



**HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO MORONES PRIETO**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
SUBESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

**CORRELACIÓN DE HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS CON LA
ESCALA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

TANIA ADRIANA LUNA ZUÑIGA

ASESOR

MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

CO – ASESORES

CARLOS ABUD MENDOZA
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

ENRIQUE CUEVAS ORTA
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS
**CORRELACIÓN DE HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS CON LA ESCALA DE
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE**

PRESENTA
TANIA ADRIANA LUNA ZUÑIGA

Firmas

Marco Ulises Martínez-Martínez Especialista en Reumatología	
Carlos Abud Mendoza Especialista en Reumatología	
Enrique Cuevas Orta Especialista en Reumatología	

Sinodales	
David Alejandro Herrera van Oostdam Especialista en Reumatología	
Ricardo Moreno Valdés Especialista en Reumatología	
Eva Nina Santillán Guerrero Especialista en Reumatología	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dra. Lourdes Baranda Cándido Coordinador de la Especialidad en Reumatología

Registro de COFEPRIS 14 CI 24 028 083

Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427

No. de registro: 96-16



RESUMEN

Introducción:

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica con bases inmunológicas en su génesis, que tiene predilección por articulaciones sinoviales y que frecuentemente se expresa con manifestaciones extra-articulares (1). Tiene prevalencia global aproximada del 2% (2). La causa más común de mortalidad en pacientes con AR es la enfermedad cardiovascular. Los pacientes experimentan prácticamente el doble de incremento de riesgo de eventos cardiovasculares con aterosclerosis acelerada (3), hecho que apoya la noción de que la inflamación sistémica de la AR contribuye a la morbilidad y mortalidad por eventos cardio y cerebrovasculares (CVD) (4). Desde el punto de vista fisiopatológico, la liberación sistémica de citocinas pro-inflamatorias como interleucina-6, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral- α , entre otras, participan de manera general y localmente en células endoteliales y cardiomiocitos, lo que es co-responsable del proceso inmuno-inflamatorio a nivel endotelial, que resulta en disfunción endotelial y subsecuente CVD.

La videocapilaroscopia (VCP) ha emergido como herramienta importante para predecir afección orgánica grave en varias enfermedades reumatológicas (5)(6). Se encuentra pobremente explorada para estratificación de riesgo cardiovascular, pero potencialmente puede ser adecuado predictor temprano de riesgo cardiovascular.

Objetivo principal:

Evaluar la correlación entre el riesgo cardiovascular medido por la escala ESR-RA (Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis) y las alteraciones microvasculares mediante capilaroscopia en pacientes con AR.

Diseño de estudio:

Estudio transversal analítico.

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico:



Grados de libertad = 11 grados de libertad

Tamaño de muestra = (11 GL x 10 o 20) = 110 – 220 pacientes

Estadística descriptiva: Medidas de distribución de frecuencias, razones, proporciones y percentiles. Se estimarán frecuencias simples (razones y proporciones) para las variables cualitativas, prevalencia con intervalos de confianza al 95 %

Estadística analítica: Se realizará un modelo de regresión lineal de acuerdo con el modelo ya descrito.

Factibilidad:

La Unidad Regional de Reumatología se encuentra en proceso de entrenamiento continuo y está conformada con personal capacitado para realizar la adecuada revisión capilaroscópica. El estudio capilaroscópico resulta de interés e importancia porque es un método diagnóstico que ha evolucionado y perfeccionado durante el tiempo y que en la actualidad resulta ser de fácil acceso y consistente, que puede indicar de manera temprana cambios microvasculares en pacientes con padecimientos reumatológicos y añade factores pronósticos en algunas enfermedades como enfermedad mixta del tejido conectivo y escleroderma. Adicionalmente es una técnica segura, no invasiva y reproducible, ya que, con esta técnica no invasiva, no se agrede o afecta al paciente, de acuerdo a las buenas prácticas clínica y Ética.

Actualmente existen pocos estudios de capilaroscopía enfocados a pacientes con AR, hecho ante lo cual resulta novedoso y potencialmente útil nuestra incursión en este campo. Consideramos de suma trascendencia tanto por la prevalencia de problemas cardiovasculares en la AR, cuanto porque es la población de mayor prevalencia en la consulta de Reumatología, ya que participa con el 60%.



AGRADECIMIENTOS

A Dios, por su amor perfecto, su paciencia y porque su mano siempre me sostendrá.

A Rodrigo, porque todos los días me demuestra su cariño, amor y paciencia y porque me permite caminar a su lado.

A mi madre, por su amor y sus consejos que hacen mi camino más liviano; a mi padre, por su amor, por creer en mí y apoyarme en todo momento; a mi hermano, porque le da color a mi vida y siempre puedo contar con él.

Al Dr. Carlos Abud, porque es un ejemplo de vocación a seguir, por todas las enseñanzas acerca del deber ser y por su entusiasmo inagotable.

Al Dr. Enrique Cuevas, porque es un ejemplo a seguir, por su disponibilidad de enseñanza en todo momento, y por mostrarme la dedicación que tiene para los pacientes.

Al Dr. Marco Martínez, porque nos comparte de sus conocimientos y por el tiempo que dedica en nosotros.

A la Dra. Lourdes Baranda, Dra. Eva Santillán, Dr. David Herrera, Dr. Ricardo Moreno y Dr. Martín Saldaña, porque invirtieron tiempo para formarnos como reumatólogos.

A mis compañeros de residencia, porque hemos compartido aprendizaje y muy buenos momentos.

ÍNDICE

RESUMEN	I
AGRADECIMIENTOS	III
ANTECEDENTES.	2
JUSTIFICACIÓN.	9
HIPÓTESIS.	10
OBJETIVOS.	11
SUJETOS Y MÉTODOS.	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	16
ÉTICA.....	17
RESULTADOS.	18
DISCUSIÓN.	27
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA.	34
ANEXOS.	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Variables dependientes _____	13
Tabla 2 Variables independientes _____	14
Tabla 3 Características generales de los pacientes _____	18
Tabla 4. Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con AR _____	20
Tabla 5. Correlación entre duración de AR y puntaje de escala de RCV y características clínicas y capilaroscópicas. _____	22
Tabla 6. Correlación clínica y capilaroscópica con presencia de diabetes mellitus en pacientes con AR _____	24
Tabla 7. Correlación de hallazgos clínicos y capilaroscópicos con presencia de hipertensión en pacientes con AR. _____	26
Tabla 8 Criterios de clasificación para artritis reumatoide ACR/EULAR 2010 ____	38

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfico 1. Un mayor puntaje de la escala ESR-RA correlacionó con capilares tortuosos (A) and meandros (B).....	1
Gráfico 2. Duración de AR correlacionó con menor densidad (A) y capilares tortuosos (B).....	22

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Una mayor puntuación ESR-RA correlacionó con mayores anomalías capilaroscópicas. Patrón normal de capilares con puntaje ESR-RA <5 (A,C). Capilares tortuosos y desorganización de la arquitectura vascular con puntaje >7.5 (B,C) _____	25
---	----



LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- Anti-CCP:** anti péptido cíclico citrulinado
- AR:** Artritis reumatoide.
- CDAI=** Clinical Disease Activity Index
- CPU:** Capilaroscopia ungueal.
- CV:** Cardiovascular.
- CVD:** Enfermedad cardiovascular.
- ET:** Endotelina.
- ESR-RA:** Escala de riesgo expandida para artritis reumatoide.
- FR:** Factor reumatoide
- GC:** Glucocorticoides.
- GM-CSF:** Factor estimulante de colonias granulocito-macrófago.
- FAK:** Cinasa de adhesión focal.
- HIF:** Factores inducibles de hipoxia.
- IL:** Interleucina.
- mHAQ-DI:** Modified Health Assessment Questionnaire Disability Index
- NOS:** Óxido nítrico sintasa.
- PCR:** Proteína C reactiva.
- PDGF:** Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- TGF- β :** Factor de crecimiento transformante β .
- TNF:** Factor de necrosis tumoral.
- VCP:** Videocapilaroscopia.
- VN:** Valor normal
- VSG:** Velocidad de sedimentación globular

ANTECEDENTES.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica y crónica, con bases inmunopatogénicas, con predilección a articulaciones sinoviales y que también conlleva manifestaciones extra-articulares[1].

Es la artropatía inflamatoria por excelencia, simétrica, poliarticular, crónica, progresiva, potencialmente incapacitante, invalidante y que conlleva morbi-mortalidad elevada con disminución de 3 a 18 años en la supervivencia, particularmente relacionada a enfermedades cardio (CVD) y cerebrovasculares.

Afecta de 0.5-1% de los adultos de países desarrollados, con una prevalencia global del 1% y nacional aproximada del 2%, y como señalamos previamente, su evolución natural condiciona discapacidad y acorta la supervivencia, lo que representa un problema social relevante a nivel mundial[2].

Enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide

La causa más común de mortalidad en pacientes con AR son las CVD. Los pacientes experimentan 50-100% de incremento del riesgo de eventos cardiovasculares [3], seguramente en estrecha asociación y participación de la inflamación sistémica, lo que acelera el desarrollo de enfermedad aterosclerosa con consecuente riesgo cardio y cerebrovasculares [4].

Más allá de los factores de riesgo CV tradicionales, tales como la edad, sexo, diabetes, dislipidemia, hipertensión y tabaco, varios factores relacionados a AR parecen estar asociados con CVD. Estos factores incluyen gravedad y duración de AR (más con 10 o más años de evolución), estado funcional, persistencia de actividad de la enfermedad, uso de glucocorticoides (GC), serología (factor reumatoide y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados), manifestaciones extrarticulares y medicamentos (anti-inflamatorios y glucocorticoides).

Alteraciones vasculares

El endotelio es la clave a través del cual la inflamación ejerce su efecto deletéreo sobre la aterogénesis. La activación endotelial constituye el primer estadio de aterogénesis y es dependiente de factores genéticos, hemodinámicos y factores de riesgo tradicionales en la población general. Reconocemos que la disfunción endotelial resulta en permeabilidad vascular incrementada, lo cual facilita la penetración de lípidos dentro de la pared arterial, que dará lugar a la producción de citocinas pro-inflamatorias tales como TNF, IL-1 β e IL-6, las cuales, activan la expresión de moléculas de adhesión, facilitando la migración de monocitos, macrófagos y células T, perpetuando el proceso inflamatorio[5].

Lo anterior, resulta de mucho mayor magnitud en la AR, aún años antes de la expresión clínica de la artropatía, que además de lo expresado con antelación, se caracteriza con inflamación sistémica, aumento substancial de citocinas pro-inflamatorias que se asocian a expresión reducida de óxido nítrico sintasa (NOS) endotelial e incremento en la expresión de NOS inducible, con incremento de la disfunción endotelial[5].

La angiogénesis es también importante en la patogénesis de las enfermedades reumáticas inflamatorias sistémicas y el papel de esta en AR ha sido extensamente estudiada. Dentro de los mediadores pro-angiogénicos asociados con AR se encuentran: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), citocinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-8 y otros mediadores incluyendo endotelina (ET)-1. Uno de los desencadenantes más críticos de angiogénesis es la hipoxia que lleva a la activación e hidroxilación de factores inducibles de hipoxia (HIF-1 Y HIF-2). La naturaleza hipóxica de la membrana sinovial está bien descrita en artritis inflamatoria y el papel de HIF 1 y 2 está ligada con la liberación de VEGF, el cual es el principal factor de crecimiento asociado con angiogénesis, pero no el único, ya que existen otros factores de crecimiento con papeles importantes como el FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF- β (factor de crecimiento transformante β), entre otros. Los componentes de matriz extracelular, receptores de adhesión y proteasas están

involucradas en la remodelación y perpetuación de angiogénesis en artritis; el eje trombospodina-1-TGF- β -CTGF es reconocido como una vía de angiogénesis inflamatoria. La señalización a través de varias vías que involucran integrinas, sus ligandos, E-selectina y cinasas de adhesión focal (FAK) son también importantes[6]. Varias citocinas pro-inflamatorias son consideradas ser pro-angiogénicas, incluyen TNF, IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos). TNF induce la producción de VEGF en células endoteliales y macrófagos[7].

Así, la disfunción endotelial ocurre en individuos asintomáticos con factores de riesgo cardiovascular, e importantemente puede predecir eventos cardiovasculares y CVD. De esta forma, la medición de la función endotelial ayuda a detectar tempranamente, anormalidades cardiovasculares tratables.

Escalas de predicción de riesgo cardiovascular

Las puntuaciones de predicción de riesgo proporcionan una importante herramienta para predecir el riesgo de eventos CV. Para pacientes con AR se ha desarrollado y validado la escala de riesgo CV ampliada denominada ESR-RA (*Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis*), que aunado a los factores de riesgo tradicionales (edad, sexo, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y tabaco), actividad de AR, discapacidad, uso de prednisona y duración de la enfermedad, contribuye significativamente a mejorar el modelo de predicción de eventos CV[3].

capilaroscopia

La capilaroscopia (CPU) es una técnica que consiste en la observación *in vivo* de la morfología de los capilares de la dermis papilar a través del lecho ungueal proximal de los dedos de las manos[8]. Dependiendo del tipo de instrumentos que se utilicen, se podrán obtener datos anatómicos y/o funcionales; la videocapilaroscopia ungueal (VCP), por ejemplo, representa el mejor método para analizar anormalidades micro/cardiovasculares en enfermedades reumáticas ya que por medio de este se pueden obtener datos a nivel de la arquitectura vascular, así como del flujo sanguíneo de la microcirculación[9].

Técnicas y métodos de examinación capilaroscópica

La VCP es una técnica confiable, rápida, reproducible, indolora y no invasiva, que en conjunto con la aplicación de aceite de inmersión, permite visualizar la microcirculación peri-ungueal, mediante un estereomicroscopio cuya ampliación varía entre 20 y 200 veces[10]. La fuente de luz es dirigida hacia la superficie de la piel lateralmente, a un ángulo de 45° para evitar vasodilatación vascular[11].

Un videocapilaroscopio no solo permite magnificaciones pequeñas, sino también tiene la ventaja de tener magnificaciones secuenciales altas (100x, 200x, 600x), las cuales son capaces de detallar observaciones capilares por separado. Cuando se usan magnificaciones de 200x, cuatro consecutivas imágenes de 1mm son generalmente tomadas[12].

La realización de una adecuada examinación capilaroscópica requiere que el paciente permanezca en reposo 15 minutos antes de su realización, a temperatura de 20-22°C. El sitio más práctico de examinación es en pliegues ungueales proximales de los dedos de las manos, recomendándose del segundo al quinto dedo de cada mano[13]. Estas zonas deberán estar limpias, sin perionixis y sin esmalte de uñas.

Una descripción cuidadosa deberá servir como objetivo en cada evaluación capilaroscópica e incluirá: forma, densidad, diámetro, plexo venoso y anormalidades morfológicas.

Alteraciones detectadas en la capilaroscopía

Su análisis dependerá del instrumento utilizado y de las limitaciones que este ofrezca, obtenemos amplificaciones desde 10x a más de 200x con el dermatoscopio manual o videocapilaroscopio, respectivamente. La caracterización de los capilares puede ser funcional (dinámica) o morfológica, ya sea cualitativa o semicuantitativa [14].

Anormalidades capilaroscópicas cuantitativas y semicuantitativas

Se puede realizar tanto la evaluación cuantitativa por milímetro lineal, así como la semicuantitativa obtenida mediante una escala entre 1 y 3 de los parámetros capilaroscópicos.

Un patrón capilaroscópico normal es considerado cuando existe una densidad capilar de 9 a 14 capilares/mm (promedio 10/mm) dispuestos en empalizada [2]. La disminución en el número de asas capilares (<9/mm) siempre está asociado con microangiopatía, más específicamente, la pérdida <30 capilares en 5mm tiene una especificidad del 92% de relacionarse con PRS [2]. El incremento (>17/mm) es raro e inespecífico y se asocia con acrocianosis[10].

El capilar normal está constituido por la presencia de una rama aferente arterial más delgada y una rama eferente venosa más gruesa, con una anchura inferior a 25 micras, dispuesta en horquilla o en forma de U invertida. El tamaño capilar, es determinado por medición diámetro transversal, describiéndose como normal los menores a 25 micras, dilatados entre 25 y 50 micras y megacapilares a los mayores de 50 micras[14]. Generalmente, los capilares dilatados representan el primer signo de daño microvascular (organización alterada de células endoteliales) relacionado a microangiopatía.

Anormalidades cualitativas de los capilares

Las principales alteraciones cualitativas del lecho ungueal son las siguientes:

a) Áreas avasculares. Grado 0 (sin evidencia de áreas avasculares); grado 1 (leve) con una o dos áreas avasculares por campo; grado 2 (moderada) con más de dos áreas avasculares, y grado 3 (severo) con grandes áreas avasculares confluentes[15].

b) Dilatación capilar. Agrandamiento capilar transversal, comparado con capilares adyacentes normales. Se clasifica como sin dilatación, dilatación moderada (cuatro a diez veces lo normal) y dilatación extensa o megacapilares (mayor a 10 veces) [16].

- c) Angiogénesis. Deformidades descritas como asas capilares tortuosas, arborizadas o en racimos, con pronunciada heterogeneidad en forma y tamaño [8]. La pérdida capilar genera hipoxia tisular con producción local de factores de crecimiento vascular (VEGF), lo cual estimula la formación de nuevos capilares[17].
- d) Microhemorragias. Se asocian con daño vascular temprano y aparecen como puntos oscuros de tamaño variable, fácilmente detectables[18]. En su valoración se distingue: grado 1, presencia de escasas hemorragias puntiformes (<2 hemorragias por dedo); grado 2, (>2 hemorragias por dedo) y grado 3 (áreas hemorrágicas extensas y confluentes)[8]. Hemorragias aisladas o en un solo dedo indican origen traumático.
- e) Edema. Se caracteriza por un aspecto de niebla debido a la extravasación de plasma local a partir de los vasos dañados. Las papilas dérmicas lucen un aspecto blanco/amarillo y a menudo vacío debido a un incremento de la síntesis de proteínas de matriz extracelular[19].
- f) Plexo venoso subpapilar. Su visualización depende de la transparencia cutánea, la cual puede ser mayor en el quinto dedo. Se presenta en el 60% de la población normal. Se observa como una red milimétrica con vasos de mayor calibre respecto a los capilares[13].

Anormalidades funcionales capilares

Las alteraciones dinámicas se analizan con equipos de alta definición, detectando flujos enlentecidos (*sluggish flow*), flujo agregado (*aggregate flow*), escurrimiento de plasma (*plasma skimming*), estasis y extravasación eritrocitaria por ruptura de pared capilar[14]. El flujo sanguíneo es generalmente lento en pacientes con PR y microangiopatía por escleroderma, así como en sujetos con otras condiciones vasospásticas[12].

Capilaroscopia en pacientes con artritis reumatoide

La prevalencia de fenómeno de Raynaud en pacientes con AR es baja, los límites varían entre el 2.7% [10] y 17.2% (54/322)[20]. Grassi y cols. encontraron incidencia de Raynaud en AR del 4.6%. Interesantemente, se observó mayor prevalencia de

fenómeno de Raynaud en hombres con AR (7.5%) en comparación con mujeres (3.2%)[21]; algunos autores han relacionado esto, con mayor asociación de vasculitis secundaria en hombres[22].

Diversos hallazgos demuestran la frecuencia de daño cutáneo subclínico en AR. Redisch y cols., encontraron en 31 pacientes con AR los siguientes cambios capilaroscópicos: asas capilares alargadas, incremento en la tortuosidad y plexo subpapilar prominente[23]. Drevet y cols. encontraron la presencia de anomalías en la microcirculación en pacientes con AR; agregación eritrocitaria excesiva y/o edema pericapilar fue detectado en 74% de los casos y se correlacionó estadísticamente con los niveles de VSG; la angiogénesis se detectó en 59% de los casos, 28% presentó hemorragias espontáneas y estigmas de atrofia cutánea fueron observadas en 54% de los sujetos[24].

La presencia de patrón de esclerodermia es poco frecuente en AR [13]; en estudio realizado por Lambova y cols. se encontró dicho patrón en el 14.5% (9/62) y los hallazgos capilaroscópicos significativamente más frecuentes fueron plexo subpapilar prominente (69%) y capilares alargados (58%). Además, la presencia de capilares dilatados fue encontrada asociada a fenómeno de Raynaud (78.9%), aunque también ocurrió en pacientes sin datos clínicos de vasoespasmo (62.8%), lo cual puede estar asociado a daño endotelial debido a diferentes mecanismos[25]. Por último, un estudio realizado por Graceffa y cols. demostraron incremento en el diámetro venoso, diámetro arterial y amplitud de asas capilares en pacientes con AR en comparación con pacientes control[26].

Capilaroscopia en pacientes con riesgo cardiovascular.

Rarefacción capilar, definida como la reducción en el número de capilares por campo de visión, puede ser un hallazgo en pacientes con hipertensión. En adición, parámetros metabólicos defectuosos, como resistencia a la insulina, podrían igualmente estar implicados en la patogénesis de rarefacción capilar. Sin embargo, no existen estudios prospectivos diseñados para determinar el papel de la capilaroscopia en la evaluación del riesgo cardiovascular.

JUSTIFICACIÓN.

La CVD impacta fuertemente en la supervivencia de pacientes con AR, siendo la principal causa de mortalidad con un riesgo mayor al doble cuando se compara con la población general.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la liberación sistémica de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 y TNF- α , entre otras, podría desencadenar un proceso inmuno-inflamatorio a nivel endotelial, que resulta en cambios vasculares profundos, los que incluyen disfunción endotelial y defectos endoteliales independientes.

Existen distintas escalas de predicción de riesgo de eventos CV. Para pacientes con AR se ha desarrollado y validado la escala de riesgo CV ampliada denominada ESR-RA (Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis), que aunado a los factores de riesgo tradicionales (edad, sexo, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y tabaco), actividad de AR, discapacidad, uso de prednisona y duración de la enfermedad, contribuye significativamente a mejorar el modelo de predicción de eventos CV (3). Por otro lado, la videocapilaroscopia ha emergido como una herramienta para predecir afección orgánica grave en varias enfermedades reumatológicas, aunque se encuentra pobremente explorada para estratificación de riesgo cardiovascular, potencialmente puede llegar a ser un adecuado predictor temprano de riesgo CV. De esta forma, la medición de las alteraciones microvasculares por medio de capilaroscopia podría ayudar a detectar tempranamente pacientes con AR con mayor riesgo de eventos CV.

Es por esto, que en este estudio se evaluó la posible asociación del riesgo CV y los hallazgos capilaroscópicos en paciente con AR.



HIPÓTESIS.

Existe correlación entre el puntaje de riesgo cardiovascular por la escala ESR-RA (Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis) en AR y las alteraciones microvasculares a nivel del plexo subungueal mediante capilaroscopia en pacientes con AR.



OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la correlación entre el riesgo cardiovascular medido por el puntaje de predicción de riesgo cardiovascular expandido (ESR-RA) y las alteraciones microvasculares mediante capilaroscopia en pacientes con AR.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con AR mediante el puntaje de predicción de riesgo cardiovascular expandido para artritis reumatoide.

Evaluar las alteraciones microvasculares a nivel del plexo subungueal mediante capilaroscopia en pacientes con artritis reumatoide.

Evaluar la asociación entre el riesgo cardiovascular y las alteraciones microvasculares a nivel del plexo subungueal mediante capilaroscopia en pacientes con artritis reumatoide.

SUJETOS Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal analítico.

METODOLOGIA

LUGAR DE REALIZACIÓN

Consulta externa de la Unidad de Regional del Reumatología y Osteoporosis del Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que acudan a la consulta externa de Reumatología.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Inclusión
 - Hombres y mujeres mayores de 18 años.
 - Diagnóstico de artritis reumatoide que cumplan criterios diagnósticos según EULAR/ACR 2010.
- Exclusión
 - Pacientes con AR embarazadas o en periodo de lactancia.
 - Pacientes con AR que tengan otras enfermedades reumatológicas.
 - Pacientes que se encuentren con fármacos vasoactivos o anticoagulantes.
- Eliminación
 - Pacientes con microtraumatismos ungueales provocados definidos por: antecedente menor a un mes de remoción de cutícula, aplicación de películas ungueales, oficios que involucren traumatismo de manos (albañiles, jardineros, campesinos).

VARIABLES DEL ESTUDIO

- Variables dependientes

Tabla 1 Variables dependientes

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Densidad capilar	Número de capilares en un milímetro de longitud	0 - ∞	capilares/m m	Continua
Diámetro externo	Es la sección más ancha del asa capilar	0 - ∞	μm	Continua
Longitud capilar	Es la distancia entre el ápex del capilar y el punto en donde el asa del capilar no es visible	0 - ∞	μm	Continua
Diámetro venoso	Es el diámetro más amplio del grosor de la rama aferente	0 - ∞	μm	Continua
Diámetro arterial	Es el diámetro más amplio del grosor de la rama eferente	0 - ∞	μm	Continua
Distancia intercapilar	Es la mayor distancia entre dos capilares vecinos	0 - ∞	μm	Continua
Ramificaciones	Capilares de los cuales emergen brazos laterales al eje central	0 - ∞	Capilares/ mm	Continua
Áreas avasculares	Es distancia mayor de 500 μm entre dos asas capilares adyacentes.	0 - ∞	Capilares/ mm	Continua

Plexo venoso subpapilar	Es la red vascular de la base del pliegue de la uña dentro de la cual los capilares drenan	Ausente Visible	N/A	Dicótoma
Microhemorragias	Fuga capilar secundario a daño capilar	Ausente Presente	N/A	Dicótoma
Alteraciones de la arquitectura	Distorsión del patrón normal	Presente Ausente	N/A	Dicótoma

- Variable independiente

Tabla 2 Variables independientes

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Puntaje de Riesgo cardiovascular en pacientes con AR (ASR-RA)	Herramienta de predicción de riesgo cardiovascular a 10 años en pacientes con AR	0-100	%	Continua

TIPO DE MUESTREO

Modelo no probabilístico por conveniencia

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Grados de libertad = 11 grados de libertad

Modelo de estudio = Riesgo cardiovascular ~ *densidad capilar + diámetro externo + longitud capilar + diámetro venoso + diámetro arterial + distancia intercapilar + ramificaciones + áreas avasculares + plexo venoso subpapilar + microhemorragias + alteraciones de la arquitectura*



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

Tamaño de muestra = (11 GL x 10 o 20)
= 110 – 220 pacientes



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Estadística descriptiva:
 - Medidas de distribución de frecuencias, razones, proporciones y percentiles.
 - Se estimarán frecuencias simples (razones y proporciones) para las variables cualitativas, prevalencia con intervalos de confianza al 95%

- Estadística analítica:
 - Se realizará un modelo de regresión lineal de acuerdo al modelo ya descrito.



ÉTICA.

Regulaciones Locales/Declaración de Helsinki. El estudio se realizó en pleno cumplimiento de los principios de la “Declaración de Helsinki” y con las leyes y regulaciones de la República Mexicana. El estudio cumplió estrictamente los principios establecidos en los “Lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas”, Lineamientos Tripartitas ICH (Enero 1997).

Investigación de riesgo bajo y previo a la recolección de datos, se entregó a cada paciente consentimiento informado apoyándose en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México, donde en el artículo 17 se menciona que el tipo de investigación de este proyecto es catalogado de riesgo bajo. Tampoco se contrapone a los lineamientos de la declaración de Helsinki

Fue evaluado por el Comité de ética en Investigaciones de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como APROBADO

Número de registro: 96-16.

RESULTADOS.

Características de los pacientes.

Durante el periodo comprendido entre el 1 de octubre del 2017 al 31 de enero del 2018, 118 pacientes con AR fueron estudiados y analizados. La edad promedio de los pacientes fue de 50.6 años, con una mediana de 50 (RIC=22-80) años. De los 118 pacientes, 101 (85.6%) fueron mujeres y 17 (14.4%) hombres. La media de duración de artritis reumatoide fue de 8.3 ± 7.9 años y 14.4% tuvieron fenómeno de Raynaud. La media de CDAI fue de 21.3 (DE \pm 12.4) y de mHAQ fue de 0.86 (DE \pm 0.89). Factor reumatoide estuvo presente en 80 (67.8%) pacientes y anti-CCP en 66 (55.6%) pacientes. El 13.6% de los pacientes fueron diabéticos, 60.2% hipertensos, 52.5% tuvieron hiperlipidemia y 5.1% antecedente de tabaquismo. Respecto al uso de fármacos, 88.1% estaban en tratamiento con metotrexato, 72.9% con azulfidina, 55.9% con cloroquina y 11.9% con estatinas. La media de puntaje de la escala ESR-RA fue de 8.4 (DE \pm 9.1) (Tabla 3).

Tabla 3 Características generales de los pacientes

	(n=118)
Edad (años)	50.6 \pm 12.4
Sexo femenino no. (%)	85.6
Duración de AR (años)	8.3 \pm 7.9
Factor reumatoide positivo	68
anti-CCP positivo	55.9
CDAI	21.3 \pm 12.4
Puntaje mHAQ-DI	0.86 \pm 0.8
Fenómeno de Raynaud	14.4
Colesterol (mg/dl)	178.0 \pm 39.1
Triglicéridos (mg/dl)	141.4 \pm 76.3

HDL (mg/dl)	46.4± 15.0
LDL (mg/dl)	103.5± 32.2
Tabaquismo (n [%])	6[5.1]
Puntaje de la escala ESR-RA	8.4±9.1

Anti-CCP= anti péptido ciclico citrulinado

CDAI= Clinical Disease Activity Index

mHAQ-DI= Modified Health Assessment Questionnaire Disability Index

ESR-RA= Escala de riesgo expandida para artritis reumatoide

Características capilaroscópicas.

Capilares de pacientes con AR mostraron un diámetro venoso de $14.3 \pm 3.6 \mu\text{m}$, un diámetro arterial de $10.2 \pm 2.6 \mu\text{m}$, un diámetro de asa capilar de $14.7 \pm 4.2 \mu\text{m}$ y una longitud capilar de $214.1 \pm 42.2 \mu\text{m}$. La media del diámetro capilar total fue de $35.8 \pm 7.01 \mu\text{m}$. El promedio de densidad capilar fue de $8.26 \pm 0.9 \mu\text{m}$.

La media de anormalidades capilaroscópicas se detallan en la tabla 2. Visualización de plexo venoso subpapilar estuvo presente en 75% de los pacientes. Capilares dilatados se encontraron en 77.54%, megacapilares en 7.4%, tortuosidades en 32.5%, cruces en 13.3%, meandros 3.5% y capilares ectásicos en 5.9%.

Hubo 76 (64.4%) pacientes con hallazgos capilaroscópicos no específicos, mientras que en 40 (33.8%) pacientes los hallazgos capilaroscópicos fueron normales. Dos pacientes (1.69%) presentaron un patrón temprano de escleroderma. En estos pacientes ANA fueron negativos.

Tabla 4. Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con AR

	(n=118)
Densidad capilar (por/mm)	8.2±0.9
Diámetro externo, (media, DE), µm	35±7.0
Diámetro arterial (media, DE), µm	10.2 ±2.6
Diámetro venoso (media, DE), µm	14.3±3.6
Diámetro de asa (media, DE), µm	14.7±4.2
Longitud capilar (media, DE), µm	214.1±42.2
Capilares dilatados (media, DE)	77.5
Capilares gigantes (media, DE)	7.4±12.3
Capilares tortuosos (media, DE)	32.5±17.2
Meandros (media, DE)	3.4±7.1
Capilares ectásicos (media, DE)	5.9±8.5
Capilares cruzados (media, DE)	13.2±13.4

DE= desviación estándar

Correlación del puntaje de riesgo cardiovascular con hallazgos clínicos y capilaroscópicos

La media de puntuación de la escala de riesgo CV ESR-RA fue de 8.48% (IQR 0.6-54) y una mayor puntuación correlacionó significativamente con edad (Rho 0.9005; $p < 0.001$), duración de AR (Rho=4438; $P < 0.01$), mHAQ (Rho=2021; $p = 0.02$) niveles de colesterol (Rho=0.3669; $p < 0.001$), triglicéridos (Rho=0.2293; $p = 0.01$) y LDL (Rho= 0.3292; $P < 0.0001$).

En relación con los hallazgos capilaroscópicos, mayor puntuación de la escala ESR-RA correlacionó significativamente con presencia de meandros (Rho 0.2804; $p = 0.0021$), desorganización de arquitectura vascular (Rho 0.3026; $p = 0.004$) y capilares tortuosos (Rho 0.2124; $p = 0.02$). No existió correlación en

cuanto a la presencia de capilares dilatados, megacapilares, cruces o ectasias (Tabla 5, Gráfico 1).

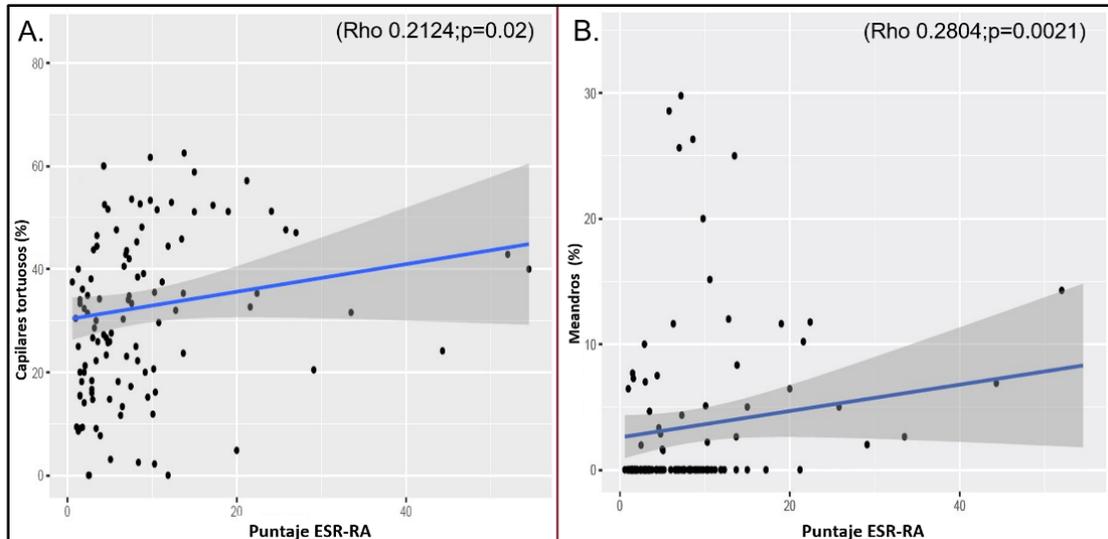


Gráfico 1. Un mayor puntaje de la escala ESR-RA correlacionó con capilares tortuosos (A) and meandros (B).

Correlación clínica y capilaroscópica con duración de AR.

Mayor duración de AR correlacionó con mayor puntuación mHAQ (Rho=0.2114; P=0.02) y mayor puntuación de riesgo CV mediante ESR-RA (Rho=0.4438; P<0.001). Respecto a los hallazgos capilaroscópicos, pacientes con mayor duración de AR correlacionaron menor densidad capilar (Rho -0.1961; P=0.47) y con mayor frecuencia de capilares tortuosos (Rho=0.226; P=0.01), meandros (Rho=0.2846; P=0.001) y desorganización de la arquitectura capilar (Rho=0.3696; P<0.001) (Tabla 5, Gráfico 2).

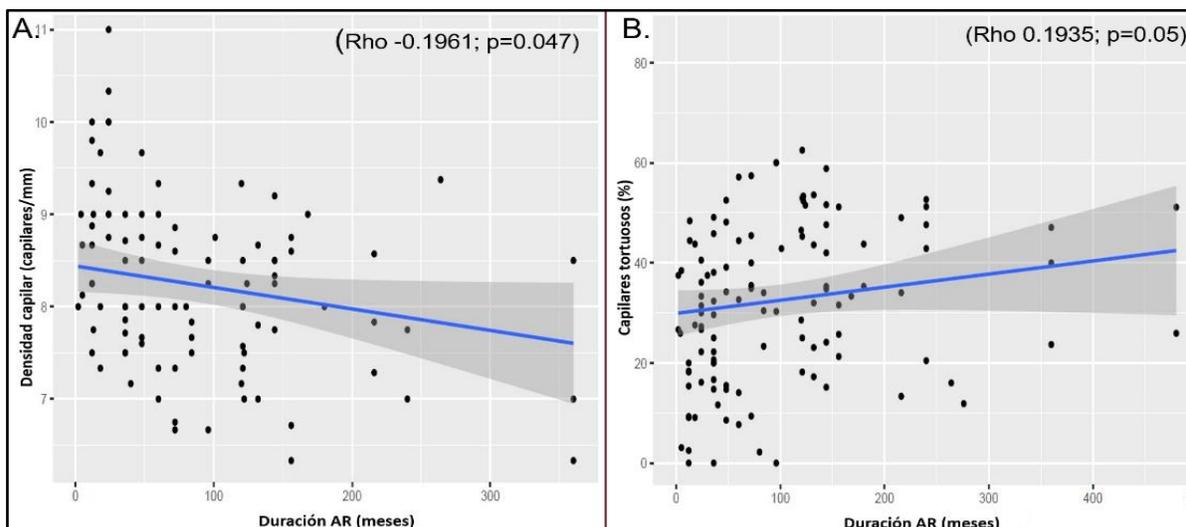


Gráfico 2. Duración de AR correlacionó con menor densidad (A) y capilares tortuosos (B).

Tabla 5. Correlación entre duración de AR y puntaje de escala de RCV y características clínicas y capilaroscópicas.

(n=118)	Duración de AR		Puntaje escala ESR-RA	
	Rho	Valor P	Rho	Valor P
Edad (años)	0.3427	<0.001	0.9005	0.0001
IMC	0.0526	0.5	0.0823	0.37
Duración de AR (años)	NA	NA	0.4438	0.0001
Factor reumatoide positivo	0.1127	0.2	-0.083	0.3716
Anti-CCP positivo	0.0025	0.9	-0.0426	0.64
CDAI	0.0068	0.9	0.0546	0.55
Puntaje mHAQ-DI	0.2114	0.02	0.2021	0.02
Colesterol (mg/dl)	-0.0405	0.6	0.3669	0.0001
Triglicéridos (mg/dl)	0.0874	0.3	0.2293	0.012
HDL (mg/dl)	-0.1071	0.2	-0.004	0.96
LDL (mg/dl)	-0.025	0.7	0.3292	<0.001
Puntaje de escala ESR-RA	0.4438	<0.001	NA	NA
Densidad capilar (per/mm)	-0.1961	0.047	0.1016	0.27
Diámetro capilar, (media, DE), μm	0.058	0.5	-0.0171	0.85
Capilares dilatados (media, DE)	0.1529	0.09	0.157	0.08
Capilares gigantes (media, DE)	0.0985	0.2	-0.0624	0.5

Capilares tortuosos (media, DE)	0.226	0.01	0.2124	0.02
Meandros (media, DE)	0.2846	0.001	0.2804	0.002
Capilares ectásicos (media, DE)	0.1519	0.1	0.0297	0.7
Capilares cruzados (media, DE)	-0.0944	0.3	-0.0684	0.4
Desorganización de arquitectura vascular	0.3696	<0.001	0.3026	<0.001

AR= artritis reumatoide

IMC= índice de masa corporal

DE= desviación estándar

ESR-RA= Escala de riesgo expandida para artritis reumatoide

Correlación clínica y capilaroscópica con presencia de diabetes mellitus en pacientes con AR.

Se compararon pacientes con AR diabéticos y no diabéticos. Pacientes diabéticos tuvieron significativamente mayor IMC (27 ± 6 vs 29 ± 5.5 ; $P=0.01$) y mayor riesgo CV por la escala ESR-RA (8.5 ± 11.2 vs 4.8 ± 7.6 ; $P=0.01$). Respecto a los hallazgos capilaroscópicos, pacientes con diabetes mostraron en general, menor densidad capilar y una mayor frecuencia de capilares dilatados, tortuosos y cruzados, siendo la diferencia solo fue numérica y no existieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 6).

Tabla 6. Correlación clínica y capilaroscópica con presencia de diabetes mellitus en pacientes con AR

Características (n=118)	DM	no DM	Valor P
Edad (años)	50.4±13	52.1±8.3	0.51
IMC	27.4±4.6	30±3.6	0.01
Duración de AR (años)	8.09±8.09	9.6±7.2	0.4
CDAI	21.2±12.7	22.2±11.2	0.7
Puntaje mHAQ-DI	0.9±0.9	0.8±0.5	0.4
Colesterol (mg/dl)	176.2±39.1	189.5±36.9	0.19
Triglicéridos (mg/dl)	137.8±71.1	165±103.7	0.32
HDL (mg/dl)	45.9±15	49.6±15.7	0.39
LDL (mg/dl)	103±30.8	107±41.1	0.7
ESR-RA score	7.8±8.7	13.1±12.7	0.1
Densidad capilar (por/mm)	8.3±1	8.3±1	0.78
Diámetro externo, (media, DE), µm	36.1±7.3	34.4±5.1	0.2
Longitud capilar, (media, DE)	216.3±43.2	202.1±34.8	0.15
Capilares dilatados (media, DE)	76.7±28.9	82.7±9.9	0.1
Capilares gigantes (media, DE)	7.9±13	4.9±6.2	0.13
Capilares tortuosos (media, DE)	32.6±17.6	32.2±15.8	0.93
Meandros (media, DE)	3.1±6.9	5.8±8.9	0.2
Capilares ectásicos (media, DE)	6.5±9	2.4±2.7	0.0006
Capilares cruzados (media, DE)	12.6±12.9	17.1±16.8	0.32

AR= artritis reumatoide

DM= diabetes mellitus

IMC= índice de masa corporal

DE= desviación estándar

ESR-RA= Escala de riesgo expandida para artritis reumatoide

CDAI= Clinical Disease Activity Index

mHAQ-DI= Modified Health Assessment Questionnaire Disability Index

HDL= High density lipoprotein

LDL= Low density lipoprotein

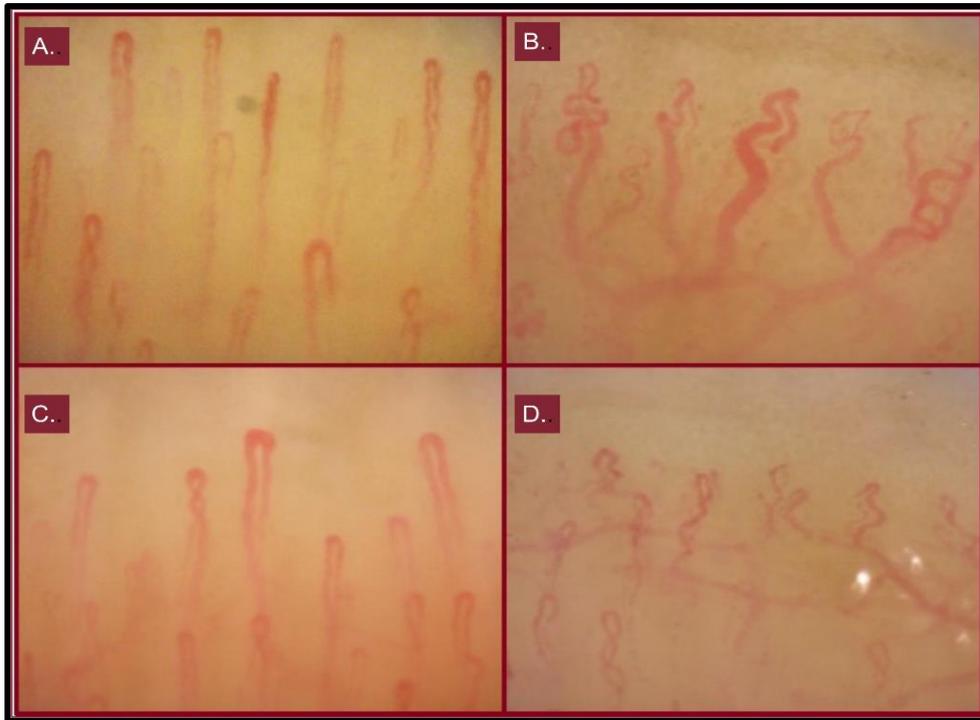


Figura 1. Una mayor puntuación ESR-RA correlacionó con mayores anomalías capilaroscópicas. Patrón normal de capilares con puntaje ESR-RA <5 (A,C). Capilares tortuosos y desorganización de la arquitectura vascular con puntaje >7.5 (B,C)

Correlación de hallazgos clínicos y capilaroscópicos con presencia de hipertensión en pacientes con AR.

Se compararon pacientes con AR con y sin hipertensión. Pacientes con hipertensión tuvieron mayor edad (65.4 ± 10.2 vs 46.9 ± 12.4 ; $P < 0.0001$), mayor IMC (28.8 ± 4.8 VS 27 ± 4.2 ; $P = 0.04$) y mayor puntaje de riesgo CV (8.6 ± 7.8 vs 3.4 ± 5.8). Respecto a los hallazgos capilaroscópicos, ambos grupos tuvieron densidad capilar disminuida (8.4 ± 1 vs 8.2 ± 1 ; $p = 0.2$) y no hubo diferencias significativas. Pacientes con hipertensión tuvieron mayor porcentaje de capilares tortuosos (36.9 ± 17.6 vs 29.6 ± 16.5 ; $P = 0.02$) (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación de hallazgos clínicos y capilaroscópicos con presencia de hipertensión en pacientes con AR.

Características (n=118)	no HAS	HAS	Valor P
Edad (años)	46.9±12.4	56.4±10.2	<0.0001
IMC	27±4.2	28.8±4.8	0.04
Duración de AR (años)	7.1±6.7	10.0±9.2	0.06
CDAI	22.1±13.4	20.1±10.9	0.37
Puntaje mHAQ-DI	0.8±0.7	1±1.1	0.36
Colesterol (mg/dl)	175.8±37.3	181.4±41.4	0.46
Triglicéridos (mg/dl)	140.986.4	142.3±59	0.91
HDL (mg/dl)	46.4±14.5	46.4±16.1	0.9
LDL (mg/dl)	101.4±31.6	106.8±33.3	0.38
Puntaje de escala ESR-RA	6±6.4	12.2±11.9	0.001
Densidad capilar (per/mm)	8.2±1	8.4±1	0.21
Diámetro externo, (media, SD), µm	36.1±8	35.6±5.3	0.6
Longitud capilar, (media, SD), %	217.2±40	210.1±45.6	0.3
Capilares dilatados (media, SD)	76.8±31.8	78.7±18.1	0.6
Capilares gigantes (media, DE)	8.3±14	6.2±9.1	0.3
Capilares tortuosos (media, DE)	29.6±16.5	36.9±17.6	0.02
Meandros (media, DE)	3.2±7.5	3.9±6.8	0.5
Capilares ectásicos (media, DE)	6.2±9.2	5.6±7.4	0.6
Capilares cruzados (media, DE)	14.1±14.2	11.9±12.3	0.39

AR= artritis reumatoide

HAS= hipertensión arterial sistémica

IMC= índice de masa corporal

DE= desviación estándar

ESR-RA= Escala de riesgo expandida para artritis reumatoide

CDAI= Clinical Disease Activity Index

mHAQ-DI= Modified Health Assessment Questionnaire Disability Index

HDL= High density lipoprotein

LDL= Low density lipoprotein

DISCUSIÓN.

Capilaroscopia surgió como una técnica no invasiva para visualización de la microcirculación en enfermedades donde la afectación vascular es preponderante. En reumatología, su principal uso es en la diferenciación de fenómeno de Raynaud primario y secundario, así como en esclerosis sistémica, donde existen patrones específicos para esta enfermedad que son agrupados como patrón temprano, activo y tardío. Además, daño estructural microvascular en estos pacientes está asociado con hipertensión arterial pulmonar o enfermedad pulmonar intersticial. Recientemente ha habido un interés incrementado en el uso de VCP en otras enfermedades reumatológicas como miopatías inflamatorias, síndrome de Sjögren, lupus eritematosos generalizado y artritis reumatoide, así como no reumatológicas como en hipertensión arterial, diabetes mellitus, retinopatía, entre otras. Específicamente en AR, existen pocos estudios que investigan cambios videocapilaroscópicos, y en estudios que investigan dichos hallazgos, el número de pacientes generalmente es limitado.

AR es una enfermedad inflamatoria crónica, en donde fisiopatológicamente se encuentran involucrados factores que promueven angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual modula la proliferación y migración celular endotelial, quimiotaxis y permeabilidad capilar. Por tanto, mediante VCP se ha postulado la visualización de estos hallazgos.

En este estudio se describieron los distintos hallazgos capilaroscópicos que se pueden encontrar en pacientes con AR, mostrando la presencia de tortuosidades, meandros y ramificados, que se han descrito como hallazgos característicos de angiogénesis. Altomonte y col. [27], encontraron que tortuosidades y capilares alargados son los principales cambios en pacientes con AR. Otros estudios han descrito otros hallazgos capilaroscópicos adicionales en pacientes con AR, por ejemplo, Lambova y col. [21], encontraron como hallazgos capilaroscópicos más frecuentes en AR, la presencia de plexo venoso subpapilar en 69% y capilares alargados en 58%. Aunado a esto, en

nuestro estudio también encontramos la presencia de plexos venoso subpapilar y adicionalmente la presencia de capilares dilatados, cruzados y en menor frecuencia capilares gigantes. Otros estudios como el de Sag S y col. [28], encontraron mayor frecuencia de otras mediciones como diámetro arterial, diámetro venoso y de asa capilar comparado con controles.

Realmente no existe un patrón definido en la literatura que describa los hallazgos capilaroscópicos para AR, y muchas veces, las distintas alteraciones encontradas suelen ser clasificadas como un patrón no específico, el cual engloba alteraciones encontradas en distintas enfermedades. Sin embargo, podríamos decir que cada vez, más estudios comprueban que AR puede tener características específicas que la podrían catalogar con un patrón específico. Si analizamos otros estudios, presencia de un patrón “no específico” es muy frecuente en pacientes con AR, siendo encontrado entre el 45.7% y 71.8% [28], y están caracterizados por hallazgos similares a los encontrados en este estudio, como son capilares dilatados, tortuosos y pérdida de arquitectura vascular. Específicamente en nuestro estudio, presencia de un patrón no específicos fue el hallazgo más frecuente. En dos (1.69%) pacientes, un patrón similar a escleroderma fue observado. Ambos casos tenían fenómeno de Raynaud, pero sin otros datos de síndrome de sobreposición con alguna otra enfermedad del tejido conectivo. Estos hallazgos también se han reportado en otros estudios, por lo que este patrón puede encontrarse en pacientes con AR, y aunque la frecuencia es poca en la mayoría de los estudios, existen otros en donde la frecuencia llega a ser de hasta 14.5%, aunque tienen la limitante de una población pequeña de pacientes [21].

Por otra parte, la microvasculatura está sujeta a una serie de cambios morfológicos y funcionales en enfermedades CV. De las alteraciones morfológicas que han sido descritas en pacientes con hipertensión arterial mediante el uso de VCP, rarefacción capilar (definida como disminución de la densidad por campo visual) ha sido reconocida como una característica

temprana de la enfermedad, que podría denotar alto riesgo CV y se ha postulado que inflamación de bajo grado contribuye a cambios de la pared arterial y pérdida capilar subsecuente. En nuestro estudio, observamos una disminución de la densidad capilar en pacientes con hipertensión, sin embargo, no hubo diferencias significativas con respecto al grupo de AR sin hipertensión, y esto podría deberse a que pacientes con AR tienen igualmente, disminución de la densidad capilar, por tanto no es un hallazgo patognomónico de una enfermedad en específico.

Debido a la implicación vascular importante de diabetes, se han utilizado distintas herramientas de observación directa como el uso de oftalmoscopios y en años recientes, VCP ha ganado reconocimiento ya que proporciona importantes datos para la determinación de daño vascular en pacientes diabéticos, permitiendo una evaluación en el progreso de la enfermedad. Estudios realizados al respecto, muestran cambios capilaroscópicos significativos consistentes con incremento de capilares dilatados, zonas avasculares y capilares tortuosos [29]. Además, pacientes con mayor número de comorbilidades y evolución muestran mayor daño microvascular. En nuestro estudio pudimos observar que pacientes con diabetes mostraban disminución de densidad capilar y mayor frecuencia de capilares dilatados, capilares cruzados y meandros, aunque la diferencia fue solo numérica, esto podría tener un impacto en cuanto al compromiso vascular en pacientes con diabetes y AR. Nuestros resultados son similares a aquellos mostrados por Kaminska y col. [30], quienes observaron incremento de capilares cruzados. Cicco y col. [31], también mostraron una disminución en el total de la densidad capilar. Coehlo Andrade y col. estudiaron una cohorte más extensa y aproximadamente 81% de los sujetos presentaron hallazgos capilares, incluyendo capilares tortuosos y ramificados. Es importante mencionar que en ninguno de estos estudios reportaron pacientes con AR y diabetes de manera conjunta, pero es un hecho alteraciones capilaroscópicas son evidentes y, por tanto, es importante la evaluación de la

progresión del daño vascular en este grupo de pacientes, lo cual contribuye a la patogénesis de complicaciones de la enfermedad.

Artritis reumatoide es indudablemente un factor de riesgo para enfermedad CV involucrando la participación de inflamación sistémica, lo que acelera la enfermedad aterosclerosa. En esta población nosotros observamos que pacientes tuvieron un puntaje de riesgo cardiovascular elevado y más de la mitad de los pacientes tuvieron antecedente de dislipidemia, pero menos del 10% tuvieron uso de estatinas. Es importante hacer hincapié en este punto, ya que estatinas, están asociadas con reducción de eventos CV y mortalidad en AR.

Cuando evaluamos si existía una correlación entre mayor duración de AR y presencia de anormalidades capilaroscópicas, se pudo observar una mayor frecuencia de capilares tortuosos, meandros y desorganización de arquitectura vascular. Aunque pocos estudios han evaluado esta relación, uno hecho por Sag y col. encontraron débil relación entre tortuosidad y duración de la enfermedad. Esto resalta que el tiempo de duración de AR es un punto clave en el daño vascular que puede persistir conforme evoluciona la enfermedad.

Presencia de anormalidades capilaroscópicas correlacionan con un mayor puntaje de la escala de predicción de riesgo cardiovascular para AR. Desde un punto de vista fisiopatológico, esto nos lleva a pensar en disfunción endotelial, ya que en el contexto de artritis reumatoide como enfermedad inflamatoria sistémica crónica, existe un incremento substancial de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1 β , IL-6) que se asocian a expresión reducida de NOS endotelial e incremento de la expresión de NOS inducible. Por tanto, la correlación entre hallazgos capilaroscópicos e incremento del puntaje de riesgo CV encontrada, demostró que, presencia de capilares tortuosos, meandros y desorganización de la arquitectura vascular son los hallazgos más significativamente asociados, lo cual puede traducir alteraciones en la microcirculación. Hachulla y cols, mostraron alteraciones en la permeabilidad microvascular en AR, confirmando



la existencia de microangiopatía. En general, pacientes con mayor número de comorbilidades y evolución de la enfermedad mostraron mayor daño microvascular visto mediante VCP.

Cuando se evaluó si existía una relación entre hallazgos capilaroscópicos y parámetros de actividad, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Otros estudios han buscado si existe esta relación, sin embargo, no existen asociaciones o diferencias significativas reportadas para pacientes con AR.

Las fortalezas de nuestro estudio se muestran en el hecho de que la VCP es un método sencillo y no invasivo que revela cambios microvasculares en pacientes con AR y que estos a su vez correlacionaron con mayor puntaje de la escala de riesgo CV. Es el primer estudio con un enfoque de correlaciones entre hallazgos capilaroscópicos y riesgo cardiovascular. Además, la relación entre parámetros anormales y duración de la enfermedad fue evaluada, en comparación con la mayoría de los estudios, lo cuales se limitan a características descriptivas.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Dentro de las limitaciones del estudio podemos decir careció de un grupo control, lo que probablemente nos hubiera ayudado a diferenciar o incrementar hallazgos capilaroscópicos estadísticamente significativos. Una muestra mayor de pacientes probablemente hubiera incrementado el peso de las correlaciones, ya que en algunas variables se quedaron limítrofes a ser significativas. Fue un estudio transversal, y por tanto no fue posible comprobar si efectivamente pacientes con mayor riesgo CV desarrollaron algún evento cardiovascular durante el tiempo.

CONCLUSIONES.

Pacientes con AR exhiben gran variedad de alteraciones en la VCP, hecho que potencialmente haga probable que a futuro se clasifiquen estos hallazgos englobados para definir patrón o patrones específicos o característicos de la enfermedad. Hallazgos anormales incrementan al coexistir otras patologías como hipertensión arterial y diabetes mellitus, lo cual nos habla de alteraciones estructurales de la microcirculación. Observamos de manera interesante, correlación entre puntuación de escala ESR-RA, mayor duración de la enfermedad y hallazgos capilaroscópicos anormales en pacientes con AR. Nuestros hallazgos sugieren que la VCP puede ser considerada parte de la evaluación de los pacientes con AR, con anomalías potencialmente asociadas a mayor riesgo cardiovascular. Evidenciamos que la VCP es una técnica adecuada para el análisis de la microcirculación en pacientes con AR.

BIBLIOGRAFÍA.

- [1] D. Scott, F. Wolf, and T. Huizinga, "Rheumatoid arthritis.," *Lancet.*, vol. 376, no. 9746, pp. 1094–108, 2010.
- [2] P. E. Lazzerini, P. L. Capecchi, and F. Laghi-Pasini, "Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis.," *Eur. Heart J.*, Jun. 2016.
- [3] D. H. Solomon, J. Greenberg, J. R. Curtis, M. Liu, M. E. Farkouh, P. Tsao, J. M. Kremer, and C. J. Etzel, "Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study.," *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)*, vol. 67, no. 8, pp. 1995–2003, May 2015.
- [4] P. E. Lazzerini, P. L. Capecchi, and F. Laghi-Pasini, "Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis.," *Eur. Heart J.*, Jun. 2016.
- [5] F. Khan, B. Galarraga, and J. J. F. Belch, "The role of endothelial function and its assessment in rheumatoid arthritis.," *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 6, no. 5, pp. 253–61, 2010.
- [6] P. Totoston, K. Maguin-Gaté, C. Prati, D. Wendling, and C. Demougeot, "Mechanisms of endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: lessons from animal studies.," *Arthritis Res. Ther.*, vol. 16, no. 1, p. 202, 2014.
- [7] Z. Szekanecz and A. E. Koch, "Mechanisms of Disease: angiogenesis in inflammatory diseases.," *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, vol. 3(11), no. 11, pp. 635–643, 2007.
- [8] M. Cutolo, A. Sulli, M. E. Secchi, M. Olivieri, and C. Pizzorni, "The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases," *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 21, no. 6, pp. 1093–1108, 2007.
- [9] M. E. Tavakol, A. Fatemi, A. Karbalaie, Z. Emrani, and B. E. Erlandsson, "Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should

- Be Evaluated?," *Biomed Res. Int.*, vol. 2015, no. November 2014, 2015.
- [10] M. Jammal, A. Kettaneh, J. Cabane, K. Tiev, and C. Toledano, "Capillaroscopie périunguéale: une évaluation simple et fiable de toute pathologie de la microcirculation," *Le Rev. médecine interne*, vol. 36, no. 9, pp. 603–512, 2015.
- [11] X. Juanola, E. Sirvent, and D. Reina, "Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones," *Rev. Española Reumatol.*, vol. 31, no. 9, pp. 514–520, 2004.
- [12] M. Cutolo, A. Sulli, and V. Smith, "How to perform and interpret capillaroscopy," *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 27, no. 2, pp. 237–248, 2013.
- [13] a Sulli, M. E. Secchi, C. Pizzorni, and M. Cutolo, "Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, no. 6, pp. 885–887, 2008.
- [14] V. Garra, N. Danese, M. Rebella, and E. Cairoli, "Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas," vol. 28, no. 2, pp. 89–98, 2012.
- [15] M. Cutolo and V. Smith, "State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology?," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 52, no. 11, pp. 1933–40, Nov. 2013.
- [16] M. Cutolo, A. Sulli, M. E. Secchi, S. Paolino, and C. Pizzorni, "Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement?," *Rheumatology*, vol. 45, no. SUPPL. 4, pp. 43–46, 2006.
- [17] J. P. Restrepo, M. G. R. R. De Angelis, and W. Grassi, "El papel de la capilaroscopia del lecho ungueal en reumatología," vol. 15, no. 3, pp. 187–195, 2008.
- [18] Juan Pablo Restrepo, Marwin Gutiérrez, Rossella De Angelis, Chiara Bertolazzi, and Walter Grassi, "Utilidad de la videocapilaroscopia de lecho ungular en el diagnóstico de enfermedades reumáticas," *Rev Asoc Col Dermatol*, vol. 17, pp. 154, 61, 2009.

- [19] M. Cutolo, C. Pizzorni, M. E. Secchi, and A. Sulli, "Capillaroscopy," *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 22, no. 6, pp. 1093–1108, 2008.
- [20] A. Saraux, J. Allain, C. Guedes, D. Baron, P. Youinou, and P. Le Goff, "Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis.," *Br. J. Rheumatol.*, vol. 35, no. 8, pp. 752–4, 1996.
- [21] S. N. Lambova and U. Müller-Ladner, "Capillaroscopic pattern in inflammatory arthritis," *Microvasc. Res.*, vol. 83, no. 3, pp. 318–322, 2012.
- [22] S. N. Lambova and U. Müller-Ladner, "The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: A review of the literature and two case reports," *Rheumatol. Int.*, vol. 29, no. 11, pp. 1263–1271, 2009.
- [23] W. Redisch, E. J. Messina, G. Hughes, and C. McEwen, "Capillaroscopic observations in rheumatic diseases.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 29, pp. 244–253, 1970.
- [24] J. G. Drevet, P. H. Carpentier, C. Lelong, R. Juvin, A. Franco, and X. Phelip, "[Periungual capillaroscopy in rheumatoid arthritis. Prospective study of 80 cases].," *Rev. du Rhum. des Mal. ostéo-articulaires*, vol. 53, no. 6, pp. 367–71, Jun. 1986.
- [25] S. N. Lambova, W. Hermann, and U. Muller-Ladner, "Comparison of qualitative and quantitative analysis of capillaroscopic findings in patients with rheumatic diseases ," *Rheumatol.Int.* , vol. 32, no. 1437–160X (Electronic), pp. 3729–3735, 2012.
- [26] D. Graceffa, B. Amorosi, E. Maiani, C. Bonifati, M. S. Chimenti, R. Perricone, and A. Di Carlo, "Capillaroscopy in psoriatic and rheumatoid arthritis: a useful tool for differential diagnosis.," *Arthritis*, vol. 2013, p. 957480, 2013.
- [27] L. Altomonte, A. Zoli, A. Galossi, L. Mirone, A. Tulli, F. R. Martone, P. Morini, P. Laraia, and M. Magarò, "Microvascular capillaroscopic abnormalities in rheumatoid arthritis patients.," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 13, no. 1, pp. 83–6.
- [28] S. Sag, M. S. Sag, I. Tekeoglu, A. Kamanli, K. Nas, and Y. Aydın, "Nailfold videocapillaroscopy results in patients with rheumatoid arthritis," *Clin.*



Rheumatol., vol. 36, no. 9, pp. 1969–1974, Sep. 2017.

- [29] G. Maldonado, R. Guerrero, C. Paredes, and C. Ríos, “Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus.,” *Microvasc. Res.*, vol. 112, pp. 41–46, Jul. 2017.
- [30] G. Kaminska-Winciorek, G. Deja, J. Polańska, and P. Jarosz-Chobot, “Diabetic microangiopathy in capillaroscopic examination of juveniles with diabetes type 1.,” *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*, vol. 66, pp. 51–9, Jan. 2012.
- [31] G. Cicco and S. Cicco, “[Hemorheology and microcirculation in some pathologies of internal medicine].,” *Minerva Med.*, vol. 98, no. 6, pp. 625–31, Dec. 2007.

ANEXOS.

Tabla 8 Criterios de clasificación para artritis reumatoide ACR/EULAR 2010

Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y anti-CCP negativos	0
FR y/o anti-CCP positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o anti-CCP positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ACPA= anticuerpos contra péptidos citrulinado

FR= factor reumatoide

PCR= proteína C reactiva

VN= valor normal

VSG= velocidad de sedimentación globular



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Comité de Investigación y Ética.

Título: “Asociación de hallazgos capilaroscópicos con riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis reumatoide”.

San Luis Potosí, S.L.P. Fecha: _____

Usted está siendo requerido por su médico para proporcionar información acerca de usted y de su condición, y para autorizar a su médico y otras personas del Centro (tales como el personal de investigación) proporcionar información suya y sobre su condición, para que sea incluida en una base de datos. La base de datos será utilizada para fines de investigación. Es de gran importancia que usted lea la siguiente explicación relacionada a los procedimientos propuestos. Su participación es voluntaria y usted podrá retirarse del programa en cualquier momento.

Justificación y objetivo del estudio:

El estudio al que usted está siendo invitado (a), pretende evaluar la asociación de hallazgos capilaroscópicos con riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide

Beneficios:

Este estudio ha sido diseñado para que investigadores evalúen la asociación de hallazgos capilaroscópicos con riesgo de presentar eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide.

Potenciales riesgos y molestias:

Este estudio no agregará ningún procedimiento invasivo. Solo realizaremos una observación de los capilares de los dedos de sus manos por medio de un capilaroscopio y solicitaremos que complete el cuestionario de antecedentes de artritis reumatoide. Se estima que tardará aproximadamente 25 minutos en completar el estudio. Si usted lo desea, el médico podrá mostrarle copias en blanco de los cuestionarios en uso y tendrá la posibilidad de ver y fotocopiar los cuestionario completados que contengan información suya.

Participación o retiro:

En cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puede revocar el consentimiento que ahora presta.

Privacidad y confidencialidad:

Se dará la debida confidencialidad con un código numérico en estos documentos, sin la publicación, identificación o divulgación de sus datos personales.

Por medio de la presente entiendo y acepto participar en el proyecto de investigación previamente mencionado



En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a los investigadores:

Dra. Tania Adriana Luna Zúñiga y Dr. Carlos Abud Mendoza
Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, Carranza 2395, Colonia Universitaria, C.P. 78290, Tel 444 8 34 27 81.

Dra. María del Carmen Esmer Sánchez
Presidenta del Comité de Ética en Investigación Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395, Col. Zona Universitaria, San Luis Potosi, S.L.P., C.P. 78290, Tel (444) 8 34 27 01, Ext. 1710.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

TESTIGO 1

TESTIGO 2

Nombre

Nombre

Dirección, Relación y Firma

Dirección, Relación y Firma



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P. a 03 de noviembre de 2016

Dra. Tania Adriana Luna Zúñiga
Investigador Principal:

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"Correlación de hallazgos capilaroscópicos con la escala de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 14 CI 24 028 083, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

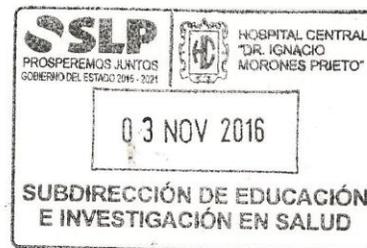
El número de registro es: **96-16**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

De igual manera le informo que debe comunicar a esta Sub-Dirección la fecha de inicio de su proyecto y presentar un informe final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo



HOJA DE RECOLECCIÓN



HOSPITAL CENTRAL
 "DR. IGNACIO
 MORONES PRIETO"

Secretaría de Salud
 Hospital Central "Ignacio
 Morones Prieto"
 Universidad Autónoma de
 San Luis Potosí

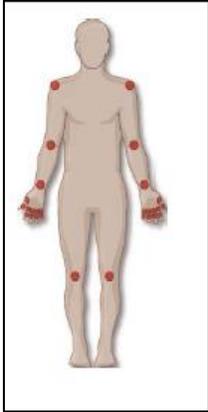
"Asociación de hallazgos capilaroscópicos con riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoide"

Ficha de Identificación		Folio
no:.....		
Nombre:.....	Sexo:.....	
Fecha:.....		
Edad:.....	Ocupación:.....	
Registro:.....		
Diagnósticos:.....		
.....		
Tratamiento actual:.....		
.....		
Dirección:.....	Talla:.....	
.....		
Telefono:.....	Peso:.....	
.....		

Antecedentes

Diagnóstico	S/N	Duración	
Diabetes Mellitus 2			Glu.....
Hipertensión arterial			TA:..... Tto: Si O No O
Hiperlipidemia			TG:.....CT:..... HDL:.....
Tabaquismo			
Uso Prednisona			Dosis:.....
Artritis Reumatoide			
Fenómeno Raynaud			

Art.	Izquierda		Derecha	
	Dolor	Inflam	Dolor	Inflam
Hombro				
Codo				
Muñeca				
MCF 1				
MCF 2				
MCF 3				
MCF 4				
MCF 5				
IFP 1				
IFP 2				
IFP 3				
IFP 4				
IFP 5				
Rodilla				
Total	Dolorosas:		Inflamadas:	



Evaluación global de actividad enfermedad (paciente)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Evaluación global de actividad enfermedad (evaluador)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Parámetro	Fecha	Resultado
Factor Reumatoide		
Ac anti-CCP		
VSG		
PCR		

Observaciones macroscópicas

	Mano izquierda				Mano derecha		
	5°	4°	3°	2°	2°	3°	4°
Edema periungueal							
Lesiones periungueal							



Asas Capilares

	5°	4°	3°	2°	2°	3°	4°	5°
Densidad capilar								
Diámetro externo								
Longitud capilar								
Diámetro venoso								
Diámetro arterial								
Distancia intercapilar								

#/mm	5°	4°	3°	2°	2°	3°	4°	5°
Dilataciones								
Megacapilares								
Tortuosos								
Cruces/Bucles								
Plexo venoso visible								
Ramificaciones								
Hemorragias								

Observaciones

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	MAR- 17	SEP- 17	DIC- 17	ENE- 17	FEB- 17	FEB- 17
Búsqueda bibliográfica												
Anteproyecto												
Revisión proyecto												
Comité de ética												
Recolección de datos												
Resultados												
Análisis e interpretación												
Redacción de informe												
Revisión del informe												
Impresión del informe												



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en