías de tórax, y se cree que es secundario a la disfunción diafragmática (10).

- **Hematológico**

La afectación hematológica puede encontrarse en el momento del diagnóstico o puede ocurrir después, como parte de espectro clínico de la enfermedad o inducida por medicamentos. El más común de los trastornos hematológicos es la linfopenia, seguida por la anemia (45). La anemia hemolítica autoinmune se presenta en el 10% de los pacientes, sin embargo, el hecho de tener coombs directo positivo, no es signo de anemia hemolítica, si no que puede ser solamente un marcador de la enfermedad (10).

- **Gastrointestinal**

Las manifestaciones gastrointestinales casi siempre son secundarias a medicamentos, vasculitis o trombosis. Caso aparte sucede con el hígado, la enfermedad hepática puede ser más común en el LES de lo que se pensaba inicialmente. El término "hepatitis lupoide" se usaba anteriormente para describir la hepatitis autoinmune debido a las similitudes clínicas y serológicas con el LES. Los autoanticuerpos pueden ayudar a distinguir entre la hepatitis autoinmune y la enfermedad hepática asociada con el lupus. Los ANAs se pueden ver en ambos trastornos, pero los anticuerpos contra el músculo liso y anti-mitocondriales no son comunes en el LES (<30%) y, por lo general, cuando se encuentran son a títulos bajos. En la hepatitis asociada al lupus, la histología rara vez muestra la hepatitis de interfaz con necrosis gradual característica de la hepatitis autoinmune, y las químicas asociadas con el hígado tienden a ser más bajas en el lupus con una elevación leve (generalmente de tres a cuatro veces la normal). Otro compromiso no asociado a medicamentos es la enteropatía perdedora de proteínas, la cual puede ser la primera manifestación de la enfermedad, suele aparecer en mujeres jóvenes y se caracteriza por edema profundo e hipoalbuminemia (10,45,46) .

- **Manifestaciones clínicas diferencias por sexo y edad**

Los hombres presentan más comorbilidades cardiovasculares, serositis, adenopatías, esplenomegalia, nefritis, convulsiones, trombosis y positividad del anticoagulante lúpico. Por su parte el eritema malar, la alopecia, la artritis y el fenómeno de Raynaud son más comunes en las mujeres (48).

Las manifestaciones cutáneas son menos frecuentes en grupos de mayor edad, mientras que las manifestaciones hematológicas y renales son comunes en adultos jóvenes. La aparición de síntomas musculoesqueléticos es similar entre sexos y el compromiso renal es más común en hombres (48).

Los pacientes con LES de inicio juvenil, suelen tener un compromiso más grave que los adultos, es más frecuente tener historia familiar y existe un retraso importante en el diagnóstico (49).

- **Manifestaciones clínicas diferencias por etnia**

Los individuos de ascendencia africana o caribeña son más frecuentemente afectados por una erupción discoide en comparación con los europeos, mientras que la fotosensibilidad puede ser más común en europeos (81%) y en personas de Puerto Rico (90%), en comparación con los afroamericanos o hispanos en Texas (ambos 56%) (50). En un estudio realizado en Reino Unido, los individuos afrocaribeños con LES tendían a desarrollar insuficiencia renal antes y de forma más frecuente y temprana (51). La enfermedad renal también es más frecuente en las poblaciones de mestizos (principalmente de Guatemala, México y Perú) con LES (52).

Los individuos no europeos con LES muestran una mayor frecuencia de positividad para autoanticuerpos específicos, como anti-Sm. Los afroamericanos e hispanos con LES muestran una positividad para un mayor número de autoanticuerpos concomitantemente; 53% de afroamericanos y 34% de los hispanos con LES demostraron cuatro o más anticuerpos específicos en comparación con el 19% de los individuos europeos. La positividad de anti-cromatina, anti-Sm, anti-RNP, anti-DNA de doble cadena es mayor en los afroamericanos y en los hispanos en comparación con los europeos (53). Los pacientes asiáticos manifiestan distintos perfiles serológicos, con mayores proporciones de antiDNA de doble cadena, anti-Sm, anti-ribonucleoproteína, anti-Ro y positividad anti-La (54).

La duplicación de la creatinina y la progresión a insuficiencia renal terminal son más comunes en afroamericanos e hispanos con nefritis lúpica (50). En la cohorte SLICC, individuos afroamericanos mostraron las tasas más altas de progresión del daño, seguido de individuos hispanos, con el problema adicional de respuesta más lenta al tratamiento y menor remisión (55). El aumento de las tasas de acumulación de daño en los individuos con ascendencia africana, es una preocupación importante, ya que se ha demostrado que el puntaje de daño al inicio de la enfermedad y las tasas de acumulación de daño son un predictor importante de mortalidad en el LES (50).

- **Daño microvascular en LES**

La enfermedad microvascular en LES es secundaria a depósitos vasculares de complejos inmunes, vasculopatía necrotizante no inflamatoria, microangiopatía trombótica y vasculitis. El LES se caracteriza por activación policlonal de las células

B y la generación de células de memoria autorreactivas que secretan una variedad de anticuerpos que forman complejos inmunes que tienden a depositarse en los pequeños vasos y activar las células endoteliales vía receptores Fcγ (56).

Los anticuerpos antiendotelio están presentes en más del 80% de los pacientes con LES y se considera que tienen un gran papel en la disfunción microvascular, estos reaccionan con los antígenos de células endoteliales como compuestos similares a la heparina, proteínas de choque térmico, proteínas del ribosoma, DNA, complejos histona-DNA, profilina II, inhibidor del activador del plasminógeno, fibronectina y B2 glicoproteína. Los anticuerpos antiendotelio activan las células endoteliales con regulación a la alta de las moléculas de adhesión de los leucocitos (E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 y la molécula de adhesión endotelial de leucocitos tipo 1), secreción de quimiocinas (proteína quimioatrayente tipo 1, interleucinas 1, 6 y 8) y reclutamiento de leucocitos en la pared endotelial. También causan lesión endotelial por la vía del complemento y mediación de citotoxicidad celular por anticuerpos. Los niveles de estos anticuerpos se asocian con vasculitis cutánea y digital (56).

2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL LES

Utilizando en su mayor parte los criterios del colegio americano de reumatología (ACR) publicados en 1982 o 1997, las tasas generales de incidencia de LES han variado entre 0.3–23.7 por cien mil persona-años, mientras que la prevalencia ha oscilado entre 6.5 y 178 por cien mil (3). Las variaciones observadas en estas tasas muy probablemente representan diferencias en las características de los pacientes tales como edad, género, origen étnico/racial, socioeconómico, región geográfica y exposiciones ambientales. Otras situaciones como, las diferencias en la detección de casos (autoinformadas, tipo de médico que realiza el diagnóstico, inclusión de pruebas serológicas), tipo de estudio y tiempo en que se realizó el estudio también puede explicar estas diferencias (3).

Dos estudios de cohorte grandes y exhaustivos realizados en Michigan y Georgia en Estados Unidos mostraron una consistencia notable y reportaron una incidencia de LES de 5.5 y 5.6 por cien mil/año y una prevalencia de 72.8 y 73.0 por cien mil (57,58). Diferentes estudios en el mundo muestran una amplia gama de prevalencias, siendo la más baja de 25 a 45 por cien mil en Finlandia y Dinamarca (59,60), a 149 por cien mil en Alaska y las más alta de 159 por cien mil en Puerto Rico (61) .

Durante el período 1999-2011 la prevalencia de LES aumentó constantemente de 65 por cien mil en 1999 a 97 por cien mil en 2012, lo cual podría ser explicado por las mejoras en el tratamiento lo que conlleva a una mayor expectativa de vida (50). La tasa de supervivencia a 5 años entre 99 pacientes atendidos en la Universidad Johns Hopkins de 1949 a 1953 fue del 50% (62). En contraste, desde mediados de la década de 1970, la mayoría de los estudios en Europa, Estados Unidos, Canadá

y América Latina han demostrado tasas de supervivencia a cinco años entre pacientes recién diagnosticados de más del 90% y tasas de supervivencia de 15 a 20 años de alrededor del 80% (2).

Varios factores ambientales pueden influir en la aparición de LES condiciones de nacimiento, alimentos dulces, aceite de cocina, consumo de frutas, exposición a la luz solar, calidad del sueño, actividades físicas, agua potable, residencia, eventos negativos en la vida, vacuna contra la hepatitis B, la edad de la menarquía y la edad de nacimiento del primer hijo fueron se han encontrado que pueden afectar las tasas de LES (2). Por lo anterior, el sexo, es otro de los factores fundamentales en esta enfermedad, sin embargo, es dependiente de la edad en la que se haga el diagnóstico, siendo la relación mujer:hombre de uno durante la primera década de la vida, seguido de un fuerte aumento a nueve durante la cuarta década, disminuyendo en décadas subsiguientes y con un aumento nuevamente durante las séptima y octava décadas (63). En la mayoría de los adultos la edad media en el momento del diagnóstico va de 24 a 32 años (3).

Se han observado diferencias en incidencia y prevalencia de tasas de LES según el grupo étnico; en general, los no caucásicos experimentan tasas más altas que los caucásicos (50). Un estudio reciente sobre la epidemiología del LES muestra que las incidencias y prevalencias globales para las poblaciones caucásicas y no caucásicas es bastante distinta, siendo la prevalencia para los primeros de 5.5 a 13.1 por cien mil y para la raza negra de 81 a 212 por cien mil personas (64). Esto había sido demostrado desde 1992 en un estudio poblacional realizado en los distritos metropolitanos de Birmingham y Solihull, Inglaterra, donde la incidencia global y las tasas de prevalencia fueron de 11.9 y 111.8 para los afrocaribeños, 11.5 y 46.7 para los asiáticos y 2.5 y 20.7 para los caucásicos respectivamente (65).

Finalmente, el LES ha sido descrito en todo el mundo, sin embargo, parece ser infrecuente en el continente africano, pero sorprendentemente común en afrodescendientes (afrocaribeño, afroamericano y afrolatinoamericano), una posible explicación proviene de la hipótesis del "gradiente de prevalencia", que sugiere que los descendientes de africanos presentan un fondo genético y las exposiciones ambientales que son diferentes a las de sus países nativos los predisponen a presentar un LES. A su vez, los pacientes africanos pueden experimentar causas competitivas de muerte que pueden disminuir la incidencia de LES (3).

2.1.4 ÍNDICES DE ACTIVIDAD EN LES

La evaluación cuantitativa de pacientes con LES presenta muchos retos, primero, aunque muchas medidas son útiles en grupos de pacientes, un único estándar de oro como en hipertensión o diabetes no existe. Segundo, el compromiso multisistémico hace que puntuaciones similares tengan un compromiso completamente diferente. Tercero, las estimaciones globales del médico que a

menudo sirven como medida para validar índices complejos y comparar pacientes, puede diferir entre médicos sobre la base de perspectivas clínicas y experiencia. Cuarto, puede ser difícil distinguir entre manifestaciones resultantes de inflamación reversible versus daño irreversible lo cual introduce incertidumbre en la estimación precisa de la actividad inflamatoria (14).

Se han descrito seis índices de actividad de la enfermedad: BILAG, ECLAM, SLAM, SLEDAI, LAI y SLAQ, los cuales tienen diferentes aspectos de validación. El ECLAM, SLAM, SLEDAI, LAI y SLAQ proporcionan un único puntaje resumido para la actividad, mientras que el BILAG proporciona escalas para órganos y sistemas de forma individuales. Sin embargo, los puntajes generales del resumen son limitados la misma puntuación puede estar asociada con diferentes tipos de gravedad de la enfermedad, por ejemplo, manifestaciones leves múltiples versus una sola manifestación grave. Además, la mejora en un órgano puede ir acompañada de un empeoramiento en otro órgano, mientras que la puntuación del resumen puede permanecer sin cambios (66).

- **BILAG (The British Isles lupus assessment group)**

Descrito desde 1984, evalúa manifestaciones específicas durante las cuatro semanas anteriores, en un total de nueve sistemas u órganos: constitucional, mucocutáneo, neuropsiquiátrico, musculoesquelético, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, oftálmico, renal y hematológico. La actividad en cada sistema de órganos se puntúa como: A = enfermedad más activa; B = actividad intermedia; C = leve, estable enfermedad; D = compromiso previa, actualmente inactiva; E = no hay actividad previa (11).

- **ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)**

Fue descrito en 1992, incluye 10 sistemas de órganos y dos medidas de laboratorio, velocidad de sedimentación globular y complemento, para un total de 33 ítems con puntajes de 0.5 a 2; el puntaje general varía de 0 a 15.5. Se considera un empeoramiento un aumento de cuatro puntos y una mejoría una disminución de tres puntos. Se hace entre 5 a 10 minutos, pero requiere entrenamiento para tener una adecuada correlación (67).

- **SLAM (Systemic Lupus Activity Index)**

Fue publicado por primera vez en 1986. Evalúa manifestaciones específicas en nueve sistemas y órganos y siete medidas de laboratorio. Las puntuaciones totales van desde 0–84. Es considerada por algunos expertos como menos deseable que otros índices, ya que incluye medidas subjetivas como la fatiga y las artralgias. Es necesario entrenamiento para su uso, particularmente para estudios multicéntricos (12).

- **SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure)**

Fue desarrollado en Toronto en 1986. Modificado por el Grupo SELENA (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment Group) fue actualizado por

Gladman et al en 2002 como SLEDAI-2K. Además, una versión fue desarrollada por investigadores mexicanos que excluyeron algunas pruebas de laboratorio para reducir costos. Evalúa la actividad de la enfermedad en los anteriores 10 días e incluye 24 artículos que recogen manifestaciones específicas en 9 órganos y sistemas: neurológico, musculoesquelético, renal, mucocutánea, general, cardíaca, respiratorio, vascular y hematológico. La puntuación máxima es de 105. Las categorías de actividad han sido definidas como: sin actividad (SLEDAI = 0), actividad leve (SLEDAI 1-5), actividad moderada (SLEDAI 6-10), actividad alta (SLEDAI 11-19), actividad muy alta (SLEDAI ≥ 20) (13). El MEX SLEDAI es una variación con menos parámetro, su objetivo fundamental fue dirigirlo a países cuyas condiciones económicas impidan el acceso a reactivos para los test inmunológicos, por lo que en su estructura no se incluyen variables del laboratorio inmunológico, tiene buena correlación con el SELENA y es el que se usó en este trabajo dado la no financiación para realizar exámenes a los pacientes. Este define actividad con una puntuación mayor a nueve cuando el médico evalúa el paciente y mayor a siete cuando evalúa la historia clínica (68).

- **LAI (UCSF/JHU Lupus Activity Index)**

Es un puntaje de actividad global para evaluar la actividad durante las dos semanas anteriores y es completado por el médico en un minuto. El LAI incluye la evaluación de cuatro sistemas neurológico, renal, pulmonar y hematológico, así como tres medidas de laboratorio: anticuerpos de ADN de doble cadena, proteinuria y niveles de complemento. También incluye una estimación global del médico. Los cambios en el LAI de 0.26 puntos son observados en el momento de actividad de la enfermedad. El LAI ha mostrado mayor confiabilidad interobservador que el SLEDAI y es mucho más sencillo de calcular (69).

- **SLAQ (Systemic Lupus Activity questionnaire)**

Es el único índice de actividad de LES diseñado como un cuestionario de autoinforme para uso en estudios epidemiológicos y grandes cohortes de pacientes, tiene buena correlación con el SLAM excluyendo datos de laboratorio (70).

2.1.5 ÍNDICES DE DAÑO

- **Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index: SLICC/ACR-DI (SDI)**

El daño crónico de la enfermedad, definido como todo cambio irreversible no relacionado con inflamación activa, fue reconocido desde la conferencia acerca de estudios de pronóstico en LES, llevada a cabo en 1985 en Ontario (Canadá), donde, posteriormente, en 1992, se desarrolló un índice por los miembros del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (71) y en 1996 este mismo grupo, junto con el American College of Rheumatology (ACR), desarrollaron el SLICC/ACR Damage Index (SDI), instrumento probado en varios estudios y aceptado como

medida independiente de pronóstico. Además, es útil para predicción de mortalidad y en la evaluación a largo plazo de los efectos de medicamentos (72).

Este índice puntúa el daño, que se define como aquel que se ha presentado solo desde el inicio del LES y que ha estado presente al menos seis meses. Incluye 42 ítems en 12 dominios, con una puntuación máxima de 46. Cada artículo se califica como presente o ausente, con la posibilidad de calificarlo como dos o tres en caso de recurrencia de eventos, como un evento cerebrovascular. Muestra buena fiabilidad cuando se completa con un médico diferente, basado en la historia clínica retrospectiva del paciente. Los valores de SDI aumentan con la progresión de la enfermedad de manera similar en pacientes de diferentes países y predicen mortalidad (71). Este es el que se usó en este trabajo.

- **Lupus Damage Index Questionnaire (LDIQ)**

Fue desarrollado en 2010 como cuestionario de autoinforme del paciente sobre daños irreversibles, basado en el SDI. El LDIQ incluye 56 artículos, incorporando cada dominio del SDI en un formato de autoinforme. La correlación entre SDI y LDIQ es $r = 0.48$ (73).

2.1.6 DESCRIPCIÓN CAPILAROSCOPIA

La capilaroscopia es una técnica que, utilizando un instrumento de magnificación óptica, permite el estudio de la microcirculación. Si bien puede realizarse en cualquiera de las localizaciones anatómicas en las cuales los capilares terminales toman una orientación paralela a la piel, son los capilares del lecho ungular de las manos los que, por su fácil acceso, son estudiados de forma rutinaria. Permite describir las características cuantitativas y morfológicas de los capilares permitiendo diferenciar el fenómeno de Raynaud (FR) primario del secundario. Para este procedimiento se pueden utilizar diferentes instrumentos sin embargo, el más indicado es el videocapilaroscopio digital, el cual permite valorar las anomalías microvasculares de forma dinámica con un aumento óptico adecuado (200x), así como el estudio computarizado de los distintos parámetros capilares (74).

La capilaroscopia debe realizarse en una habitación que se encuentre entre 20-22 °C, el paciente debe estar en reposo durante al menos 15 minutos, no debe haber fumado, ni exponerse a temperaturas extremas con el fin de evitar que se presenten zonas avasculares secundarias a vasoconstricción por el frío, hecho que puede generar falsos positivos. Adicionalmente, se debe evitar la realización de manicura entre 15 días a un mes previos al procedimiento, puesto que el trauma cuticular puede generar hemorragias y distorsionar la arquitectura. La posición adecuada para hacer la capilaroscopia es con el paciente sentado y con la mano examinada a la altura del corazón. El examen se debe realizar en todos los dedos, a excepción del pulgar, así como aquellos dedos con infecciones activas o traumas recientes del lecho ungular ya que se puede alterar el patrón normal (75).

Previo al procedimiento se debe aplicar una gota de aceite de inmersión, para aumentar la transparencia de la epidermis. La adquisición de las imágenes debe realizarse, idealmente, con una herramienta que provea al menos 60x de aumento para caracterizar de forma adecuada los patrones de alteración vascular e idealmente que permita capturar las imágenes para el análisis posterior. En la actualidad el aumento más frecuentemente usado es el de 200x (75,76).

- **Sistema de calificación o puntuación**

Las alteraciones en la capilaroscopia pueden ser evaluadas de forma cualitativa, cuantitativa y semicuantitativa. En la cualitativa, se observan los diferentes cambios presentados en la arquitectura, morfología, densidad y dimensiones de los capilares y se describen los hallazgos encontrados; en la cuantitativa, se tienen en cuenta las medidas de cada capilar evaluado por mm lineal; y en la semicuantitativa, que es la que se utilizará en este estudio, se asigna un puntaje de 0-3 y se calcula un promedio según los campos revisados; se tienen en cuenta, generalmente, la pérdida de capilares, los megacapilares, las microhemorragias y los capilares ramificados. Para evaluar la pérdida de capilares por medio del método semicuantitativo, los puntajes se obtienen al calcular el porcentaje de pérdida versus el número de capilares por mm normalmente esperados, siendo: 0 = no cambios (más de 9/mm); 1 = menos de 33% de alteración/reducción capilar (7-9 capilares/mm); 2 = 33–66% de alteración o reducción capilar (4-6 capilares/mm); 3 = más de 66% de alteración/reducción capilar (1-3 capilares/mm). En la evaluación se toman, por lo general, 2 a 4 campos por dedo y se calcula el promedio de los campos evaluados sumando sus resultados y dividiendo por el número de campos. Para el resto de los parámetros evaluados, se tiene en cuenta el número real de capilares que se encuentran en el momento en la fila distal (20,25).

- **Definición de normalidad**

Normalmente, en el lecho ungular, se visualizan de seis a 14 asas capilares por milímetro; estas se encuentran dispuestas en forma de peine y tanto su número como morfología tienden a permanecer estables en el tiempo. Al observar estos capilares de forma individual, tienen forma de horquilla o de U invertida, presentándose de uno a cuatro por papila dérmica. Cada horquilla está compuesta por una rama de arteriola aferente de 6-19 μm , cuya túnica media presenta hasta 2 capas de músculo y una venosa eferente de 8-20 μm , la cual no contiene células musculares, que se unen distalmente conservando una relación vena: arteria no mayor de 2:1. Estas ramas son simétricas, con morfología homogénea y pueden medir entre 200 a 250 μm de longitud (77). Por debajo de varias filas de capilares pueden verse unos vasos de mayor tamaño que representan el plexo venoso subcapilar, visible hasta en 60% de la población normal, el cual se visualiza gracias a la mayor transparencia de la piel y se aprecia, con mayor frecuencia, en caucásicos (25).

Existen numerosas formas capilares inusuales que no son por sí solas indicativas de enfermedad: los capilares que se entrecruzan, aquellos con un recorrido irregular (tortuosos), capilares con mayor longitud de la usual (alargados) y la presencia de formas inusuales denominada desorganización capilar (que puede encontrarse en sujetos normales de forma leve), así como la presencia de edema capilar reflejando la presencia de plasma en el espacio intersticial, dando la imagen de «niebla» entre los capilares (78,79). Se estima que solo el 40% de la población sana tiene capilares completamente normales, un 50% tiene anomalías menores y solo el 5% tiene cualquier anomalía que revista alguna importancia clínica significativa. Estudios en población sana han encontrado, al menos, tres patrones de normalidad: el patrón perfectamente normal, donde todos los capilares tienen forma y configuración adecuada; el patrón normal en el que se toleran hasta dos asas capilares tortuosas y el patrón inusual normal en el que se puede encontrar, al menos, un capilar arborescente, una microhemorragia o más de cuatro capilares tortuosos (78).

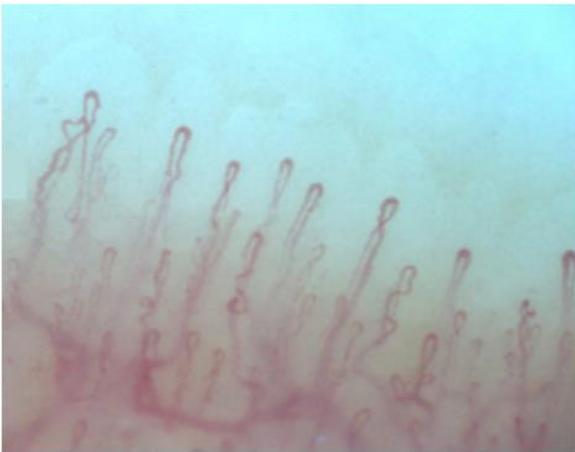


Foto 1. Videocapilaroscopia normal. Foto facilitada servicio Reumatología UPB

- **Anormalidades**

La presencia de sangre fuera de los capilares se denomina microhemorragia capilar y si bien no es patognomónico suele estar presente en enfermedades autoinmunes, cuando los episodios son recurrentes, conforman una imagen característica en fumarola. Las zonas avasculares son secundarias a la pérdida capilar y dan una imagen de área desértica en medio del bosque capilar, se pueden definir por la ausencia de dos capilares en sendas papilas dérmicas o la presencia de un área de 500 micrómetros desprovista de estos. La neovascularización, es cronológicamente un evento posterior a las zonas avasculares y reflejan un intento por recuperar la perfusión tisular y la arquitectura normal que, no obstante, fracasa, dando paso a una gran heterogeneidad de formas y, en ocasiones, a una revascularización tan intensa que da la forma de un árbol o capilar arborescente. Finalmente, la alteración más importante son los capilares dilatados con un diámetro de asa superior a 50 μm , estos son denominados megacapilares y son los marcadores del daño microvascular de la esclerosis sistémica (79,80).

Dentro de las anomalías se han descrito varios patrones que se han configurado como

- Anomalías no específicas: disminución de la densidad capilar, áreas avasculares, capilares elongados, prominencia del plexo subpapilar, hemorragias, capilares arborescentes y con formas raras, deben ser varias y no una sola anomalía.
- Patrón similar a esclerosis sistémica: patrón que tiene características propias de una esclerosis sistémica, sin embargo, en un orden no congruente de cada uno de los patrones temprano, activo o tardío y que es más característico de las enfermedades del espectro de la esclerosis sistémica como dermatomiotitis, enfermedad mixta del tejido conectivo e indiferenciada del tejido conectivo. Sin embargo, este patrón se decidió dejar por fuera en la última reunión de PANLAR dado la dificultad para homogenizar criterios y las alteraciones evidenciadas deben adjudicarse al patrón de anomalías no específicas (81). Dado que esto salió posterior al inicio del estudio se hace la descripción de este patrón, pero para el análisis final se ingresa el patrón de similar a esclerosis sistémica en el grupo de anomalías no específicas.
- Patrón de esclerosis sistémica que puede ser temprano, activo o tardío y del cual se ampliará a continuación (82).

2.1.7 CAPILAROSCOPIA EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

El daño microvascular es uno de los pilares fisiopatológicos de la esclerosis sistémica, razón por la cual la capilaroscopia del lecho ungular muestra hallazgos característicos de la enfermedad en el 80-95% de los casos. Estos hallazgos han sido agrupados en patrones que permiten darse una idea del grado de afección generado por la enfermedad. Se describen tres patrones asociados con esclerosis sistémica, para poder entrar en esta categoría existe una condición sine qua non que es la presencia de al menos, un capilar gigante (que mide 50 micrómetros), el cual representa, que es la primera alteración de daño. Los patrones reflejan el proceso fisiopatológico propio de esta enfermedad: la hipoxia sostenida en el tiempo lleva a una modificación de los capilares y neovangiogénesis dirigida por varios factores de crecimiento, en el contexto de un ambiente profibrótico (83,84).

El primer patrón, también denominado temprano se constituye por megacapilares lábiles y propensos a la ruptura que generan microhemorragias. En el patrón activo (FOTO 2) las anomalías capilares se van generalizando a lo largo de todo el lecho ungular; por último, en el tardío los capilares afectados desaparecen, generando áreas avasculares, las cuales progresan hasta la aparición de áreas desérticas. Finalmente, se produce neovascularización reactiva con una pérdida de la arquitectura microvascular normal (85).

Todas estas alteraciones conducen a vasculopatía y se asocian clínicamente con compromisos orgánicos, el tiempo de progresión de un estadio temprano a uno activo y de uno temprano a uno tardío es 28 ± 20 meses vs. 36 ± 29 meses, respectivamente (86).



Foto 2: Videocapilaroscopia patrón activo, esclerosis sistémica. Foto facilitada servicio Reumatología UPB

2.1.8 CAPILAROSCOPIA EN OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

La dermatomiositis (DM) y su variante, el síndrome antisintetasa, son enfermedades del tejido conectivo con compromiso muscular y cutáneo predominantemente. A pesar de sus diversas presentaciones clínicas, comparten en cierta medida una patogénesis común con esclerosis sistémica, el daño primario en la microcirculación. La presencia de anomalías capilares graves, como bucles gigantes y capilares ramificados, con neoangiogénesis intensa es común en estos pacientes. Un patrón típico de esclerodermia, ocurre en hasta 40% de los casos (87). La conexión entre la imagen capilar y la afectación del órgano aún no se ha estudiado en su totalidad, sin embargo, una buena respuesta al tratamiento y posterior remisión de la enfermedades suelen ir acompañadas de la normalización de la imagen capilar (88). La capilaroscopia puede ser muy útil en la diferenciación entre la dermatomiositis y la polimiositis, en esta última, el mecanismo patogénico sugerido es autoinmune, por respuesta de las células T citotóxicas, no microangiopática (26).

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una entidad que combina síntomas de esclerosis sistémica, dermatomiositis, artritis reumatoide y LES. La incidencia y extensión de la afectación capilar en EMTC varían mucho, desde una imagen normal, anomalías leves no específicas a microangiopatía grave, rara vez con un patrón de esclerodermia. Las anomalías similares a la esclerodermia en MCTD a menudo se acompañan de enfermedad pulmonar intersticial (89) .

Los pacientes con artritis reumatoide tienen aumento de la tortuosidad y prominencia capilar, y plexo subpapilar claramente visible. El síndrome antifosfolípido y las vasculitis de pequeños vasos pueden presentarse como múltiples microhemorragias y depósitos de hemosiderina, sin cambios morfológicos en los capilares (26).

2.2 MARCO CONCEPTUAL

2.2.1 CAPILAROSCOPIA EN LES

Hasta ahora no existe un patrón capilaroscópico claro en LES en el libro clásico de capilaroscopia se describe que pueden tener un patrón normal entre el 20 – 54% de estos pacientes. La anormalidad más común son las microhemorragias, la cuales se considera que pueden ser una expresión de microangiopatía. La anormalidad que le sigue es la tortuosidad de los capilares. En los pacientes con actividad de la enfermedad y lesiones en la piel, se observa una disminución de los capilares superficiales, permitiendo al plexo venoso ser muy visible (21) .

Lo estudios de capilaroscopia en LES tienen la dificultad que son realizados con múltiples técnicas e instrumentos, que no son los estandarizados, por lo cual, si bien se pueden dar algunas luces, también generan interrogantes dada la gran variabilidad de los hallazgos, mostrando que la anomalías están presentes desde un 20% hasta 80% de los paciente (28). Posiblemente, esto último depende mucho del tipo de población seleccionada, sus manifestaciones de LES y sus anticuerpos. A continuación, se hace un resumen de los diferentes estudios y sus aspectos capilaroscópicos más relevantes.

- **Densidad**

En cuatro estudios, la "densidad media" de los capilares en el pliegue ungueal fue significativamente más baja en pacientes con LES, en comparación con controles sanos (16,32,90,91), mientras que en cuatro estudios no hubo una diferencia significativa (35,92–94). No se han realizado comparaciones con respecto a la pérdida de capilares entre pacientes con LES y controles sanos. La terminología, definiciones y estandarización de los estudios no es igual.

- **Dimensión**

El diámetro promedio capilar fue significativamente diferente en cuatro estudios comparado con controles sanos (27,32,35,93). Otros cuatro estudios identificaron capilares alargados, siendo tres significativamente más largos comparados con controles sanos (92,95,96), sin embargo este hallazgo en capilaroscopia no tiene mucha relevancia. En un estudio los capilares gigantes (> 50 um) se asociaron de forma significativa con LES comparado con controles sanos (91).

- **Morfología**

- Morfología normal: aumento de los capilares tortuosos fue descrito en cuatro estudios, ninguno menciona capilares cruzados (29,91,97,98).
- Morfología anormal: cinco estudios han descrito esta morfología, con cambios significativos comparado con controles (16,27,35,91,92).
- Hemorragias: se ha evidenciado en dos estudios que los pacientes con LES tienen más hemorragias comparado con controles normales (91,92). En el

puntaje semicuantitativo dos estudios mostraron un puntaje mucho más alta comparado con controles sanos (36,99).

- **Manifestaciones de la enfermedad**

Con actividad de la enfermedad hay 8 estudios que se han asociado con actividad de la enfermedad (19,27,29–31,33,36,100), de estos siete encontraron que los índice de SLEDAI o ECLAM, se asocian con un puntaje semicuantitativo más alto. Con compromiso sistémico, en cuatro estudios se encontró asociación (31,38,101,102), pero no es concluyente y en ninguno de estos la técnica utilizada fue el videocapilaroscopia.

2.2.2 ESTUDIOS DE VIDEOCAPILAROSCOPIA EN LES

De los 40 estudios realizados de capilaroscopia y LES solo ocho son hechos con videocapilaroscopia, el cual se considera el método más estandarizado para la evaluación capilar.

Uno de los primeros estudios realizados por Bongard en 1995, pretendía encontrar más que un patrón de LES, el daño vascular que hacían los anticuerpos anticardiolipinas en el patrón de videocapilaroscopia (15).

Posteriormente Ingegnoli realizó varios estudios, uno de ellos en 2005 con niños, en este, hubo diferencias significativas en las anomalías encontradas entre los pacientes con LES y los sanos (99). En ese mismo año también evaluó 123 pacientes, en los cuales encontró anomalía capilar sin describir un patrón específico en 35.8% de los sujetos y una asociación entre los cambios capilaroscópicos y el SLEDAI (30). Un estudio posterior de la misma autora publicado en 2013 evaluó pacientes jóvenes con LES, sin encontrar anomalías específicas, pero si evidenció que la gravedad de los cambios se asoció con la actividad de la enfermedad (33).

El estudio de Ragab de 2011, mostró cambios capilaroscópicos en el 75% de los pacientes, siendo la tortuosidad el patrón más frecuentemente observado. El tamaño del bucle aferente y eferentes se asociaron con la duración de la enfermedad, la ocurrencia de necrosis digital y el uso de ciclofosfamida (27).

Meli en 2012 evaluó el fenómeno de Raynaud y la progresión a enfermedad de tejido conectivo. En este estudio, no se mencionan patrones específicos en LES, probablemente por la muestra pequeña (30 pacientes), para todas las enfermedades del tejido conectivo a las que se podía virar (103).

En el estudio de Lambova de 2013, que contó con 30 pacientes, se encontró que los cambios más comunes fueron la presencia de capilares elongados (43%), aumento de la tortuosidad (70%) y prominencia del plexo subpapilar (60%). El 80%

de los pacientes tenían dilatación capilar, pero solo 6.6% eran megacapilares. El 30% de los evaluados tenían cambios no específicos y solo 6.6% tenían un patrón normal (32).

Por último, Barbulescu en 2015 no tenía la intención de encontrar un patrón capilaroscópico en LES sino, determinar si existía relación entre los cambios vasculares y el factor de crecimiento endotelial en pacientes con actividad de la enfermedad. Encontró cambios capilaroscópicos en 88% de los paciente con LES siendo el más frecuente el aumento de la tortuosidad, los capilares dilatados, aumento de la longitud capilar y plexo subpapilar más prominente (104).

3 HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación

El patrón videocapilaroscópico anormal se asocia con manifestaciones clínicas vasculares del lupus eritematoso sistémico en pacientes mayores de 18 años atendidos en un servicio de videocapilaroscopia en Medellín, Antioquia.

Nula

El patrón videocapilaroscópico anormal no se asocia con manifestaciones clínicas vasculares del lupus eritematoso sistémico en pacientes mayores de 18 años atendidos en un servicio de videocapilaroscopia en Medellín, Antioquia.

4 OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Determinar la asociación entre el patrón videocapilaroscópico anormal y manifestaciones clínicas en LES, en pacientes mayores de 18 años, residentes en Antioquia, Colombia, evaluados durante el año 2019.

4.2 ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con LES evaluadas en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín.

-Describir las alteraciones videocapilaroscópicas en la población con LES evaluadas en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín.

-Determinar la asociación entre tipo de anticuerpos encontrados en el paciente y patrón videocapilaroscópico en población con LES evaluada en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín.

-Establecer la asociación entre el patrón videocapilaroscópico anormal y manifestaciones clínicas del LES evaluadas en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín.

-Determinar la relación de múltiples variables clínicas del LES con la anormalidad en el patrón videocapilaroscópico

5 METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio tiene un enfoque cuantitativo deductivo dado que no hay interacción con el sujeto de estudio y el tratamiento de este es completamente objetivo. Se buscó establecer con mediciones precisas y se objetivó cada uno de los datos, buscando establecer la asociación entre patrones capilaroscópicos y manifestaciones del LES. Para poder estudiar este problema se hizo una revisión narrativa de la literatura buscando la evidencia documentada hasta el momento con capilaroscopia en LES y otras enfermedades reumatológicas y evidenciando los vacíos en el conocimiento, para poder generar la hipótesis de investigación y las conocer las variables necesarias a analizar para aceptarla o rechazarla (105,106).

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Este estudio es definido observacional transversal con intención analítica, dado que la población se seleccionó sin considerar la exposición o el evento como criterios de selección, se indagará en única visita, historia clínica del paciente, manifestaciones, actividad de la enfermedad y se tomará la videocapilaroscopia (107).

Los pacientes se evaluaron en una sola ocasión, sin embargo, no se evaluaron todos en una única visita, si no durante seis meses. Los cuestionarios se llenaron por parte del investigador y coinvestigadores con el fin de garantizar la veracidad de la información. La videocapilaroscopia fue realizada por dos coinvestigadores, quienes tienen formación específica para la realización de este examen. Se evaluó cada uno de los aspectos de la capilaroscopia, de acuerdo con las manifestaciones y se analizó si existían patrones específicos en cada condición (107).



Figura 1. Diseño del estudio

5.3 POBLACIÓN

5.3.1 POBLACIÓN DE REFERENCIA

Paciente con LES, diagnosticado por reumatólogo, atendidas en el servicio de videocapilaroscopia de la Clínica Bolivariana durante el primer semestre de 2019.

5.3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Paciente con LES, diagnosticado por reumatólogo y que cumplieran, atendidas en el servicio de videocapilaroscopia de la Clínica Bolivariana durante el primer semestre de 2019.

5.3.3 MUESTRA

Paciente con LES diagnosticado por reumatólogo y que cumplieran criterios de SLICC 2012 (108) que ingresaron a la clínica Bolivariana durante el primer semestre de 2019, se les realizó capilaroscopia y cumplían los criterios de inclusión los cuales son

- Mayor de 18 años
- Diagnóstico de LES por reumatólogo
- Tener historia clínica previa
- Pacientes que firman consentimiento informado

Los criterios de exclusión

- Pacientes que al momento de la evaluación se tenga duda sobre su diagnóstico
- Pacientes con historia clínica que no tenga información suficiente, es decir pérdida de más del 20% de las variables.
- Pacientes con manipulación de la cutícula 15 días previos a la realización de la capilaroscopia
- Haber fumado o tomado en las cuatro horas previas al estudio
- Alergia a las almendras

5.4 DISEÑO MUESTRAL Y CALCULO DE LA MUESTRA

5.4.1 DISEÑO MUESTRAL

Se realizó un muestreo no probabilístico, tipo muestreo por conveniencia, siendo consciente de la dificultad que esta metodología tiene para hacer inferencia. Perder pacientes al aleatorizarlos realizando un muestreo probabilístico implica una

consecución escasa de pacientes.

5.4.2 CÁLCULO DE LA MUESTRA

- **N** – población desconocida
- **Error** – 10%
- **Confianza (z)** - 95%
- **Proporción:** en la revisión sistemática realizada por *Cutolo et al* (28) se encontró anomalía capilar sin llegar a determinar patrones capilaroscópicos específicos desde el 6 al 80% de los pacientes, estas variaciones son explicadas por las diferentes técnicas usadas, la gravedad de los pacientes, sus manifestaciones clínicas y anticuerpos, por lo cual se plantea una proporción del 50%.
- **Muestra:** 97 pacientes

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

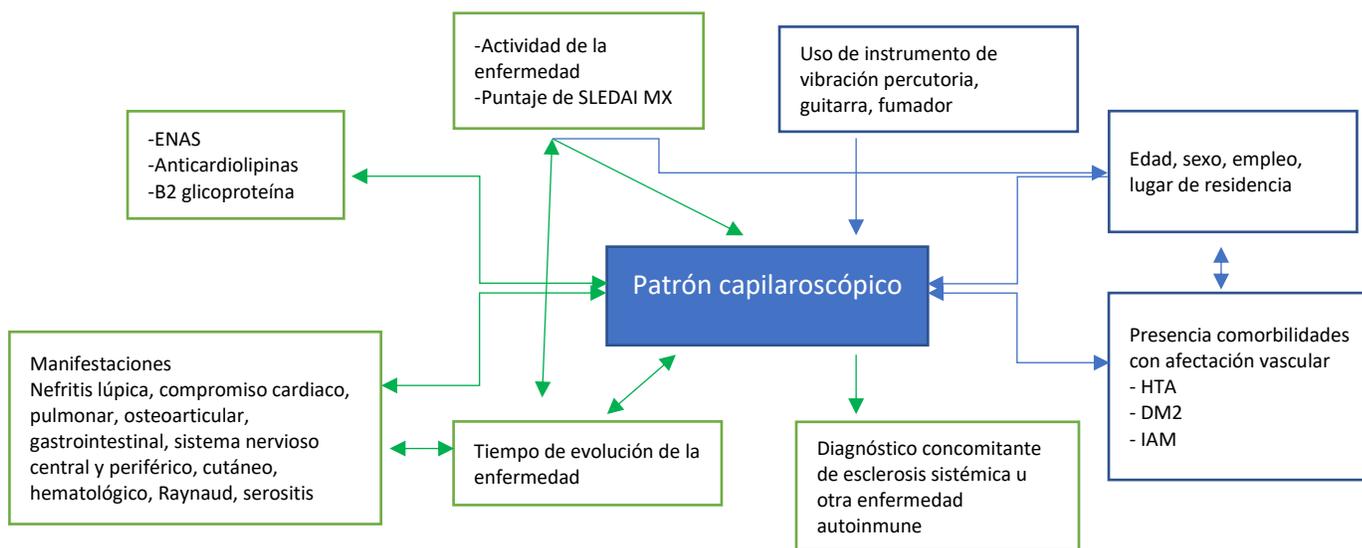
5.5.1 VARIABLE DEPENDIENTE

Patrón capilaroscópico en lecho ungular, los cuales son: normal, alteración no específica, similar a esclerosis sistémica, estos 2 últimos patrones se fusionaron por recomendación de la Liga Panamericana de Reumatología. La evaluación se hizo por videocapilaroscopia y con método semicuantitativo, el cual se realiza con las siguientes variables: visibilidad, transparencia de la piel, edema pericapilar, plexo venoso subcapilar, flujo sanguíneo, densidad capilar, capilares en peine, capilares tortuosos, capilares cruzados, capilares >30 μ m, megacapilares, mayor diámetro capilar, microhemorragia, zona avascular, neovascularización, desorganización capilar

5.5.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

- **Demográficas:** edad, sexo, raza, empleo, lugar de residencia.
- **Factores confusores:** trabaja con instrumento de vibración percutoria, toca la guitarra de forma regular, fumador, HTA, DM2, otra autoinmune, antecedente de IAM.
- **Clínicas:** tiempo de evolución de la enfermedad, puntaje de MEX SLEDAI, Nefritis lúpica, compromiso pulmonar, cardíaco, musculoesquelético, de sistema nervioso central y periférico, gastrointestinal, hematológico, compromiso cutáneo, Raynaud, número de episodios de Raynaud a la

semana, úlceras digitales, serositis, vasculitis, B2 glicoproteína, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, Ro, La, SM, RNP, anti DNA, ANAS, diagnóstico concomitante de esclerosis sistémica, diagnóstico de actividad por criterio del reumatólogo, lesiones en piel en el momento del estudio, SLICC.



5.5.3 FIGURA 2. DIAGRAMA DE VARIABLES

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

5.6.1 FUENTES DE INFORMACIÓN

- Fuente primaria: pacientes con LES que ingresaron por consulta externa u hospitalización a la Clínica Bolivariana, referenciados de Fundare, Gales o referenciados de otros centros
- Fuente secundaria: Historia clínica del paciente, para los datos de tiempo de evolución del LES, tipo de anticuerpos antifosfolípidos y manifestaciones que ha tenido el paciente se revisó la historia clínica antigua realizada por su reumatólogo.

5.6.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- Entrevista: se realizó un cuestionario donde se incluyeron datos demográficos, clínicos, de laboratorio. (Ver anexo 1)
- Revisión de datos secundarios de historia clínica del paciente
- Realización de examen estandarizado: videocapilaroscopia de lecho ungular.

5.6.3 PROCESO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los pacientes se captaron en consulta externa y hospitalización de la Clínica Universitaria Bolivariana; además, fueron referidos por colegas de otras instituciones. Se citaron por grupos y de acuerdo con la disponibilidad del paciente durante el primer semestre de 2019, en la Clínica Universitaria Bolivariana, donde se encuentra el videocapilaroscopio. Acudieron con historia clínica antigua, para realizarles un cuestionario estructurado y una videocapilaroscopia. La medición de la actividad de la enfermedad se realizó en el mismo momento que se hizo la capilaroscopia. Para el MEX SLEDAI se tuvo en cuenta los paraclínicos y síntomas del último mes.

El cuestionario se realizó por uno de los tres médicos formados y con conocimientos en LES. A todos los sujetos se les practicó una videocapilaroscopia con un equipo Optilia, utilizando un lente 200x y el software OptiPix (Optilia Instruments; Sollentuna, Suecia, licenciado 2014). Este procedimiento se realizó siguiendo los estándares internacionales: evaluación de los dedos índice al menique de ambas manos, en un cuarto a temperatura ambiente (26-32 °C), previa aplicación de acetite de almendras; se tomaron 4 fotos por dedo, de forma consecutiva, en la región central de estos. Se evitó hacer una presión exagerada sobre la superficie ungular, ya que se podía interrumpir el flujo sanguíneo e interferir en las imágenes. Se evaluó la primera fila de asas capilares, y el conteo de estas, así como su tamaño, fueron acordes a los parámetros internacionales (109). La realización de la videocapilaroscopia, así como su interpretación, fue llevada a cabo por dos reumatólogos certificados por el Servicio de Capilaroscopia de la Universidad de Génova (Italia), quienes tiene un coeficiente kappa de 0,84 (IC 95% 0,66-1,0), calificándose como muy bueno. Para la calificación de los hallazgos capilares se utilizó el método semicuantitativo descrito por Cutolo *et al* (21) y validado en una cohorte (110). Inicialmente los patrones capilaroscópicos que se describieron fueron normal, cambios de significado incierto y similar a esclerosis sistémica, sin embargo, siguiendo las recomendaciones del consenso de PANLAR se juntó el patrón similar a esclerosis sistémica en el de cambios de significado incierto (81). Los datos inicialmente se digitaron en un formulario de Google forms y posteriormente se exportaron a Excel. Lo anterior aumentó la fiabilidad de los datos, dado que fue menos probable perder información en el paso de los datos, fuera por falta de legibilidad de la escritura o porque el entrevistador se saltó por error una pregunta.

5.7 PRUEBA PILOTO

La prueba piloto se hizo inicialmente en dos personas sanas para comprobar la redacción y lógica del cuestionario. Posterior a hacer las correcciones de esta prueba, se hizo un nuevo piloto en cinco pacientes que se incluyeron también en el estudio, dado que no encontraron fallas importantes en el cuestionario que afectaran la fiabilidad de los datos. Todo lo anterior se hizo con el fin de determinar el

subregistro y calidad de las fuentes de información utilizadas y estimar el tiempo necesario para cada paciente.

5.8 CONTROL DE SEGOS Y ERRORES

- **SESGO DE SELECCIÓN**

Este sesgo puede generarse por incluir una sola fuente de reclutamiento, como sería solo consulta externa o solo de clínica Bolivariana. Para controlarlo se incluyeron varias fuentes, Clínica Bolivariana, Fundare, Gales y remisión por colegas. Sin embargo, en paciente hospitalizado no hubo otras instituciones fuera de Bolivariana y es un sesgo no controlable dado que el equipo para capilaroscopia no puede salir de la institución. Esta enfermedad no tiene alta letalidad, por lo cual no hay sobrerrepresentación de casos. El muestreo fue por conveniencia lo que limita la inferencia de los datos (111).

- **SESGO DE INFORMACIÓN**

Para evitar el sesgo de memoria con respecto a tipo de anticuerpos y manifestaciones clínicas, se revisó la historia clínica de los pacientes y se hizo examen físico con el fin de tener resultados más fiables. Si existió un sesgo de medición sería no diferencial dado que el sesgo de información de fuente secundaria sería igual para ambos grupos (111).

- **SESGO DE RAZÓN DE DURACIÓN**

La prevalencia de los hallazgos puede depender de la supervivencia del paciente. Este sesgo se controló incluyendo pacientes con diferentes tiempos de evolución de la enfermedad e incluso casos incidentes a los que se les hizo el diagnóstico de primera vez en consulta u hospitalización (112).

- **SESGO TEMPORAL**

Este sesgo se controla haciendo una análisis de asociación y no de causalidad (112).

- **SESGO DEL OBSERVADOR**

El sesgo del observador pudo presentarse en el estudio al saber que el paciente tiene manifestaciones cutáneas o vasculares que puedan llevar a hacer una búsqueda más acuciosa de los capilares. Este sesgo se evitó realizando una videocapilaroscopia estandarizada, en donde la revisión es igual para todos los pacientes (112).

- **CONFUSIÓN**

Con el fin de evitar asociaciones espurias, se midieron algunas variables del estado de salud de los pacientes que puedan generar confusión. Además, se indagó por tipo de empleo, buscando aquellos que puedan generar microtraumas en los dedos(111). No se hizo un análisis estratificado para los pacientes que trabajaban con instrumentos de vibración percutoria, fumaban, tocaban guitarra o tenían DM, dado que fueron menos del 5% de los pacientes. Se realizó un análisis multivariado incluyendo los factores clínicos de HTA y sobreposición de otra autoinmune con el fin de controlar las variables clínicas que si tuvieron una prevalencia mayor al 5% y que podían generar confusión en los hallazgos.

5.9 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

5.9.1 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Los datos se llenaron inicialmente en una plantilla de Google forms que posteriormente se exportó a Microsoft office Excel Licenciado universidad CES. El análisis de datos se hizo en SPSS 21, licenciado universidad CES. Para el resumen de la información y elaboración del artículo se utilizó Microsoft Office Word y para la presentación y divulgación de los datos Microsoft Office Power Point también con licencia de universidad CES.

5.9.2 PLAN DE ANÁLISIS

- **Análisis univariado**

Para el análisis univariado, se tomaron los objetivos de descripción demográfica, clínica, paraclínica y capilaroscópica de la población de pacientes con LES. El análisis de las variables cuantitativas se hizo de acuerdo con el reporte de la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov. Dado que la distribución no fue normal se reportó mediana y rango intercuartílico. Los resultados no requirieron representación gráficos de polígonos de frecuencia o histogramas. El análisis de las variables cualitativas se mostró frecuencias absolutas y relativas, proporción y razones y se realizó representación de los resultados en tablas de frecuencias.

- **Análisis bivariado**

Para realizar el análisis bivariado se tomaron los objetivos Comparar los patrones videocapilaroscópicos entre las diferentes manifestaciones del LES evaluadas en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín.

Determinar la asociación entre tipo de anticuerpos encontrados en el paciente y patrón videocapilaroscópico en población con LES evaluada en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín.

Para el segundo objetivo y tercer objetivo de asociación entre patrón capilaroscópico (variable dependiente) y manifestaciones (variable independiente), y tipo de anticuerpos (variable independiente), se analizaron cada una de las manifestaciones y anticuerpos citados y las medidas epidemiológicas que se reportaron fueron Razón de prevalencia (RP) con su intervalo de confianza y el estadístico fue un Chi cuadrado de independencia y Fisher de acuerdo con los valores esperados. Para las variables cualitativas/cuantitativas como tenían distribución no normal se realizó una U de Mann Whitney. La significancia estadística se consideró con un valor de $P < 0,05$.

- **Multivariado**

Se realizó un modelo multivariado explicativo, con un análisis inicial de colinealidad. Se ingresaron al modelo aquellas variables que cumplían el criterio de Hosmer Lemeshow por tener un valor de $P < 0,25$. Además, se realizó un análisis de confusión e interacción. Ingresando las variables que por estudios previos se sabía podían generar confusión, solo se analizaron aquellas que estaban presentes en más del 5% de los pacientes. Adicionalmente, se hizo un análisis de las razones de prevalencias crudas y ajustadas para definir si existía interacción. Dado el tipo de modelo usado que requiere reporte de razones de prevalencias se realizó este cálculo con modelo lineal generalizado (113,114).

5.10 PLAN DE DIVULGACIÓN DE DATOS

Cumpliendo los principios 35 y 36 de Helsinki se hará divulgación de los resultados con una publicación en una revista científica indexada, se realizarán presentaciones de resultados en congresos y otros eventos académicos. Además, en las jornadas anuales que se hacen de LES, se hará una presentación a médicos y pacientes de los resultados.

6 CONSIDERACIONES ÉTICA

6.1 NORMATIVIDAD NACIONAL E INTERNACIONAL

De acuerdo con la resolución número 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en especial el artículo 11, esta investigación se clasifica como de riesgo mínimo, debido a que es un estudio prospectivo en el que se realizó un cuestionario y una videocapilaroscopia, el cual es un método no invasivo de diagnóstico que no usa radiación. Se respetaron los principios de Helsinki, atendiendo a la confidencialidad de los datos, no se puso en riesgo la vida del paciente, ni su integridad física y se pidió consentimiento informado. Para la realización de este trabajo se contó con autorización del Comité institucional de ética en investigación en humanos Universidad CES y Comité de Ética de Investigación en Salud de la UPB.

Con los datos de este estudio se pretendió describir los patrones capilaroscópicos en la población con LES de Antioquia, Colombia y con esto determinar si existe asociación entre patrones capilaroscópicos y manifestaciones clínicas de la enfermedad con el fin de definir si puede predecirse complicaciones de forma temprana e intervenirlas. En este estudio participaron pacientes con LES, mayores de 18 años, de forma libre y voluntaria, lo cual fue respaldado por la firma del consentimiento informado.

6.2 PRINCIPIOS ÉTICOS

- **Autonomía**

Se respetó la decisión libre y voluntaria de los sujetos para participar o no en el estudio, lo cual se evidenció con la firma del consentimiento informado. El consentimiento informado explicó claramente el propósito, los objetivos, procedimientos, beneficios y posibles riesgos que podía implicar la investigación y con esto se permitió una decisión informada. La participación o no del paciente no modificó la conducta del médico. En caso de haber firmado el consentimiento y que el paciente desee retirarse, en la entrevista o en la capilaroscopia no tendrá ninguna consecuencia.

- **Beneficencia**

Se pretendió beneficiar a los pacientes con LES a través de la generación de conocimiento que sirviera de base para proponer un nuevo método de diagnóstico de compromiso grave que permitiera actuar para evitar un daño mayor y por último evidenciar daño acumulado que implica pronóstico. Se realizará retroalimentación de los resultados a los participantes y al gremio médico a través de charlas en cursos de LES con el fin de transmitir el conocimiento y mejorar el abordaje de los pacientes con esta enfermedad.

- **No Maleficencia**

No se generó daño al participante violentando su voluntad. Se recolectó la información con encuestas que se codificaron para evitar el reconocimiento del paciente. La capilaroscopia no genera ningún dolor y se realizó por personal entrenado en la técnica lo que disminuyó el tiempo utilizado.

- **Justicia**

Se brindó un trato justo y equitativo a los participantes, se invitó a participar pacientes de consulta de reumatología UPB, pero con el fin de no limitar el acceso, se contactó también pacientes a través de dos fundaciones de la ciudad y por referencia de otros centros. No se discriminó a ninguna persona que quiso participar si cumplía con los criterios de inclusión, se respetaron los acuerdos entre los participantes y los investigadores, se brindó un trato respetuoso y cortés durante los momentos del estudio. A todos los pacientes se les realizó la misma entrevista y capilaroscopia, independientemente de la gravedad de su enfermedad y el tipo de manifestaciones que tengan.

- **Derechos de autor**

Los derechos de autor en lo que se refiere a la propiedad intelectual de todo el contenido empleado en la investigación, se respetó siguiendo la ley 23 de 1982; además, se cumplieron las normas de uso de software, se utilizó para su análisis SPSS versión 21 y Microsoft Office que esta licenciada en la institución.

- **Conflicto de interés**

Los investigadores declaran no tener conflicto de interés.

7 RESULTADOS

7.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Objetivo 1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con LES evaluadas en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín.

Con la muestra alcanzada y la proporción de patrones anormales obtenidos (26,3%) se hizo un recálculo del error y se encontró que este fue de 9,8%, conservando la confianza del 95%.

Durante el primer semestre de 2019 en el servicio de videocapilaroscopia de la universidad Pontificia Bolivariana, fueron evaluados 76 pacientes con LES, de los cuales en su mayoría fueron mujeres de raza mestiza (76,3%), con una mediana de edad de 33,5 años (RIQ 27-44,8). El 94,7% (n=72) tenían residencia urbana y 92,1% (n=70) pertenecían al régimen contributivo de salud. Algunos de los factores que se consideran podían alterar el patrón videocapilaroscópico tales como el uso de instrumentos de vibración percutoria en su trabajo se encontró en 3.9% (n=3), tocaban guitarra el 1.3% (n=1) y fumaban en la actualidad 3,9% (n=3). **Tabla 1.**

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico

Característica (N=76)	n	%
Sexo femenino	71	93,4
Edad* (años)	33,5	27- 44,75
Raza		
Mestizo	58	76,3
Blanca	18	23,7
Residencia urbana	72	94,7
Régimen de salud		
Contributivo	70	92,1
Subsidiado	3	3,9
Especial	3	3,9
Ocupación		
Ama de casa	17	22,4
Técnico	16	21,1
Salud	11	14,5
Ingeniería, diseño	11	14,5
Administrativa	11	14,5
Estudiante	7	9,2
Docencia	3	3,9

Trabaja con instrumentos con vibración percutoria	3	3,9
Toca guitarra	1	1,3
Fuma		
Si	3	3,9
En el pasado	10	13,2
No	63	82,9

*Valores expresados en mediana y rango intercuartílico (RIQ)

En la **tabla 2** se describen las características clínicas, las manifestaciones clínicas descritas podían estar presentes o haberlo estado en algún momento de la enfermedad y serológicas de los pacientes con LES, siendo importante aclarar que un paciente puede tener varias manifestaciones a la vez, así como varios anticuerpos. Al 90,8% (n=69) de los pacientes se les efectuó el estudio de forma ambulatoria y al 9,25% (n=7) se les realizó durante una estancia hospitalaria. El 86,8% (n=66) tenían más de un año del diagnóstico de la enfermedad. Las comorbilidades más comunes fueron hipertensión arterial que se presentó en 30,3% (n=23) de los pacientes y la presencia de otra enfermedad autoinmune el 18,4% (n=14), de estas el 11,8% (n=9) tenían síndrome antifosfolípido.

El compromiso clínico más común fue la artritis (85,5%), seguido por el cutáneo (76,3%). De los anticuerpos antinucleares (ANAS) no se obtuvo dato en 13 registros (17,1%), fueron negativos en el 3,17% (n=2/63) de la población de estudio, el principal patrón de ANAS encontrado fue el moteado (50,8%, 32/63 pacientes) seguido por el homogéneo (25,4%, 16/63 pacientes), otros patrones encontrados fueron el citoplasmático, granular y nucleolar. Los anticuerpos extractables del núcleo (ENAS) se obtuvieron en 65 pacientes, fueron positivos en el 63,1% (n=41/65), los más comunes fueron SM y RNP, que se encontraron positivos en 63,4% (n=26/41) y 65,9% (n=27/41) respectivamente, sin embargo, no se obtuvo el dato de estos en 13 y 14 pacientes respectivamente. El anti-DNA fue positivo en el 57,8% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. Estaban activos de la enfermedad 15 (19,7%) pacientes por MEX SLEDAI y criterio del reumatólogo y 33 (43,54%) tenían una puntuación de daño de la enfermedad por SLICC mayor o igual a uno. De los pacientes que tenían otra autoinmune 64,2% (9/14) tenían SAF.

Tabla 2. Características clínicas y serológicas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico

Características clínicas	n	%
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses*	84	30-168
12 meses o menos	10	13,2
Mas de 12 meses	66	86,8

Manifestaciones clínicas		
Compromiso articular	65	85,5
Compromiso cutáneo	58	76,3
Agudo	39	67,2
Subagudo	1	1,7
Crónico	8	13,7
Alteración no específica	10	17,2
Compromiso cutáneo actual	19	25,0
Compromiso hematológico	54	71,1
Raynaud	39	51,3
Nefritis lúpica	36	47,4
Serositis	25	32,9
Compromiso neurológico central	10	13,2
Vasculitis	11	14,5
Compromiso neurológico periférico	6	7,9
Miositis	7	9,2
Hipertensión pulmonar	5	6,6
Hemorragia alveolar	5	6,6
Enfermedad pulmonar intersticial	4	5,3
Úlceras digitales	4	5,3
Compromiso gastrointestinal	4	5,3
Miocarditis	3	3,9
Enfermedad valvular	2	2,6
Marcadores inmunológicos		
Anti DNA		
Positivo	44	57,8
Negativo	21	27,6
Sin dato	11	14,5
ANAS		
Positivo	61	80,3
Negativo	2	2,6
Sin dato	13	17,1
Marcador de SAF positivo		
Si	31	40,8
No	25	32,9
Sin dato	20	26,3
ENAS positivos		
Si	41	53,9
No	24	31,6
Sin dato	11	14,5
Comorbilidad		
Diabetes		
Si	3	3,9
No	73	96,1

Hipertensión arterial		
Si	23	30,3
No	53	69,7
Otra autoinmune		
Si	14	18,4
No	62	81,6
Paciente hospitalizado	7	9,2
Paciente con actividad de la enfermedad	15	19,7
SLICC > o igual a 1	33	43,4

*Valores expresados en mediana y rango intercuartílico (RIQ)

ANAS: anticuerpos antinucleares, antiDNA: anticuerpos contra el DNA de doble cadena, ENAS: anticuerpos extractables del núcleo, HTA: hipertensión arterial, HTP: hipertensión pulmonar SAF: síndrome antifosfolípido

Objetivo 2. Describir las alteraciones videocapilaroscópicas en la población con LES evaluada en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín.

En la **tabla 3 y 4** se describen las principales alteraciones videocapilaroscópicas de los pacientes con LES de acuerdo con la puntuación semicuantitativa descrita por Cutolo et al. La visibilidad fue buena en 73,7 % (n=56), el edema pericapilar estuvo ausente en el 69,7% (n=53), el plexo venoso subcapilar no fue visible en el 44,7% (n=34), los capilares tortuosos se presentaron en 57,9% (n=44), los capilares cruzados en 96,1% (n=73) y los capilares en peine en 98,7% (n=75). La desorganización capilar se presentó en 38,2% (n=29), la neovascularización en 40,8% (n=31), las microhemorragias en 25% (n=19), los capilares mayores a 30 um en 22,4% (n=17), los megacapilares en 5,3% (n=4) y las zonas avasculares en 6,6% (n=5). Dado que algunos artículos referencian capilares dilatados en tamaño distinto se encuentra que 47 (61,8%) tenían capilares mayores o iguales a 20 um y 62 (81,5%) más de 15 um. Un patrón anormal se encontró en el 26,3% (n=20) de los pacientes. El patrón videocapilaroscópico final fue normal en 73,7% (n=56). De los que tenían patrón similar a esclerosis sistémica el 85,7% (n=6) eran RNP positivo.

Tabla 3 Alteraciones videocapilaroscópicas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico

Característica (N=76)	n	%
Visibilidad		
Buena	56	73,7
Regular	18	23,7
Mala	2	2,6
Edema pericapilar		

Leve	19	25
Moderado	4	5,3
Ausente	53	69,7
Plexo venoso subcapilar		
Visible	21	27,6
Parcialmente visible	21	27,6
No visible	34	44,7
Densidad capilar*	9	8,25-10
Mayor diámetro capilar*	22	16-28
Patrón capilaroscópico final		
Normal	56	73,7
Cambios de significado incierto	13	17,1
Similar a esclerosis sistémica	7	9,2

*Valores expresados en mediana y rango intercuartílico

Tabla 4 Alteraciones videocapilaroscópicas de acuerdo con puntuación semicuantitativa

Característica (N=76)	Sin cambios		Menos 33%		33-66%		>66%	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Capilares tortuosos	32	42,1	39	51,3	5	6,6	0	0
Capilares cruzados	3	3,9	73	96,1	0	0	0	0
Capilares en peine	1	1,3	6	7,9	68	89,5	1	1,3
Desorganización capilar	47	61,8	24	31,6	5	6,6	0	0
Neovascularización	45	59,2	30	39,5	1	1,3	0	0
Microhemorragias	57	75	19	25	0	0	0	0
Capilares > 30 um	59	77,6	17	22,4	0	0	0	0
Megacapilares	72	94,7	4	5,3	0	0	0	0
Zonas avasculares	71	93,4	5	6,6	0	0	0	0

Cuando se analizaron cada uno de los componentes de la capilaroscopia con las manifestaciones vasculares se encontró que estos tienen más probabilidad de presentar microhemorragias $p=0,015$ (35,7% vs 11,8%), no se encontraron otras asociaciones significativas entre los diferentes componentes de la videocapilaroscopia.

Los pacientes con más de un ataque de Raynaud tienen más megacapilares $p=0,025$ (12,9% vs 0%). El edema pericapilar fue mayor en los pacientes que tenían más de 1 ataque a la semana $p=0,028$, estando ausente en 77,8% de los pacientes que tenían cero ataques a la semana vs 58,1% en los que tenían más de un ataque a la semana.

Los pacientes con HTP tienen más desorganización capilar que los que no tienen HTP 80% vs 35,2%, $p=0,005$; También se evidenció que tienen más megacapilares 40% vs 2,8%, $p=0,02$; más zonas avasculares 40% vs 4,2%, $p=0,032$ y el flujo sanguíneo es más lento 40% vs 0%, $p=0,004$.

7.2 ANÁLISIS BIVARIADO

Objetivo 3. Determinar la asociación entre tipo de anticuerpos encontrados en el paciente y patrón videocapilaroscópico en población con LES evaluada en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín.

En la tabla 5 se muestra la asociación entre los diferentes anticuerpos encontrados y el patrón videocapilaroscópico. No se encontró asociación entre ninguno de los anticuerpos. El marcador de SAF descrito podía ser un solo positivo, dos positivos o tres positivos.

Tabla 5 Comparación de los patrones videocapilaroscópicos con el perfil serológico

Característica		Patrón anormal n (%)	Patrón normal n (%)	RP	IC 95%	Valor de P
ENAS positivos	Si	13 (68,4)	28 (60,9)	1,39	0,45-4,33	0,57
	No	6 (31,6)	18 (39,1)	1	-	-
ANAS	Si	17 (94,4)	44 (97,8)	0,39	0,23-6,53	0,49
	No	1 (5,6)	8 (2,2)	1	-	-
AntiDNA +	Si	12 (63,2)	27 (50,9)	1,65	0,56-4,84	0,36
	No	7 (36,8)	26 (49,1)	1	-	-
Marcador de SAF positivo	Si	10 (62,5)	21 (52,5)	1,51	0,46-4,94	0,49

No	6 (37,5)	19 (47,5)	1	-	-
----	----------	--------------	---	---	---

ANAS: anticuerpos antinucleares, antiDNA: anticuerpos contra el DNA de doble cadena, ENAS: anticuerpos extractables del núcleo, IC: intervalo de confianza, RP: razón de prevalencia

Objetivo 4. Establecer la asociación entre el patrón videocapilaroscópico anormal y variables clínicas del LES evaluadas en un servicio de videocapilaroscopia de Medellín.

La asociación entre el patrón videocapilaroscópico y las características clínicas de los pacientes se describe en la **tabla 6**. Como se describió en la metodología, se agrupó el patrón de similar a esclerosis sistémica y el de cambios de significado incierto encontrando significancia estadística para artritis con una razón de prevalencia (RP) de 0,23 IC 95% 0,06–0,86, es decir que los pacientes con artritis tienen en un 77% menos frecuencia de patrón anormal. Tener uno o más ataques de Raynaud a la semana fue significativo, con una RP de 2,92 IC95% 1,02–8,36, por lo tanto, los pacientes con más de un ataque de Raynaud a la semana tienen 1,92 veces más frecuencia de capilaroscopia anormal. La manifestación vascular compuesta por hipertensión pulmonar, úlceras digitales y Raynaud también fue significativa con un a RP de 3,22 IC95% 1,03–10,07, por lo tanto, las manifestaciones vasculares en general aumentan la frecuencia de presentar un patrón capilaroscópico anormal en 2,22 veces. El resto de las variables no tuvieron asociación estadística significativa.

Tabla 6 Comparación de los patrones videocapilaroscópicos con variables clínicas

Característica		Patrón anormal n (%)	Patrón normal n (%)	RP	IC 95%	P
Raza	Blanca	4 (20,0)	14 (25,0)	0,75	0,22-2,62	0,77
	Mestiza	16 (80)	42 (75,0)	1	-	-
Sexo femenino	Femenino	17 (85,0)	54 (96,4)	0,21	0,03-1,33	0,11

	Masculino	3 (15)	2 (3,6)	1	-	-
Instrumento percutorio	Si	2 (10,0)	1 (1,8)	6,1	0,52-71,44	0,17
	No	18 (24,7)	55 (98,2)	1	-	-
Toca guitarra	Si	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,27
	No	19 (95)	55 (100)	1	-	-
Fuma o ha fumado	Si	4 (20,0)	9 (16,1)	1,31	0,35-4,83	0,73
	No	16 (80,0)	47 (83,9)	1	-	-
Menos de 12 meses de diagnóstico	Si	4 (20,0)	6 (10,7)	2,8	0,52-8,3	0,44
	No	16 (80,0)	50 (89,3)	1	-	-
Puntaje de MEX SLEDAI	-	-	-	1,02	0,93-1,13	0,65
Puntaje de SLICC	-	-	-	1,22	0,98-1,53	0,08
Diabetes	Si	1 (5,0)	2 (3,6)	1,42	0,12-16,58	1
	No	19 (95,0)	54 (96,4)	1	-	-
Hipertensión arterial	Si	7 (35,0)	16 (28,6)	1,34	0,45-3,99	0,59
	No	13 (65,0)	40 (71,4)	1	-	-
Otra enfermedad autoinmune asociada	Si	3 (15,0)	11 (19,6)	0,72	0,18-2,91	0,75
	No	17 (85,0)	45 (80,4)	1	-	-
Paciente hospitalizado	Si	3 (15,0)	4 (7,1)	2,29	0,47-11,29	0,37
	No	17 (85,0)	52 (92,9)	1	-	-

Compromiso articular	Si	14 (70,0)	51 (91,1)	0,23	0,06-0,86	0,03
	No	6 (30)	5 (8,9)	1	-	-
Compromiso cutáneo	Si	13 (65,0)	45 (80,4)	0,45	0,15-1,41	0,22
	No	7 (35,0)	11 (19,6)	1	-	-
Compromiso hematológico	Si	12 (60,0)	42 (75)	0,50	0,17-1,47	0,20
	No	8 (40,0)	14 (25,0)	1	-	-
Raynaud	Si	13 (65,0)	26 (46,4)	2,14	0,74-6,17	0,15
	No	7 (35,0)	30 (53,6)	1	-	-
Raynaud 1 ataque o más semana	Si	12 (60,0)	19 (33,9)	2,92	1,02-8,36	0,04
	No	8 (40,0)	37 (66,1)	1	-	-
Nefritis lúpica	Si	9 (45,0)	27 (48,2)	0,88	0,32-2,45	0,81
	No	11 (55,0)	29 (51,8)	1	-	-
Serositis	Si	6 (30,0)	19 (33,9)	0,84	0,28-2,51	0,75
	No	14 (70,0)	37 (66,1)	1	-	-
Compromiso neurológico	Si	4 (20,0)	10 (17,9)	1,15	0,32-4,18	0,54
	No	16 (80)	46 (82,1)	1	-	-
Vasculitis	Si	4 (20,0)	7 (12,5)	1,75	0,45-6,76	0,47

	No	16 (80,0)	49 (87,5)	1	-	-
Miopatía	Si	1 (5,0)	6 (10,7)	0,44	0,05-3,89	0,67
	No	19 (95,0)	50 (89,3)	1	-	-
HTP	Si	3 (15,0)	2 (3,6)	4,77	0,73-30,92	0,11
	No	17 (85)	54 (96,4)	1	-	-
Hemorragia alveolar	Si	1 (5,0)	4 (7,1)	0,68	0,72-6,51	0,60
	No	19 (95)	52 (92,9)	1	-	-
Úlceras digitales	Si	2 (10,0)	2 (3,6)	3,0	0,39-22,87	0,28
	No	18 (90,0)	54 (96,4)	1	-	-
Compromiso Gastrointestinal	Si	0 (0,0)	4 (7,1)	-	-	0,57
	No	20 (100)	52 (92,9)	-	-	-
Compromiso cardíaco	Si	1 (5,0)	4 (7,1)	0,68	0,72-6,5	0,60
	No	19 (95,0)	52 (92,9)	1	-	-
Manifestación vascular	Si	15 (75,0)	27 (48,2)	3,22	1,03-10,07	0,04
	No	5 (25,0)	29 (51,8)			

HTA: hipertensión arterial, HTP: hipertensión pulmonar, IC: intervalo de confianza, RP: razón de prevalencia

7.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Objetivo 5. Determinar la relación de múltiples variables clínicas del LES con la anormalidad en el patrón videocapilaroscópico

Para la construcción de un modelo etiológico se incluyeron las variables significativas del bivariado: artritis y número de episodios de Raynaud a la semana; no se incluye manifestación vascular dado que sería redundante con Raynaud y HTP que ingresan al modelo. Por criterio de Hosmer Lemeshow ingresaron: sexo, compromiso cutáneo, hematológico, hipertensión pulmonar. Se ajustó por las covariables HTA, presencia de otra enfermedad autoinmune, puntaje de actividad medido por MEX SLEDAI y puntaje de SLICC.

En la **tabla 7** puede observarse que cuando se analiza la razón de prevalencia cruda vs la ajustado se encuentra que la presencia de artritis pierde significancia estadística, más de un ataque de Raynaud a la semana conserva significancia estadística y la HTP y el SLICC la adquieren. Se encuentra subestimación para el sexo femenino, articular y hematológico. Se encuentra sobrestimación para HTP y número de episodios de Raynaud a la semana, compromiso cutáneo, presencia de úlceras digitales, tener otra autoinmune y tener HTA. En este modelo se encontró que ajustando por variables confusoras tener HTP, más de un ataque de Raynaud a la semana y el puntaje de SLICC aumentan la frecuencia de patrón capilaroscópico anormal. Además, tener compromiso cutáneo disminuye la frecuencia de anomalías capilaroscópicas.

Tabla 7 Modelo explicativo de videocapilaroscopia en pacientes con LES ajustado por variables de confusión

Variable	RP crudo			RP ajustado		
	RP	IC	Valor P	RP	IC	Valor P
Tener C.articular	0,23	0,06-0,86	0,03	0,62	0,24-1,65	0,34
Tener >1 ataque de Raynaud/semana	2,92	1,02-8,36	0,04	2,27	1,09-4,73	0,03
Tener HTP	4,77	0,73-30,92	0,11	3,66	1,25-10,72	0,02
Sexo femenino	0,21	0,03-1,33	0,11	0,25	0,06-1,06	0,06
Tener C.hematológico	0,50	0,17-1,47	0,20	0,70	0,29-1,65	0,42
Tener C.cutáneo	0,45	0,15-1,41	0,22	0,39	0,16-0,94	0,36
Tener úlceras digitales	3,0	0,39-22,87	0,28	0,69	0,18-2,69	0,59
Tener otra autoinmune	0,72	0,18-2,91	0,75	0,43	0,11-1,61	0,21
Tener HTA	1,34	0,45-3,99	0,59	0,90	0,38-2,16	0,82

Mex SLEDAI	1,02	0,93-1,13	0,65	1,01	0,88-1,16	0,89
Puntaje SLICC	1,22	0,98-1,53	0,08	1,49	1,01-2,02	0,01

HTA: hipertensión arterial, HTP: hipertensión pulmonar

8 DISCUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico tiene un compromiso vascular que puede ser extenso abarcando aterosclerosis acelerada, trombosis asociada con síndrome antifosfolípido y vasculitis de vasos coronarios, viscerales o cerebrales. Además, puede tener compromiso microvascular como livedo reticularis, Raynaud, vasculitis cutánea, nefritis lúpica, vasculitis pulmonar, intestinal e HTP. Una forma de abordar la alteración vascular en LES es realizando capilaroscopia, sin embargo, los estudios sobre esta en LES son contradictorios (16,19,28,30,31,36,37), sin lograr hasta ahora encontrar un patrón específico en esta, tal como se observa en esclerosis sistémica o las enfermedades de este mismo espectro. En este estudio se recogieron 76 pacientes con diagnóstico de LES y a cada uno se le realizó videocapilaroscopia con el fin de definir la asociación entre los diferentes patrones conocidos y las manifestaciones clínicas. Se encontró una población muy similar a la de otros estudios con predominio de mujeres jóvenes (16,30,103), más de la mitad tenían algún compromiso grave y 43,0% (n=33) tenían daño acumulado de al menos un punto.

La aproximación que se tuvo fue de acuerdo a los patrones mundialmente descritos como normal, cambios de significado incierto y patrón similar a la esclerosis sistémica, pero como se describió previamente, dado las sugerencias de reporte del grupo de microcirculación de PANLAR (81) se unieron estos los dos últimos patrones. Se encontraron 26,3% de las videocapilaroscopias con alteraciones en el patrón lo que es similar a un estudio publicado para evaluar Raynaud en enfermedades autoinmunes (115). Si se tiene en cuenta el patrón de LES que se ha postulado en cuatro estudios (32,116–118) solo nueve pacientes del estudio lo cumplen. Las dificultades con este patrón son varias, los estudios que lo describen (32,116–118) son heterogéneos y no se compararon con el patrón normal de su población, además solo uno de los cuatro fue hecho con videocapilaroscopia (32) y el resto fueron con microscopio, lo que impacta sobre las medidas. Las definiciones de capilar dilatado y elongado no se encuentran adecuadamente estandarizadas, por ejemplo en el estudio de Sevdalina Nikolova (32) se definió capilar dilatado como aquellos con diámetro mayor de 15 μm en el asa arterial y más de 20 μm en el asa venosa, lo cual es diferente a la definición internacionalmente más aceptada que es de 30 μm (119) y homogéneamente dilatados, es decir no solo el asa arterial sino también la venosa. Adicionalmente, las definiciones de capilares alargados son diferentes entre estudios lo anormal va desde más de 300 a más de 700 μm (32,120,121), la definición clásica propuesta por Cutolo et al es 300 μm (21). Por lo cual decir que en este estudio no se encontró el patrón descrito no sería correcto

dado las dificultades expuestas. Lo que podría hacerse posteriormente es evaluar con población no enferma de la misma región geográfica si existen diferencias y si puede con ello encontrarse un patrón; dado que con lo que se está contrastando actualmente este estudio es con las características internacionalmente descritas y de donde parten las definiciones de normalidad de capilaroscopia.

La menor frecuencia del patrón capilaroscópico anormal en el compromiso articular puede explicarse porque los hallazgos más comunes de artritis es el alargamiento capilar (122,123), lo cual no hace parte de la definición de cambios de significado incierto por lo cual pudo no documentarse.

El sexo masculino tuvo una tendencia a tener mayor frecuencia de patrón videocapilaroscópico anormal, sin tener una significancia estadística, esta tendencia puede explicarse desde la evidencia que demuestra que si bien los hombres tienen menos Raynaud, su pronóstico es peor, permanecen por más tiempo en actividad y con ello tienen más daño acumulado (124,125). Además, algunos estudios han propuesto que la actividad de la enfermedad lleva a mayores alteraciones capilaroscópicas (19,29,104,126), lo cual no se pudo evidenciar en este estudio y podría ser al bajo número de pacientes con actividad de la enfermedad (19,7%).

En el presente estudio se encontró aumento de la frecuencia de anormalidades capilaroscópicas en los pacientes con más de un episodio de Raynaud a la semana. Esto es secundario a que el fenómeno de Raynaud es considerado un marcador de disfunción endotelial, los episodios recurrentes de vasoespasmo pueden llevar a microinfartos y al desarrollo de úlceras digitales o gangrena (127). Los pacientes con Raynaud tienen una respuesta inadecuada a la iontoforesis de acetilcolina y nitroprusiato de sodio, lo cual sugiere que tienen un compromiso más marcado de la microvasculatura que los que no tienen este fenómeno (128).

La hipertensión pulmonar por su parte, pertenece al espectro del compromiso microvascular, sin embargo esta solo se presenta en el 2,2% de los pacientes de acuerdo a la cohorte Gladel (129), lo cual es concordante con el presente estudio, en donde se encontró un aumento de la frecuencia de las anormalidades capilaroscópicas es estos pacientes. Es de resaltar que los pacientes que tenían HTP, dos tenían patrón similar a esclerosis sistémica con RNP positivo, dos alteraciones de significado incierto y uno patrón normal, posiblemente esta alteración habría tenido mayor fuerza y con un intervalo de confianza más estrecho si el número de pacientes con esta afectación hubiera sido mayor, como se demostró en el estudio de Donnarumma (130) en Brasil en donde se sugirió realizar

capilaroscopia como un método de tamizaje para hipertensión pulmonar, sin embargo, falta aclarar si las alteraciones en la capilaroscopia aparecen antes o después de tener la hipertensión pulmonar o si son en si un marcador para esta.

En el modelo multivariado el puntaje de SLICC tuvo asociación con aumento de la frecuencia del patrón videocapilaroscópico anormal, lo cual no se ha documentado en algún otro de los estudios revisados. En el estudio multicéntrico que está pendiente por publicarse de Ingegnoli *et al* (134) este aspecto se evaluó y debe mirarse si este hallazgo es replicable, dado que podría generar la hipótesis de daño microvascular es permanente.

En el 82,0% de los pacientes con nefritis lúpica se ven lesiones vasculares, las cuales incluyen depósitos de complejos inmunes, vasculopatía lúpica, microangiopatía trombótica y vasculitis necrosante transmural. Estas lesiones se originan del daño endotelial en pequeñas arterias renal, arteriolas y glomérulos debido a el daño mediado por células, depósito de complejos inmunes y anticuerpos antiendotelio (131). Sin embargo, en este estudio no se encontró asociación con esta manifestación y adicionalmente en estudio previos tampoco se ha encontrado de forma consistente (19,29).

De los hallazgos particulares de la capilaroscopia se encontró que los pacientes con LES y alteración vascular tienen más microhemorragias, lo cual ha sido concordante con estudios previos (34,132,133), pero no se ha incluido en el posible patrón de LES, valdría la pena analizar en estudios futuros si estas son un marcador de actividad de la enfermedad o se asociación con manifestaciones específicas.

Este estudio tiene varias limitaciones y fue la ausencia de datos completos de laboratorio del perfil de SAF y todos los ENAS para establecer asociaciones, más cuando se evidencia que el 85.7% de los pacientes con alteraciones patrón similar a esclerosis sistémica tenían RNP positivo. El diseño de corte transversal permite encontrar asociaciones, sin embargo, no se puede asegurar que ocurrió primero y si las alteraciones en la videocapilaroscopia son producto del daño microvascular repetitivo por el número de episodios de Raynaud. Se obtuvo escasa población con enfermedad activa y sería importante mirar si hay cambios en su videocapilaroscopia una vez mejore la actividad.

La mayor fortaleza de este estudio es que se tomaron definiciones estandarizadas que permiten comparar con la referencia internacional. Dado la gran cantidad de resultados contradictorios se debe esperar los resultados del estudio multicéntrico

realizado por el grupo de microcirculación de EULAR para establecer la verdadera utilidad de esta herramienta en LES (134).

9 CONCLUSIONES

Los pacientes con LES pueden presentar cambios videocapilaroscópicos, sin embargo, de acuerdo con lo encontrado en el estudio no puede concluirse que exista una asociación entre el patrón videocapilaroscópico y las manifestaciones clínicas en general, pero si existe una asociación con fenómeno de Raynaud e HTP, las cuales son manifestaciones que están dentro del espectro del compromiso microvascular; esto podría servir de utilidad clínica en el seguimiento de los pacientes que presenten estas alteraciones. Sin embargo, es importante determinar si estos cambios aparecen antes de la manifestación y son predictores de esta o si son una consecuencia, pero que podrían permitir una detección temprana y así mismo si existe un cambio en el tiempo dependiendo del tratamiento o el grado de actividad de la enfermedad. Por último, no puede descartarse su utilidad en pacientes con actividad de la enfermedad dado que dentro de la población estudiada muy pocos estaban activos.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16039.
2. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257.
3. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(8):799–814.
4. Scolnik M, Marin J, Valeiras SM, Marchese MF, Talani AS, Avellaneda NL, et al. Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11-year health management organisation-based study. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000021.
5. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594–7.
6. Vilar MJP, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002;11(8):528–32.
7. G Fernández-Ávila D, Rincon-Riaño D, Bernal-Macías S, M Gutiérrez Dávila J, Rosselli D. Prevalencia y características demográficas del Lupus Eritematoso Sistémico, Miopatía Inflamatoria, Osteoporosis, Polimialgia Reumática, Síndrome Sjögren y Vasculitis en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. En 2017.
8. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Burgos PI, Hachuel L, Boggio G, Wojdyla D, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American cohort. *Lupus*. 2013;22(9):899–907.
9. Mejía-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Córdova-Sánchez BM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Comparison of Lupus Nephritis Induction Treatments in a Hispanic Population: A Single-center Cohort Analysis. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2082–91.
10. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *EULAR Textb Rheum Dis Geneva Switz Eur Leag Rheum*. 2012;476–505.
11. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British

- Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. el 1 de julio de 2005;44(7):902–6.
12. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(6):405–9.
 13. Uribe AG, Vilá LM, McGwin G, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. octubre de 2004;31(10):1934–40.
 14. Castrejón I, Tani C, Jolly M, Huang A, Mosca M. Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5 Suppl 85):S-85-95.
 15. Bongard O, Bounameaux H, Miescher PA, De Moerloose P. Association of anticardiolipin antibodies and abnormal nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. abril de 1995;4(2):142–4.
 16. Bongard O, Miescher PA, Bounameaux H. Altered skin microcirculation in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1997;17(4):184–9.
 17. Donnarumma JFS, Ferreira EVM, Ota-Arakaki J, Kayser C. Nailfold capillaroscopy as a risk factor for pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus patients. *Adv Rheumatol Lond Engl*. el 6 de enero de 2019;59(1):1.
 18. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, Marcetic DR, Sefik-Bukilica MN, Petrovic RR. Is there a difference in systemic lupus erythematosus with and without Raynaud's phenomenon? *Rheumatol Int*. abril de 2013;33(4):859–65.
 19. Shenavandeh S, Habibi S. Nailfold capillaroscopic changes in patients with systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity, skin manifestation and nephritis. *Lupus*. 2017;26(9):959–66.
 20. Roldán C, María L, Franco V, Jaime C, Navas M, Antonio M. Capilaroscopia en esclerosis sistémica: una revisión narrativa de la literatura. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23(4):250–8.
 21. Cutolo M. Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases. 1.st ed. Milano: Elsevier; 2010. 208 p.

22. Hughes M, Moore T, O'Leary N, Tracey A, Ennis H, Dinsdale G, et al. A study comparing videocapillaroscopy and dermoscopy in the assessment of nailfold capillaries in patients with systemic sclerosis-spectrum disorders. *Rheumatol Oxf Engl.* 2015;54(8):1435–42.
23. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, Piette Y, et al. Nailfold Capillaroscopy and Clinical Applications in Systemic Sclerosis. *Microcirc N Y N* 1994. 2016;23(5):364–72.
24. Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M, EUSTAR co-authors. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res.* 2013;89:122–8.
25. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* junio de 2005;19(3):437–52.
26. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy - a role in modern rheumatology. *Reumatologia.* 2016;54(2):67–72.
27. Ragab O, Ashmawy A, Abdo M, Mokbel A. Nailfold capilloroscopy in systemic lupus erythematosus. *Egypt Rheumatol.* 2010;33(1):61–7.
28. Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, Ingegnoli F, Thevissen K, De Keyser F, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal. *Autoimmun Rev.* 2018;17(4):344–52.
29. Riccieri V, Spadaro A, Ceccarelli F, Scrivo R, Germano V, Valesini G. Nailfold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity and autoantibody profile. *Lupus.* 2005;14(7):521–5.
30. Ingegnoli F, Zeni S, Meani L, Soldi A, Lurati A, Fantini F. Evaluation of Nailfold Videocapillaroscopic Abnormalities in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Jcr J Clin Rheumatol.* 2005;11(6):295–8.
31. Kuryliszyn-Moskal A, Ciolkiewicz M, Klimiuk PA, Sierakowski S. Clinical significance of nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: correlation with endothelial cell activation markers and disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(1):38–45.
32. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: what we still have to learn? *Rheumatol Int.* 2013;33(3):689–95.
33. Ingegnoli F. Capillaroscopy abnormalities in relation to disease activity in juvenile systemic lupus erythematosus. *Microvasc Res.* 2013;87:92–4.

34. Facina A da S, Pucinelli MLC, Vasconcellos MRA, Ferraz LB, Almeida FA de. Achados capilaroscópicos no lúpus eritematoso. *An Bras Dermatol*. 2006;
35. Caspary L, Schmees C, Schoetensack I, Hartung K, Stannat S, Deicher H, et al. Alterations of the nailfold capillary morphology associated with Raynaud phenomenon in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1991;18(4):559–66.
36. Moneib HA, Salem SAM, Aly DG, Khedr HTM, Wafaey HA, Hassan HE. Assessment of serum vascular endothelial growth factor and nail fold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus with and without cutaneous manifestations. *J Dermatol*. 2012;39(1):52–7.
37. Ciołkiewicz M, Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA. Analysis of correlations between selected endothelial cell activation markers, disease activity, and nailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2010;29(2):175.
38. Chung H-T, Huang Y-L, Yeh K-W, Huang J-L. Subclinical deterioration of left ventricular function in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(3):263–72.
39. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, et al. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*. 2015;24(6):536–45.
40. Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, Molineros J, Wojdyla D, McGwin G, Nath SK, et al. Disease features and outcomes in United States lupus patients of Hispanic origin and their Mestizo counterparts in Latin America: a commentary. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55(3):436–40.
41. Pope JE, Johnson SR. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):383–98.
42. Gergianaki I, Bertias G. Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner. *Front Med*. 2018;5:161.
43. Panopalis P, Clarke AE, Yelin E. The economic burden of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(5):695–704.
44. Resolución 8430 de 1993 [Internet]. [citado el 23 de abril de 2018]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>

45. COJOCARU M, COJOCARU IM, SILOSI I, VRABIE CD. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Mædica*. octubre de 2011;6(4):330–6.
46. Di Battista M, Marcucci E, Elefante E, Tripoli A, Governato G, Zucchi D, et al. One year in review 2018: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. octubre de 2018;36(5):763–77.
47. Firestein, Gary S., MD; Budd, Ralph C., MD. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus. En: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th Edition. Elsevier; 2016. p. 2288.
48. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. junio de 2017;26(7):698–706.
49. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, Sánchez-Alonso F, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol*. diciembre de 2017;35(6):1047–55.
50. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 de 2017;56(suppl_1):i67–77.
51. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. junio de 2003;62(6):556–60.
52. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore)*. enero de 2004;83(1):1–17.
53. Bruner BF, Guthridge JM, Lu R, Vidal G, Kelly JA, Robertson JM, et al. Comparison of autoantibody specificities between traditional and bead-based assays in a large, diverse collection of patients with systemic lupus erythematosus and family members. *Arthritis Rheum*. noviembre de 2012;64(11):3677–86.
54. Li PH, Lau C-S. Lupus in the far east: a modern epidemic. *Int J Rheum Dis*. mayo de 2017;20(5):523–5.

55. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2015;74(9):1706–13.
56. Ahearn JM, Liu C-C, Kao AH, Manzi S. Biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2012;159(4):326–42.
57. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. febrero de 2014;66(2):357–68.
58. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. febrero de 2014;66(2):369–78.
59. Hermansen M-LF, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1335–9.
60. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipainen-Seppänen O. Incidence of systemic lupus erythematosus in Finland, 2000-2007, a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol*. diciembre de 2014;32(6):953–5.
61. Molina MJ, Mayor AM, Franco AE, Morell CA, López MA, Vilá LM. Prevalence of systemic lupus erythematosus and associated comorbidities in Puerto Rico. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. agosto de 2007;13(4):202–4.
62. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis*. enero de 1955;1(1):12–32.
63. Margery-Muir AA, Bundell C, Nelson D, Groth DM, Wetherall JD. Gender balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(3):258–68.
64. Margery-Muir AA, Bundell C, Nelson D, Groth DM, Wetherall JD. Gender balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. marzo de 2017;16(3):258–68.

65. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.* abril de 1995;38(4):551–8.
66. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clínica.* el 1 de septiembre de 2014;10(5):309–20.
67. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Carrai P, Neri R, Bombardieri S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(6):445–50.
68. Ayala Saucedo AR, Torres de Taboada E, Montiel de Jarolín D. Causas de fiebre en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna.* 2017;4(1):35–45.
69. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol.* enero de 1992;19(1):53–9.
70. Karlson EW, Daltroy LH, Rivest C, Ramsey-Goldman R, Wright EA, Partridge AJ, et al. Validation of a Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) for population studies. *Lupus.* 2003;12(4):280–6.
71. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol.* febrero de 2000;27(2):373–6.
72. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(2):93–6.
73. Costenbader KH, Khamashta M, Ruiz-Garcia S, Perez-Rodriguez MT, Petri M, Elliott J, et al. Development and initial validation of a self-assessed lupus organ damage instrument. *Arthritis Care Res.* abril de 2010;62(4):559–68.
74. Bernard Imbert, Patrick Carpentier. Techniques for evaluating the microcirculation. En: *Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases.* First edition. Milano: Elsevier; 2010. p. 17–23.
75. Vanessa Smith, Carmen Pizzorni. The videocapillaroscopic technique. En: *Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases.* First edition. Milano: Elsevier; 2010. p. 25–31.

76. Grassi W, De Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. *Clin Rheumatol*. diciembre de 2007;26(12):2009.
77. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. abril de 2013;27(2):237–48.
78. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Lubatti C, Bertolazzi C, Gutierrez M, Boracchi P, et al. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy. *Microvasc Res*. noviembre de 2013;90:90–5.
79. Rosella De Angelis. The most important capillaroscopic parameters in normal and pathological conditions. En: *Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases*. First edition. Milano: Elsevier; 2010. p. 61–8.
80. Gallucci F, Russo R, Buono R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. *Adv Med Sci*. 2008;53(2):149–57.
81. Bertolazzi C, Vargas Guerrero A, Rodríguez-Reyna TS, Sandoval H, Álvarez-Hernández E, Audisio MJ, et al. Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) capillaroscopy study group consensus for the format and content of the report in capillaroscopy in rheumatology. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2327–37.
82. Vanessa Smith, Maurizio Cutolo. Whem and how to perform capillaroscopy. En: *Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases*. First edition. Milano: Elsevier; 2010. p. 34–6.
83. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. octubre de 2010;6(10):578–87.
84. Maurizio Cutolo. Capillaroscopy in sistemic sclerosis. En: *Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases*. First edition. Milano: Elsevier; 2010. p. 25–31.
85. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2011;70(3):476–81.
86. 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. *Rheumatol Oxf Engl*. octubre de 2007;46(10):1566–9.

87. Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G, Pipitone N, Giuggioli D, Colaci M, et al. Nailfold capillaroscopic changes in dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheumatol*. febrero de 2015;34(2):279–84.
88. Rosella De Angelis. Capillaroscopy in dermatomyositis. En: *Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases*. First edition. Milano: Elsevier; 2010. p. 115–8.
89. Nemanja Damjanov. Capillaroscopy in mixed and unifferentiated connective tissue diseases. En: *Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases*. First edition. Milano: Elsevier; 2010. p. 121–7.
90. Pallis M, Hopkinson N, Powell R. Nailfold capillary density as a possible indicator of pulmonary capillary loss in systemic lupus erythematosus but not in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. octubre de 1991;18(10):1532–6.
91. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EF, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann Rheum Dis*. agosto de 1996;55(8):507–12.
92. Facina A da S, Pucinelli MLC, Vasconcellos MRA, Ferraz LB, Almeida FA de. Capillaroscopy findings in lupus erythematosus. *An Bras Dermatol*. diciembre de 2006;81(6):527–32.
93. Studer A, Hunziker T, Lütolf O, Schmidli J, Chen D, Mahler F. Quantitative nailfold capillary microscopy in cutaneous and systemic lupus erythematosus and localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. junio de 1991;24(6 Pt 1):941–5.
94. Dancour M a. A, Vaz JLP, Bottino DA, Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. mayo de 2006;26(7):633–7.
95. Ohtsuka T. The relation between nailfold bleeding and capillary microscopic abnormality in patients with connective tissue diseases. *Int J Dermatol*. enero de 1998;37(1):23–6.
96. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, Marcetic DR, Sefik-Bukilica MN, Petrovic RR. Is there a difference in systemic lupus erythematosus with and without Raynaud's phenomenon? *Rheumatol Int*. abril de 2013;33(4):859–65.
97. Smith V, Beeckman S, Herrick AL, Decuman S, Deschepper E, De Keyser F, et al. An EULAR study group pilot study on reliability of simple capillaroscopic

definitions to describe capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatol Oxf Engl.* mayo de 2016;55(5):883–90.

98. Ohtsuka T. Nailfold capillary abnormalities in patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* enero de 1997;136(1):94–6.
99. Ingegnoli F, Zeni S, Gerloni V, Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol.* diciembre de 2005;23(6):905–11.
100. Ciołkiewicz M, Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA. Analysis of correlations between selected endothelial cell activation markers, disease activity, and nailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol.* febrero de 2010;29(2):175–80.
101. Groen H, Borg EJ ter, Postma DS, Wouda AA, Mark TW van der, Kallenberg CGM. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns. *Am J Med.* el 1 de diciembre de 1992;93(6):619–27.
102. Lee P, Leung FY, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol.* diciembre de 1983;10(6):930–8.
103. Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol.* 2006;25(2):153–8.
104. Bărbulescu AL, Vreju AF, Bugă AM, Sandu RE, Criveanu C, Tudorașcu DR, et al. Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus - correlations with disease activity and nailfold capillaroscopy changes. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol.* 2015;56(3):1011–6.
105. Monje CAM. *METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA* Guía didáctica. Neiva: Universidad Surcolombiana; 2011.
106. Roberto Henandez Sampieri. Definiciones de los enfoques cuantitativo y cualitativo, sus similitudes y diferencias. En: *Metodología de la investigación.* Sexta. Mexico DF: McGRAW-HILL; p. 2–15.
107. Mauricio Hernández Ávila. *Epidemiología, diseño y análisis de estudios.* Mexico DF: Panamericana; 2007.
108. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating

- Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.
109. Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson B-E. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *BioMed Res Int.* 2015;2015:974530.
 110. Smith V, Pizzorni C, De Keyser F, Decuman S, Van Praet JT, Deschepper E, et al. Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a two-centre study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1092–6.
 111. Mauricio Hernandez Ávila. Sesgos. En: *Epidemiología, diseño y análisis de estudios.* Mexico DF: Panamericana; 2007. p. 243–56.
 112. Moyses Szklo, Javier Nieto. Falta de validez: Sesgos. En: *Epidemiologia intermedia.* 1a ed. España: Diaz Santos; p. 109–51.
 113. Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saude Publica.* 2008;42(6):992–8.
 114. Tamhane AR, Westfall AO, Burkholder GA, Cutter GR. Prevalence Odds Ratio versus Prevalence Ratio: Choice Comes with Consequences. *Stat Med.* 2016;35(30):5730–5.
 115. van Roon AM, Huisman CC, van Roon AM, Zhang D, Stel AJ, Smit AJ, et al. Abnormal Nailfold Capillaroscopy Is Common in Patients with Connective Tissue Disease and Associated with Abnormal Pulmonary Function Tests. *J Rheumatol.* 2019;46(9):1109–16.
 116. Wu P-C, Huang M-N, Kuo Y-M, Hsieh S-C, Yu C-L. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2013;112(8):482–8.
 117. McGill NW, Gow PJ. Nailfold capillaroscopy: a blinded study of its discriminatory value in scleroderma, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *Aust N Z J Med.* 1986;16(4):457–60.
 118. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1986;29(2):189–95.
 119. Trombetta AC, Smith V, Pizzorni C, Meroni M, Paolino S, Cariti 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.
120. Redisch W, Messina EJ, Hughes G, McEwen C. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1970;29(3):244–53.
 121. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EF, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(8):507–12.
 122. Rajaei A, Dehghan P, Amiri A. Nailfold capillaroscopy in 430 patients with rheumatoid arthritis. *Casp J Intern Med*. 2017;8(4):269–74.
 123. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in inflammatory arthritis. *Microvasc Res*. 2012;83(3):318–22.
 124. Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52(12):2108–15.
 125. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:604892.
 126. Soltész P, Kerekes G, Dér H, Szücs G, Szántó S, Kiss E, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev*. 2011;10(7):416–25.
 127. Temprano KK. A Review of Raynaud's Disease. *Mo Med*. 2016;113(2):123–6.
 128. de Leeuw K, Blaauw J, Smit A, Kallenberg C, Bijl M. Vascular responsiveness in the microcirculation of patients with systemic lupus erythematosus is not impaired. *Lupus*. 2008;17(11):1010–7.
 129. Haye Salinas MJ, Caeiro F, Saurit V, Alvarellos A, Wojdyla D, Scherbarth HR, et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus*. 2017;26(13):1368–77.
 130. Donnarumma JFS, Ferreira EVM, Ota-Arakaki J, Kayser C. Nailfold capillaroscopy as a risk factor for pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus patients. *Adv Rheumatol Lond Engl*. 2019;59(1):1.

131. Wu L-H, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen M-H, Wang S-X, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int.* 2013;83(4):715–23.
132. Bernardino V, Rodrigues A, Lladó A, Panarra A. Nailfold capillaroscopy and autoimmune connective tissue diseases in patients from a Portuguese nailfold capillaroscopy clinic. *Rheumatol Int.* 2019;
133. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, Marcetic DR, Sefik-Bukilica MN, Petrovic RR. Is there a difference in systemic lupus erythematosus with and without Raynaud's phenomenon? *Rheumatol Int.* 2013;33(4):859–65.
134. Observational Multicenter Case-control Study to Assess Nailfold Capillary Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 23 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02801812>
135. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551–67.
136. Association AD. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Supplement 1):S1–2.

11 ANEXOS

11.1 CUESTIONARIO ENTREVISTA PACIENTES

El cuestionario se pasará a Google forms y allí se llenarán cada una de las variables

1. **Cedula del paciente**

2. **Correo del paciente**

3. **Edad del paciente en años**

4. **Sexo del paciente**

Mark only one oval.

Mujer

Hombre

5. **Raza del paciente**

Mark only one oval.

Caucásico

Mestizo

Indígena

Negro

6. **¿A qué se dedica el paciente?**

7. **Régimen de salud**

Mark only one oval.

Contributivo

Subsidiado

Especial

8. **Zona de residencia**

Mark only one oval.

Urbana

Rural

9 Usa en su trabajo instrumentos de vibración percutoria

Mark only one ova .

- Si
 No

10 Toca durante mas de una hora diaria guitarra

Mark only one oval.

- Si
 No

11. ¿Fuma cigarrillos?

Mark only one oval.

- Si
 No
 En el pasado

12. Meses desde el diagnóstico del LUPUS

13. ¿Ha tenido diagnóstico de nefritis lúpica?

Mark only one oval.

- Si
 No

14. ¿Ha tenido diagnostico de HTP?

Mark only one oval.

- Si
 No

15. ¿Ha tenido diagnóstico de miocarditis

Mark only one oval.

- Si
 No

16. ¿Ha tenido diagnóstico de enfermedad valvular cardiaca?

Mark only one oval.

- Si
 No

17 **Ha tenido diagnóstico de artritis?**

Mark only one oval.

- Si
 No

18 **¿Ha tenido diagnóstico de compromiso en neurológico central?**

Mark only one oval.

- Si
 No

19. **¿Ha tenido diagnóstico de compromiso en neurológico periférico?**

Mark only one oval.

- Si
 No

20. **¿Ha tenido diagnóstico de enfermedad intersticial ?**

Mark only one oval.

- Si
 No

21. **¿Ha tenido vasculitis?**

Mark only one oval.

- Si
 No

22. **¿Ha tenido diagnóstico de hemorragia alveolar?**

Mark only one oval.

- Si
 No

23. **¿Ha tenido compromiso cutáneo?**

Mark only one oval.

- Si
 No

24. **Tipo de compromiso cutáneo**

Mark only one oval.

- Agudo
 Subagudo
 Crónico
 Alteración no específica
 No aplica, no tiene compromiso cutáneo

25 **Tiene compromiso cutáneo en este momento?**

Mark only one oval.

Si

No

26 **¿Tiene úlceras digitales?**

Mark only one oval.

Si

No

27. **¿Tiene fenómeno de Raynaud?**

Mark only one oval.

Si

No

28. **¿Cuántos ataques a la semana tiene de fenómeno de raynaud?**

29. **¿Ha tenido compromiso hematológico**

Mark only one oval.

Si

No

30. **¿Ha tenido miositis?**

Mark only one oval.

Si

No

31. **¿Ha tenido hepatitis por lupus?, descartar medicamentos**

Mark only one oval.

Si

No

32. **¿Ha tenido enteropatía perdedora de proteínas?**

Mark only one oval.

Si

No

33 **Ha tenido serositi ?**

mark only one oval.

Si

No

34 **Seleccione todos los puntos que cumple del SLICC**

Check all that apply.

- Cambio retiniano o atrofia optica episodio unico
- Cambio retiniano o atrofia optica episodio repetido
- Catarata
- Deterioro cognitivo o psicosis mayor
- Convulsiones que requieren tratamiento por mas de 6 meses
- Accidente cerebrovascular 1 episodio
- Accidente cerebrovascular 2 o mas episodios
- Neuropatía craneal o periferica
- Mielitis transversa
- Tasa de filtración menor del 50%
- Proteinuria > 3.5 gr
- Enfermedad renal en estadio terminal
- Hipertensión pulmonar
- Fibrosis pulmonar
- Pulmón encogido
- Fibrosis pleural
- Infarto pulmonar
- Angina o bypass coronario
- Infarto de miocardio 1 episodio
- Infarto de miocardio mas de 1 episodio
- Cardiomiopatía
- Enfermedad valvular
- Pericarditis o pericardiectomia
- Claudicación por mas de 6 meses
- Perdida de tejido minima por enfermedad vascular periférica (pulpejo)
- Perdida de tejido significativa por enfermedad vascular periférica (1 dedo) en 1 ocasion
- Perdida de tejido significativa por enfermedad vascular periférica (1 dedo) en mas de 1 ocasion
- Trombosis venosa con edema, ulceración o estasis venosa
- Infarto o resección del intestino, bazo, higado o vesicular 1 solo
- Infarto o resección del intestino, bazo, higado o vesicular 2 o mas
- Isquemia mesentérica
- Peritonitis crónica
- Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal
- Insuficiencia pancreática que requiere remplazo enzimático o pseudoquiste
- Atrofia muscular o debilidad
- Artritis erosiva o deformante
- Osteoporosis con fractura o colapso vertebral
- Necrosis avascular 1 episodio

- Necrosis avascular 2 episodios o mas
- Alopecia cicatricial
- Cicatrización extensa del panículo que no sea el cuero cabelludo y el espacio pulpar.
- Ulceración de la piel 1 sitio
- Ulceracion de la piel 2 sitios o mas
- Falla gonadal prematura
- Diabetes que requiere terapia
- Malignidad 1 sitio
- Malignidad 2 sitios o mas

35. Paciente hospitalizado

Mark only one oval.

- Si
- No

36. MEX SLEDAI Trastorno neurológico

En caso de ser positivo el puntaje es 8.

Calificación	Descriptor	Definición
Trastorno neurológico: 8 puntos	Psicosis	Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.
	Evento vascular Cerebral	Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis
	Convulsiones	De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad sicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
	Mononeuritis	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno más nervios craneales o periféricos
	Mielitis	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas.

37. MEX SLEDAI Trastorno renal

En caso de ser positivo el puntaje es 6. Cilindros granulados o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0,5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5 mg/dL

38 MEX SLEDAI vasculitis

En caso de ser positiva el puntaje es 4. Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.

39. MEX SLEDAI hemolisis, trombocitopenia

En caso de ser positivo el puntaje es 3. Hb < 12 g/dL y con reticulocitos corregidos > 3%. < 100.000 plaquetas/mL, no debida a drogas u otras causas

40. MEX SLEDAI MIOSITIS

En caso de ser positivo el puntaje es 3. Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.

41. MEX SLEDAI ARTRITIS

En caso de ser positiva el puntaje es 2. Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular

42. MEX SLEDAI AFECCIÓN CUTÁNEA

En caso de ser positivo el puntaje es 2. Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicioreciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello.

43. MEX SLEDAI Serositis

En caso de ser positivo el puntaje es 2.. Pleuritis: historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intra abdominales).

44. MEX SLEDAI Fiebre

En caso de ser positivo el puntaje es 1. Más de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso. Fatiga inexplicable

45 MEX SLEDAI LEUCOPENIA

En caso de ser positivo el puntaje s 1. Leucocitos < 4 000/mm³, no secundario al uso de drogas.
Linfocitos < 1200/mm³ no secundario al uso de drogas

46. ¿Tiene actividad de la enfermedad a criterio del reumatólogo?

Mark only one oval.

- Si
 No

47. Dilución ANAS

48. Patrón ANAS

49. Tiene B2 glicoproteina IgG positiva

Mark only one oval.

- Si
 No
 Sin dato

50. Valor B2 glicoproteina IgG

51. Tiene B2 glicoproteina IgM positiva

Mark only one oval.

- Si
 No
 Sin dato

52. Valor B2 glicoproteina IgM

53. Tiene anticoagulante lúpico positivo

Mark only one oval.

- Si
 No
 Sin dato

54. Tiene anticardiolipinas IgG positiva

Mark only one oval.

- Si
- No
- Sin dato

55. Valor anticardiolipinas IgG

56. Tiene anticardiolipinas IgM positiva

Mark only one oval.

- Si
- No
- Sin dato

57. Valor anticardiolipinas IgM

58. Tiene Ro positivo

Mark only one oval.

- Si
- No
- Sin dato

59. Valor Ro

60. Tiene SM positivo

Mark only one oval.

- Si
- No
- Sin dato

61. Valor SM

62. Tiene RNP positivo

Mark only one oval.

- Si
- No
- Sin dato

63. **Valor RNP**

64. **Tiene La positivo**

Mark only one oval.

- Si
 No
 Sin dato

65. **Valor La**

66. **Tiene antiDNA positivo**

Mark only one oval.

- Si
 No
 Sin dato

67. **Valor antiDNA**

68. **Diagnóstico concomitante de SAF**

Mark only one oval.

- Si
 No

69. **¿Tiene diagnóstico de otra enfermedad autoinmune concomitante, cual?**

70. **Diagnóstico de HTA**

Mark only one oval.

- Si
 No

71. **Diagnóstico de diabetes**

Mark only one oval.

- Si
 No

Capilaroscopia

72. Visibilidad

Mark only one oval.

Buena

Regular

Mala

73. Transparencia de la piel

Mark only one oval.

Buena

Regular

Mala

74. Edema pericapilar

Mark only one oval.

Si

No

75. Plexo venoso subcapilar

Mark only one oval.

Si

No

76. Flujo sanguineo

Mark only one oval.

Lento

Normal

77. Densidad capilar

78. Porcentaje de capilares en peine

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

0

1

2

3

79. Porcentaje de capilares tortuosos

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

80. Porcentaje de capilares cruzados

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

81. Porcentaje de capilares > 30 um

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

82. Porcentaje de megacapilares

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

83. ¿Cuál es el mayor diámetro capilar?

84. ¿Cuál es la mayor longitud capilar?

85. Porcentaje de presencia de microhemorragias

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

86. Porcentaje de zonas avasculares

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

87. Porcentaje de neovascularización

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

88. Porcentaje de desorganización capilar

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

89. Patrón capilaroscópico final

Mark only one oval.

- Normal
- Indeterminado
- Similar a esclerosis sistémica

85. Porcentaje de presencia de microhemorragias

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

86. Porcentaje de zonas avasculares

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

87. Porcentaje de neovascularización

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

88. Porcentaje de desorganización capilar

0 – 0% de los capilares, 1 – menos del 33%, 2 – 33 – 66% , 3 - > 66% con esta alteración
Mark only one oval.

- 0
- 1
- 2
- 3

89. Patrón capilaroscópico final

Mark only one oval.

- Normal
- Indeterminado
- Similar a esclerosis sistémica

11.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 8 Variables demográficas

No	Nombre variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Unidad de medida	Categorías
1	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa	Razón	Años	-
2	Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina	Cualitativa	Nominal	-	Masculino Femenino
3	Raza	Calidad de origen o linaje.	Cualitativa	Nominal	-	Blanco Mestizo Indígena Negro
4	Lugar de residencia	Vive en zona rural o urbana	Cualitativa	Nominal	-	Rural Urbana
5	Empleo	Tipo de trabajo que tiene el paciente	Cualitativa	Nominal	-	Abierta
6	Instrumento percutorio	Uso de instrumento de vibración percutoria en su trabajo	Cualitativa	Nominal	-	Si No
7	Guitarra	Uso de guitarra	Cualitativa	Nominal	-	Si No
9	Fuma	Fumador pesado más de 20 años/paquete	Cualitativa	Nominal	-	Si No En el pasado

Tabla 9 Variables clínicas y paraclínicas (14,47,135,136)

No	Nombre variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Unidad de medida	Categorías
1	Tiempo de evolución del LES	Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, hasta el momento del estudio	Cuantitativa	Razón	Meses	-
2	SLEDAI MX	Herramienta de medición de la actividad del LES	Cuantitativa	Razón	Puntaje	-

3	Nefritis	Compromiso renal demostrado por biopsia clase III a VI	Cualitativa	Nominal	-	Si No
4	Compromiso pulmonar	Diagnóstico de HTP del grupo 1, enfermedad pulmonar intersticial, pulmón encogido, hemorragia alveolar	Cualitativa	Nominal	-	Si No
5	Compromiso cardíaco	Inflamación del miocardio, con diagnóstico por imagen, Endocarditis de Libman-Sacks, engrosamiento, regurgitación y estenosis valvular	Cualitativa	Nominal	-	Si No
6	Compromiso musculoesquelético	Artritis no erosiva que involucra dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad, hinchazón o derrame, miopatía	Cualitativa	Nominal	-	Si No
7	Ulceras digitales	Presencia de úlceras en las manos, de tipo no traumática. Tipo sabañón lúpico	Cualitativa	Nominal	-	Si No
8	Compromiso SNC	Convulsiones o psicosis: en ausencia de drogas ofensivas o trastornos metabólicos.	Cualitativa	Nominal	-	Si No
9	Compromiso cutáneo	Definir inicialmente si lo tiene o no y luego clasificar Agudo: pueden ser localizados o generalizados. Se localiza en la región malar, eritema confluente, macular o papular. Duración de días a semanas, respeta pliegues nasogenianos	Cualitativa	Nominal	-	- Agudo - Subagudo - Crónico - Lesiones no específicas

		Subagudo: presencia de cicatrices no fotosensibles. Lesiones papuloescamosas que se asemejan a la psoriasis, o anular policíclico Crónico: Discoide clásico, hipertrófico, verrugoso, paniculitis, tumidus, chilblain, Liquenoide. Lesión no específica, aquella que no corresponde a ninguna de la anteriores				
10	Raynaud	Episodios de cambios de color en los dedos de las manos y los pies durante la exposición al frío o en respuesta a estrés emocional.	Cualitativa	Nominal	-	Si No
11	Compromiso Hematológico	Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia <4000/mm ³ o Linfopenia <1500/mm ³ o Trombocitopenia <100.000 / mm ³ en ausencia de fármacos ofensivos	Cualitativa	Nominal	-	Si No
12	Compromiso gastrointestinal	Hepatitis lúpica, habiendo descartado hepatitis autoinmune. Enteropatía perdedora de proteínas	Cualitativa	Nominal	-	Si No
13	Serositis	Historia de dolor pleurítico o derrame pleural, Pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.	Cualitativa	Nominal	-	Si No

14	B2 glicoproteína	Anticuerpos con valor mayor a 40 UPL	Cualitativa	Nominal	-	Positivo Negativo Sin dato
15	Anticoagulante lúpico	Prueba de coagulación	Cualitativa	Nominal	-	Positivo Negativo Sin dato
16	Anticardiolipinas	Anticuerpos con valor mayor a 40 UPL	Cualitativa	Nominal	-	Positivo Negativo Sin dato
17	Ro	Anticuerpo extractable del núcleo	Cualitativa	Nominal	-	Positivo Negativo Sin dato
18	La	Anticuerpo extractable del núcleo	Cualitativa	Nominal	-	Positivo Negativo Sin dato
19	SM	Anticuerpo extractable del núcleo	Cualitativa	Nominal	-	Positivo Negativo Sin dato
20	RNP	Anticuerpo extractable del núcleo	Cualitativa	Nominal	-	Positivo Negativo Sin dato
21	Anti-DNA	Anticuerpo contra el DNA de doble cadena	Cualitativa	Nominal	-	Positivo Negativo Sin dato
22	ANAS	Anticuerpos antinucleares	Cualitativa	Nominal	-	Positivo Negativo Sin dato
23	Esclerosis sistémica	Enfermedad autoinmune en la que se produce una alteración del colágeno	Cualitativa	Nominal	-	Si No
24	HTA	Elevación de las cifras de presión arterial de acuerdo con guías europeas de 2013	Cualitativa	Nominal	-	Si No
25	DM	Antecedente de diabetes mellitus de acuerdo con guías ADA 2018	Cualitativa	Nominal	-	Si No
26	Infarto	Antecedente de infarto agudo de miocardio de acuerdo con la cuarta definición de infarto de la sociedad europea 2018	Cualitativa	Nominal	-	Si No

27	Actividad del LES por criterio de reumatólogo	Paciente que por parte de su tratante se considere que tiene actividad, así el SLEDAI este bajo	Cualitativa	Nominal	-	Si No
28	Lesiones en piel en el momento del estudio	Lesiones en piel en el momento de lupus agudo, subagudo o crónico	Cualitativa	Nominal	-	Si No
29	Diagnóstico concomitante de otra autoinmunidad	Presencia de SAF, Sjögren, hepatitis autoinmune, hipotiroidismo autoinmune	Cualitativa	Nominal	-	Si No
30	SLICC	Puntaje de daño de la enfermedad	Cuantitativa	Razón	Puntaje	-

Tabla 10 Variables de videocapilaroscopia (20,21,28)

No	Nombre variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Unidad de medida	Categorías
1	Visibilidad	Facilidad de visualizar adecuadamente el plexo capilar	Cualitativa	Nominal		Buena Regular Mala
2	Edema pericapilar	Presencia de plasma en el espacio intersticial, dando la imagen de niebla entre los capilares	Cualitativa	Nominal		Si No
3	Plexo venoso subcapilar	Vasos de mayor tamaño que se observan debajo de varias filas de capilares, visible hasta en 60% de la población normal	Cualitativa	Nominal		Si No

4	Flujo sanguíneo	Paso de los glóbulos rojos por el capilar	Cualitativa	Nominal	.	Lento Normal
5	Densidad capilar	Número de capilares por milímetro.	Cuantitativa	Razón	Número Capilares	-
6	Capilares en peine	0. sin cambios 1. Menos de 33% con esta alteración 2. 33-66% con esta alteración 3. Mas de 66% con esta alteración	Cualitativa	Nominal	-	0 1 2 3
7	Capilares tortuosos	Capilares con un recorrido irregular 0. sin cambios 1. Menos de 33% con esta alteración 2. 33-66% con esta alteración 3. Mas de 66% con esta alteración	Cualitativa	Nominal	-	0 1 2 3
8	Capilares cruzados	Capilares que se Entrecruzan 0. sin cambios 1. Menos de 33% con esta alteración 2. 33-66% con esta alteración 3. Mas de 66% con esta alteración	Cualitativa	Nominal	-	0 1 2 3
9	Capilares mayores de 30 um	Capilares cuyas asas miden más de 30 um, pero menos 50 um 0. sin cambios 1. Menos de 33% con esta alteración 2. 33-66% con esta alteración 3. Mas de 66% con esta alteración	Cualitativa	Nominal	-	0 1 2 3
10	Megacapilares	Capilares cuyas asas miden mas de 50 um 0. sin cambios	Cualitativa	Nominal	-	0 1 2 3

		1. Menos de 33% con esta alteración 2. 33-66% con esta alteración 3. Mas de 66% con esta alteración				
11	Mayor diámetro capilar	Diámetro mayor encontrado entre los capilares observado	Cuantitativa	Razón	micrómetros	-
12	Microhemorragia	Sangre fuera de los capilares 0. sin cambios 1. Menos de 33% con esta alteración 2. 33-66% con esta alteración 3. Mas de 66% con esta alteración	Cualitativa	Nominal	-	0 1 2 3
13	Zona avascular	Área desértica, bien sea por la ausencia de 2 capilares en sendas papilas dérmicas o la presencia de un área de 500 micrómetros desprovista de estos. 0. sin cambios 1. Menos de 33% con esta alteración 2. 33-66% con esta alteración 3. Mas de 66% con esta alteración	Cualitativa	Nominal	-	0 1 2 3
14	Neovascularización	Formación de nuevos vasos de forma desorganizada 0. sin cambios 1. Menos de 33% con esta alteración 2. 33-66% con esta alteración 3. Mas de 66% con esta alteración	Cualitativa	Nominal	-	0 1 2 3

15	Desorganización capilar	Distribución capilar irregular y con pérdida de la polaridad 0. sin cambios 1. Menos de 33% con esta alteración 2. 33-66% con esta alteración 3. Mas de 66% con esta alteración	Cualitativa	Nominal	-	0 1 2 3
16	Patrón capilaroscópico	Descrito en la sección de capilaroscopia	Cualitativa	Nominal	-	- Normal - Alteraciones no específicas - Similar a esclerosis sistémica

11.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES Y FORMATO DE CONSENTIMIENTO

Proyecto: “Descripción de las características videocapilaroscópicas en LES y su asociación con manifestaciones y perfil serológico”

Investigador principal: Maria Fernanda Alvarez B

Dirección: Carrera 72 A 78B50. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia.

Teléfonos: 4455900

Institución de investigación: Universidad CES, Universidad Pontificia Bolivariana

Introducción e invitación

Los investigadores del Grupo de Reumatología Clínica e Inmunología (UNIR), lo invitamos a participar en un estudio de investigación sobre capilaroscopia en lupus eritematoso sistémico. Su participación es voluntaria. Este formulario le informa sobre el estudio, en caso de tener alguna pregunta, el personal del estudio la responderá. Usted debe leer este formulario atentamente y solicitar que le expliquen cualquier palabra o información que no entienda. Si decide participar, se le pedirá que firme este formulario y usted recibirá una copia. Su participación en esta investigación no reemplaza su atención médica regular. Si no participa, no perderá ninguno de los beneficios ni la atención médica a los que de otro modo tendría derecho. Este estudio está avalado por el Comité institucional de ética en investigación en humanos Universidad CES y Comité de Ética de Investigación en Salud de UPB.

¿Por qué lo estamos invitando a participar?

Lo estamos invitando a participar porque a usted le han diagnosticado lupus, la cual es una condición que en algunas ocasiones afecta los vasos sanguíneos más pequeños del cuerpo humano y queremos investigar este compromiso por medio del examen de videocapilaroscopia.

Propósito de la investigación

El objetivo de este estudio es evaluar la capilaroscopia en pacientes con lupus eritematoso sistémico, con el fin de saber si existe asociación entre patrones específicos en la capilaroscopia, actividad del lupus y manifestaciones clínicas. Estos datos permitirán sentar las bases para futuros estudios y definir si es posible predecir actividad de la enfermedad y compromisos graves.

Procedimiento que se realizará

La capilaroscopia es un estudio no invasivo donde se aplica un aceite de almendras en las uñas de las manos y se evalúan los capilares con un microscopio, para ver su tamaño y alteraciones. Es indolora y demora aproximadamente 30 minutos. Además, se realizará un cuestionario donde se indagará por distintos aspectos de su enfermedad y se realizará un examen físico. El tiempo estimado de duración entre la entrevista y la capilaroscopia será de una hora 30 minutos, será una visita única, no se hará seguimiento.

Costos del estudio

No se le cobrará ningún dinero por participar en esta investigación, ni se hará cargo a su entidad de salud. El costo de la videocapilaroscopia será cubierto por el estudio. Se le dará un subsidio de transporte y un refrigerio, como compensación por su asistencia y tiempo brindado.

Beneficios

Se pretende beneficiar a los pacientes con LES a través de la generación de conocimiento que sirva de base para proponer nuevos métodos de diagnóstico en actividad de la enfermedad, predecir compromisos graves que permitan actuar para evitar un daño mayor y por último evidenciar daño acumulado que implica pronóstico. Se realizará retroalimentación de los resultados a los participantes y al gremio médico a través de charlas en cursos de LES con el fin de transmitir el conocimiento y mejorar el abordaje de los pacientes con esta enfermedad.

Riesgos

La realización de la videocapilaroscopia no representa ningún riesgo para usted. Solamente se coloca una gota de aceite en cada uno de sus dedos de las manos y se mira a través de un pequeño microscopio y se toman fotografías. Limpiaremos la piel donde se colocará el aceite; no queda ninguna mancha.

Libertad de participación

Usted es libre de participar en este estudio, si en cualquier momento durante la entrevista, después de esta o en la capilaroscopia usted desea retirarse puede hacer libremente, esto no afectará su tratamiento, ni la relación con su médico tratante

Anonimato de los datos

Guardaremos privacidad acerca de los registros que puedan identificarlo hasta donde nos lo permita la ley. Ni sus registros ni sus fotografías serán marcados con su nombre. Sólo se utilizará un código del estudio. Los investigadores que participen en este estudio podrán ver ese código, pero no su nombre. Su nombre tampoco aparecerá en ningún informe de este estudio

Obligaciones de los investigadores

Toda la información obtenida será utilizada exclusivamente para esta investigación y será manejada con estricta confidencialidad como se explicó anteriormente. Usted podrá solicitar información de la capilaroscopia una vez sea realizada. Los resultados finales del estudio serán divulgados a la comunidad médica y a los pacientes con Lupus preservando siempre el anonimato de los datos

Si se encuentra alguna anomalía en el examen, la investigación no se hace cargo de la atención respectiva, sino que inmediatamente se le informará a usted y a su médico tratante para realizar las intervenciones que se consideren necesarias.

Persona para contactar

Si usted llega a tener alguna pregunta o inquietud relacionada con la investigación puede contactar a la investigadora principal, María Fernanda Alvarez al celular 300 6188177 o correo electrónico mariafda_12@hotmail.com, quien estará dispuesta a responderle.

Declaración de Consentimiento Informado

Manifiesto que he sido informado de los propósitos de esta investigación, que he podido preguntar y aclarar las dudas y por ello he decidido participar de manera voluntaria. Tengo conocimiento que puedo retirar mi consentimiento cuando lo considere oportuno. Para constancia de ello firmo a continuación:

Nombre _____ Firma _____

CC _____

Testigos: Con mi firma certifico que estuve presente durante la discusión de la información presentada en este formato de consentimiento informado, las dudas fueron resueltas y la decisión del participante es voluntaria.

Testigo 1

Nombre _____ Firma _____

CC _____

Relación con el participante _____

Testigo 2

Nombre _____ Firma _____

CC _____

Relación con el participante _____

Investigador: certifico que he dado la información y explicación al participante acerca del estudio y de la información contenida en el consentimiento informado de la presente investigación, respondiendo las dudas o preguntas realizadas por este y sin ejercer ninguna presión para su participación.

Nombre _____ Firma _____

CC _____

El presente consentimiento se firma en Medellín el _____ (día/mes/año)