



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIO DE
POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

TESIS

HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON Y SIN DAÑO ORGÁNICO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

PRESENTA:

PAMELA MUNGUÍA REALPOZO

DIRECTORES DE TESIS

DC MARIO GARCÍA CARRASCO

DC CLAUDIA MENDOZA PINTO

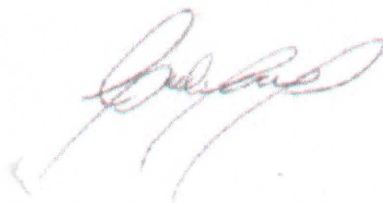
MC CARLOS OMAR MUÑOZ GUARNEROS

Puebla, Pue.

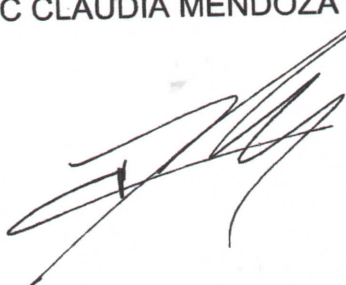
Octubre 2020



DC MARIO GARCÍA CARRASCO



DC CLAUDIA MENDOZA PINTO



MC CARLOS OMAR MUÑOZ GUARNEROS



MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN



DC ROBERTO BERRA ROMANI



DC IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ



DC SOCORRO MÉNDEZ MARTÍNEZ

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis tutores por haberme guiado en la realización de esta tesis; principalmente al Dr Mario García por su apoyo incondicional durante tantos años de formación, y a la Dra Claudia Mendoza que es todo un ejemplo a seguir, y saber que me han aceptado como parte de su grupo de investigación.

Agradezco a mi familia por su apoyo incondicional, a pesar de la distancia, siempre fueron el motivo de mi esfuerzo; otra meta más cumplida. A mi hermana por permanecer conmigo.

Gracias a los docentes quienes con su conocimiento lograron enriquecer mi formación.

Agradezco a mis compañeros de Maestría que se volvieron amigos y con los que viví innumerables anécdotas.

Agradezco al CONACYT por su proporcionarme la beca con numero 712675, ya que sin este apoyo hubiese sido complicado la finalización de la misma.

Y a todas las personas que formaron parte del estrés de esta tesis.

RESUMEN

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune de etiología desconocida, resultado de anormalidades inmunológicas y definida por la presencia de autoanticuerpos, particularmente dirigidos contra antígenos nucleares. Esta enfermedad puede presentar diferentes manifestaciones clínicas.

En estos pacientes se ha reportado daño endotelial temprano, demostrado con la medición de marcadores séricos y su relación a alteraciones microvasculares; por lo que se deduce que la afección orgánica es la suma de estas lesiones que se presentan como manifestaciones clínicas posteriores, resultando en peor pronóstico.

En este contexto, se disponen de índices que miden actividad y daño, siendo estos, accesibles y de fácil aplicación, aunque solo muestran el daño cuando este es irreversible y se encuentran relacionados directamente a aumento de la mortalidad.

Una técnica relativamente nueva que evalúa la microvasculatura es la capilaroscopia periungueal, la cual permite la visualización de alteraciones morfológicas de los capilares. Esta técnica fue desarrollada en pacientes con esclerosis sistémica, en los cuales se ha propuesto como biomarcador dado que se asocia a daño orgánico y actividad, además de requerir pocos insumos, es de fácil disponibilidad y no invasiva. Sin embargo hasta el momento no se cuentan con estudios que avalen su aplicación como parte de la evaluación complementaria, en pacientes con LES.

Objetivo: comparar los hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin daño orgánico por SLICC/ACR DI.

Metodología: Se realizó un estudio comparativo, observacional, transversal, prospectivo y homodémico. Se realizó toma de datos demográficos, índice de actividad de la enfermedad y de daño orgánico, así como de características de la enfermedad por entrevista y revisión de expediente clínico. Se realizó capilaroscopia mediante un Microscopio USB Magnifier 200x.

Resultados: Se evaluaron a 82 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que cumplieron con los criterios del Colegio Americano de Reumatología con una edad promedio de 47.6 ± 13.3 años, el 97% fueron mujeres con un tiempo de diagnóstico de la enfermedad de 15 años. El 52.4% presentaron comorbilidades, la Hipertensión Arterial Sistémica fue la más frecuente seguida de DM2. Las manifestaciones más comunes fueron las mucocutaneoarticulares con 64 pacientes (78%). El 81.7% de los pacientes tomaba esteroides con una dosis media de 6.2 ± 6.02 mg/día, la dosis más frecuente fue de 5 mg/día (37%), el 73.4% de los pacientes se encontraban con dosis baja (< 7.5 mg/día), solo 1 paciente recibía dosis altas (≥ 30 mg/día), la dosis acumulada de esteroide fue de 2.5 ± 4.8 gr; en la figura 4 se muestran los medicamentos usados en los pacientes con LES. El 57.3% de los pacientes se encontraba en tratamiento con antimaláricos a una dosis fija de 150 mg/día, el 53.1 % tomaba inmunosupresor (no incluidos esteroides). Al momento solo 6 pacientes tuvieron puntaje > 2 en el MEX-SLEDAI, con una media de 0.63 ± 1.79 . El 31.7% de los pacientes presento SLICC ≥ 1 , la mediana del puntaje fue de 0.4 ± 0.8 , siendo la DM 2, la manifestación más frecuente, seguido de catarata. Se realizó la evaluación de la microvasculatura por capilaroscopia de 82 pacientes, encontrándose anomalías en el 63% de los pacientes, siendo la más frecuente los entrecruzamientos. La población se dividió en dos grupos, el primer grupo quedo conformado por 26 pacientes con daño orgánico (31.7%) los cuales se tomaron como casos y 56 pacientes sin daño orgánico (68.3%) como controles. En el grupo de casos, el 69% de pacientes con alguna alteración capilaroscópica; en el grupo control, 80% presentó daño orgánico no encontrándose diferencias significativas ($p=0.29$). Ningún paciente presento avascularidad o neovasos.

Conclusiones: 1.- Las alteraciones capilaroscópicas en pacientes con LES son frecuentes. 2.- Los entrecruzamientos son los cambios capilaroscópicos mayormente encontrados. 3.- La presencia de daño orgánico no se relaciona con las alteraciones capilaroscópicas en general. 4.- La ramificación de los vasos así como visibilidad del plexo subpapilar se relaciona con daño orgánico.

Contenido

AGRADECIMIENTOS	IV
RESUMEN	V
ABREVIATURAS	IX
ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS.....	X
CAPITULO 1	1
1. ANTECEDENTES GENERALES	1
1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	1
1.1.1. Epidemiología	1
1.1.2. Fisiopatología.....	1
1.1.3. Manifestaciones clínicas	3
1.1.4. Diagnóstico.....	3
1.1.5. Tratamiento	4
1.1.6 Pronóstico.....	4
1.2. DAÑO ORGÁNICO	5
1.3 CAPILAROSCOPIA	7
2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	11
2.1. CAPILAROSCOPIA EN LES	11
2.2. CAPILAROSCOPIA Y DAÑO ORGÁNICO	12
CAPÍTULO 2.....	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
4. HIPÓTESIS.....	17
5. JUSTIFICACIÓN	17
6. OBJETIVOS.....	18
6.1. OBJETIVO GENERAL	18
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
7. METODOLOGÍA	19
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
7.2 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL.....	19
7.3 MARCO MUESTRAL	19
7.3.1. UNIVERSO DE ESTUDIO	19
7.3.3. MUESTREO	19
7.3.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA	19
7.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN	20

7.4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN CASOS	20
7.4.1.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN CONTROLES	20
7.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
7.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	20
7.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN	20
7.6. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	21
7. 6.1 SELECCIÓN DE PARTICIPANTES	21
7.6.2 RECOLECCIÓN DE DATOS	21
7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
8. RESULTADOS	23
9. DISCUSIÓN.....	30
10. CONCLUSIONES	32
CAPITULO 3.....	32
11. SESGOS Y LIMITACIONES	32
12. FORTALEZAS	32
13. PERSPECTIVAS.....	33
14. BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS.....	40

ABREVIATURAS

LES	Lupus Eritematoso Sistémico	SLICC/ACR DI	Índice de daño Crónico de las Clínicas Internacionales de Colaboración de Lupus Sistémico
LT	Linfocitos T	SSc	Esclerosis sistémica cutánea
LB	Linfocitos B	USB	<i>Universal Serial Bus</i>
CMH	Complejo Mayor de Histocompatibilidad	EULAR	Liga Europea contra el reumatismo
HLA	Antígeno Leucocitario Humano	VEGF	Factor de crecimiento endotelial
VCAM	Moléculas de adhesión vascular	ET-1	Endotelina 1
CD	Cluster of differentiat ^{ion}	sTM	Trombomodulina
Th	Linfocitos T Helper	sE-selectina	E-Selectina soluble
IFN	Interferon	EMTC	Enfermedad mixta de tejido conectivo
IRF	Factor regulador	HAP	Hipertensión arterial pulmonar
TLR	Receptores tipo Toll	DLCO	Difusión de monóxido de carbono
UV	Ultravioleta	CVF	Capacidad vital forzada
VEB	Virus de Epstein Barr	CO	Monóxido de carbono
ADN	Acido desoxirribonucleico	ACL	Anticardiolipinas
ARN	Ácido ribonucleico	IgG	Inmunoglobulina G
NETs	Trampas extracelulares	IgM	Inmunoglobulina M
IL	Interleucinas	Anti Sm	Anticuerpos anti-Smith
ACR	Colegio Americano de Reumatología	Anti DNA	Anticuerpos anti DNA
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos	DU	Distrofia ungueal
SLEDAI	Índice de Actividad de la Enfermedad en Lupus eritematoso Sistémico	CFM	Ciclofosfamida
MEX-SLEDAI	México- Índice de Actividad de la Enfermedad en Lupus eritematoso Sistémico	UMAE	Unidad Medica de Alta Especialidad
LDIQ	Índice de daño en Lupus	IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
BILD	Índice corto de daño en Lupus	BUAP	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
MCA	Mucocutáneo articular	HAS	Hipertensión arterial sistémica
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2		

ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS

Cuadro 1. Antecedentes específicos.	22
Cuadro 2. Evaluación de concordancia intraobservador.	32
Cuadro 3. Características sociodemográficas en pacientes con LES.	33
Cuadro 4. Comparación de variables clínicas en pacientes con y sin daño orgánico.	36
Cuadro 5. Comparación de alteraciones capilaroscópicas en pacientes con y sin daño orgánico.	37
Figura 1. Pacientes Incluidos en el estudio.	22
Figura 2. Enfermedades crónico degenerativas en pacientes con LES.	33
Figura 3. Manifestaciones clínicas de pacientes con LES.	34
Figura 4. Medicamentos usados en pacientes con LES.	35
Figura 5. Alteraciones capilaroscópicas en pacientes con LES.	35
Figura 6. Imagen de capilaroscopia normal en paciente con LES.	37
Figura 7. Imágenes de capilaroscopia anormales de pacientes con LES.	38

CAPITULO 1

1. ANTECEDENTES GENERALES

1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumatológica autoinmune, sistémica, inflamatoria, crónica, resultado de anormalidades inmunológicas y definida por la presencia de autoanticuerpos, particularmente dirigidos contra antígenos nucleares (1). Estos anticuerpos marcan la pérdida de tolerancia central siendo los mecanismos fisiopatológicos más importantes los defectos en el aclaramiento de desechos apoptóticos y presentación aberrante de antígenos que provocan una respuesta inflamatoria (2).

1.1.1. Epidemiología

La incidencia más alta se reporta en Norteamérica con 23.2:100 000 personas/año y la incidencia más baja en África de 0.3:100 000 personas/año, América central y Sudamérica cuentan con una incidencia que varía de 4.3 a 6.3:100 000 personas/año (3). Desafortunadamente esto puede deberse no a una menor presentación de casos, sino a falta de reporte de casos. El LES se presenta comúnmente en mujeres en edad reproductiva con una diferencia en cuanto a género mujer: hombre de 8-15:1(4), se ha propuesto que esta, se debe a factores hormonales, un claro ejemplo es el aumento de riesgo de 1.34 veces en aquellas pacientes que consumen hormonales combinados (estrógeno y progesterona) comparados con placebo y la diferencia poco marcada entre géneros en etapa prepuberal, con una relación niña: niño de 3:1. Se reconoce que ésta enfermedad tiene una base genética demostrada en gemelos monocigotos y dicigotos siendo de 25% y 2% respectivamente, aunque sugiriendo que es una enfermedad poligénica, y que la predisposición genética no explica completamente el fenotipo del LES (5).

1.1.2. Fisiopatología

Como se comentaba anteriormente las hormonas influyen en la mayor presentación de enfermedad en mujeres, ya que tienen efectos en la respuesta inmune. Los estrógenos estimulan a los timocitos, linfocitos T (LT) CD4+ y CD8+,

linfocitos B (LB) y macrófagos; liberación de citocinas proinflamatorias como IL 1 y favoreciendo la expresión de HLA por mononucleares y el aumento en la expresión de moléculas de adhesión como la vascular (VCAM) e intercelulares (ICAM). Aumentan, también, la expresión de protooncogenes, adhesión de mononucleares a las células endoteliales y disminuyen la apoptosis de células B autorreactivas. La progesterona disminuye de la regulación de LT y el aumento de LT CD8+ y la prolactina, promueve la respuesta Th2. Estos cambios hormonales en parte explican el aumento de actividad con la menstruación, el remplazo hormonal y la menopausia(6).

Existen más de 100 loci asociados a riesgo de desarrollo de LES, muchos de estos genes cumplen una función regulatoria del sistema inmune (7). Las anomalías en los genes que codifican proteínas del complemento como C2, C4 y C1q contribuyen a la fisiopatología de LES por aclaramiento deficiente de los desechos celulares, lo que permite la exposición de ácidos nucleicos de células apoptóticas. Se ha asociado también el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), predominantemente HLA DR3 y B8 (7) como factor de riesgo y polimorfismos de un solo nucleótido en genes que codifican proteínas relacionadas a la expresión de Interferón (IFN)(2). Las variantes genéticas del factor regulador 5 (IRF5) y factor regulador 7 (IRF7) permiten la activación anormal de Receptores Tipo Toll (TLR) (1). La predisposición genética es la base para las alteraciones inmunológicas, aunque se requiere de detonantes que activen la enfermedad.

Se han propuesto a los factores ambientales, como detonantes, exposición a luz ultravioleta (UV), infecciones virales, predominantemente Virus de Epstein Barr (VEB), y fármacos como anticonvulsivantes, antitiroideos, betabloqueadores entre otros (6).

Teniendo una base genética, el ambiente (infecciones, luz UV, etc) detona la respuesta inmune patológica, esta puede ser activada por antígenos nucleares como ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) que estimulan a los TLR(1), induciendo a genes productores de IFN tipo I (8), a lo cual se ha llamado firma de interferón que es la característica del LES. Comúnmente los TLR endosómicos estimulados son el 7 y el 9 que se unen a cadena simple de ARN y

una fracción no metilada de ADN respectivamente, esto con una respuesta inespecífica que favorece la activación de las células de la inmunidad innata (6). Las principales células productoras de IFN son células dendríticas plasmocitoides, aunque otras células pueden estar involucradas como los neutrófilos mediante la formación de trampas extracelulares (NETs)(6). La activación de la cascada del complemento también está implicado en el daño, no solo por activación de TLR si no también por la formación de complejos inmune, además de que estos, se depositan en órganos y tejidos, produciendo inflamación y daño, para que este se perpetúe son necesarios cambios endoteliales, como aumento de la permeabilidad, expresión de moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias para reclutamiento de neutrófilos y monocitos, lo cual produce a su vez, daño endotelial, siendo esta la provoca daño orgánico (9).

Por parte de la inmunidad adaptativa los autoantígenos, son reconocidas y presentadas, por células presentadoras de antígenos, lo cual activa a linfocitos T, con producción de citocinas proinflamatorias como IL 6 e IL 17 liberada por Th17 (7) y activación de linfocitos B y producción, por parte de estos, de autoanticuerpos.

1.1.3. Manifestaciones clínicas

La complejidad fisiopatológica permite gran variedad de órganos y tejidos afectados y diferentes grados de severidad, desde formas leves, hasta las que ponen en riesgo la vida o función. Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran afección constitucional, a piel, musculoesquelética, hematológicas, sistema nervioso tanto central, como periférico, afección renal, pulmonar y cardiovascular (10)(6). Como parte de las manifestaciones cardiovasculares tenemos lesión en pericardio, miocardio, válvulas y vasos sanguíneos, algunas de ellas directamente por actividad de la enfermedad o como parte de las comorbilidades. En los últimos años ha tomado fuerza la evaluación de la afección subclínica cardiovascular, por daño endotelial temprano y aterosclerosis acelerada (11).

1.1.4. Diagnóstico

La heterogeneidad de las manifestaciones clínicas crean la necesidad de homogeneizar a los pacientes con la creación de criterios clasificatorios; los primeros creados en 1971, posteriormente en 1982 la ACR propone nuevos

criterios (12) y su revisión en 1997 (13), los cuales continuar vigentes a la fecha (ver Anexo 1). Estos criterios cuentan con 11 ítems, requiriendo al menos 4 de ellos para su clasificación como LES (13). En 2012 la SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics por sus siglas en inglés) propone nuevos criterios no validados y poco aplicados a protocolos de estudio (14) (ver anexo 1), en agosto de 2019 se dieron a conocer los nuevos criterios clasificatorios de la EULAR/ACR, diferenciándose de los previos en que cuentan con criterio de entrada, el cual es la determinación de anticuerpos antinucleares y que las manifestaciones clínicas están ponderadas. Estos criterios presentan sensibilidad de 96.1% y especificidad de 93.4%, comparados con los del ACR 1997 que reportaban sensibilidad de 82.8% y especificidad 93.4% (15). Los criterios más recientes, no se utilizarán en este estudio, dado que son de reciente creación y el tiempo de diagnóstico de nuestra cohorte es de larga evolución, además de no contar aún, con validación en otras poblaciones. Por lo cual se continúa utilizando los criterios clasificatorios de 1997.

1.1.5. Tratamiento

En el tratamiento de LES deberán de considerarse múltiples objetivos simultáneos, el manejo de los síntomas, minimizar el daño y prevenir la morbilidad a largo plazo. El tratamiento del proceso inflamatorio como etapa inicial se utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINES), para síntomas no graves como malestar general, síndrome febril, dolor articular. El manejo con esteroide sistémico, dependerá del tipo de afección y gravedad (16). Para permitir la disminución de dosis de esteroide y prevenir el riesgo de recaídas se utilizan los inmunosupresores (17). Estos deberán iniciarse tempranamente, dado que, a diferencia de los corticoides, requieren mayor tiempo para hacer su efecto. Los antimaláricos se han asociado a mayor supervivencia en general, disminuyendo las recaídas y el daño acumulado (18). El uso de inmunosupresores deberá de ser evaluado según el daño orgánico presentado, por citar algunos se utilizan inmunosupresores como antimetabolitos de ácido fólico, derivados de la mercaptopurina, alquilantes, entre otros medicamentos que modulan la respuesta inmune (16),(19).

1.1.6 Pronóstico

El LES es una enfermedad asociada a muerte prematura. La prevalencia, edad de inicio de la enfermedad y mortalidad varía considerablemente entre países

(20). La mortalidad en estos pacientes es bimodal. Las muertes tempranas, que se consideran aquellas en el primer año de enfermedad, y se deben, por lo general, a actividad de la enfermedad, pero las muertes más allá del primer año de diagnóstico se deben a comorbilidades, predominantemente el aumento de riesgo cardiovascular (21). Se estima que el riesgo de presentar eventos cardiovasculares en pacientes con LES es 2.66 veces mayor comparado con la población general (22). El uso de esteroides se ha asociado a aterosclerosis en pacientes con LES, pacientes expuestos a dosis ≥ 7.5 mg/día por más de 12 meses tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, con una ocurrencia de 23.9:100 000 personas/año; con un riesgo relativo de 1.3 a dosis bajas, a dosis media de 1.6 y a dosis altas de 4.5 (23). Siendo entonces los esteroides, de los medicamentos que puedan influenciar en la acumulación de daño, además de actividad de la enfermedad.

1.2. DAÑO ORGÁNICO

El daño orgánico es la evaluación del daño acumulado como resultado de la enfermedad o como secuela que ocurre desde el diagnóstico de la enfermedad.

La medición de la actividad de la enfermedad y daño irreversible en los pacientes con LES es importante para evaluar las medidas de desenlace y pronóstico. La evaluación de éstos es difícil dado la heterogeneidad de manifestaciones propias de la enfermedad, al momento no se cuenta con un estándar de oro para dicha evaluación, esto ha hecho necesaria la utilización de índices y escalas compuestas, algunas de las cuales han sido validadas en nuestra población. Ninguno de estos instrumentos ha demostrado superioridad (24).

Los índices que valoran actividad de la enfermedad, proveen una evaluación global y nos permiten una orientación terapéutica como lo son el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2K por sus siglas en inglés) (25) (Cuadro 2), MEX-SLEDAI (México Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index por sus siglas en inglés), entre otros (26). El MEX SLEDAI (ver anexo 2) a diferencia del SLEDAI no incluye variables de laboratorio en su evaluación (27) en 1992 se realizó un estudio que comparó ambos índices en el cual se encontró una correlación de 0.87, el acuerdo interobservador tuvo una kappa de 0.43 ($p= 0.17$), la validez de constructo se realizó mediante la comparación con evaluación global

por el médico con una correlación de 0.68 (24), tiene sensibilidad de 58%, especificidad de 93%, valor predictivo positivo de 52% y valor predictivo negativo de 79% (27). La diferencia entre evaluación de actividad y daño crónico es, principalmente, la irreversibilidad del mismo.

En la valoración de grandes cohortes de LES se pudo observar manifestaciones clínicas que predecían daño, complicaciones propias de la enfermedad y de los tratamientos utilizados. Se cuenta con 3 instrumentos para esta evaluación, el índice de daño en lupus (LDIQ por sus siglas en inglés), e índice corto de Daño en lupus (BILD por sus siglas en inglés) y el más utilizado el Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ ACR DI por su siglas en inglés) (ver anexo 3), desarrollado en 1996 (28). Este cuestionario es llenado por un médico entrevistador, tiene una duración de 15 minutos, se requiere historia clínica y/o expediente; cuenta con 42 ítems que representan 12 sistemas orgánicos, a cada uno de los items se le da un puntaje de 1 a 3, las manifestaciones evaluadas deberán de contar con una duración de 6 meses o que estas alteraciones sean no reversibles, como un procedimiento quirúrgico o infarto. Se ha evaluado una consistencia interna de 0.41, un coeficiente de correlación intraclase de 0.55. La puntuación total del este índice debe de ser 0 por definición (22),(28). Existen también estudios que muestran que presenta adecuada sensibilidad al cambio, y muestran que el aumento del puntaje SLICC/ACR Index Damage entre visitas, aumenta la mortalidad.(29)

Muy similar al patrón bimodal de mortalidad, el daño orgánico de LES tiene también, un curso bifásico. Se ha demostrado que el daño orgánico temprano en los pacientes con LES se atribuye con actividad de la enfermedad y la morbilidad tardía se ve influenciada por medicamentos. Se han realizado estudios donde se demuestra en diversas poblaciones esta relación entre mortalidad y daño orgánico medido por SLICC (30).

Se han descrito diferencias raciales en cuanto a daño orgánico, los pacientes afrocaribeños y asiáticos presentan más daño acumulado que los caucásicos (31). Un estudio realizado por Mendoza et al., en población mexicana evalúan a 143 pacientes, encontrando que el 61% presentó daño orgánico, siendo el daño más

frecuente musculoesquelético con un 43%, renal 17.4% y neuropsiquiátrico 10% (32).

El daño acumulado es el resultado de lesión vascular, que durante el tiempo de evolución de la enfermedad permite lesión orgánica, aunado al uso de medicamentos que producen daño endotelial.

1.3 CAPILAROSCOPIA

La microvasculatura es una parte del sistema circulatorio compuesta por vasos menores a 300 μm de diámetro que incluye a las arteriolas, capilares y vénulas en las cuales se llevan a cabo procesos metabólicos como intercambio gaseoso y de nutrientes. Ha sido estudiada en diversas enfermedades inflamatorias, las cuales tienen su base fisiopatológica en el daño endotelial, como la Diabetes mellitus, aterosclerosis, por describir algunas crónicas degenerativas, y dentro del ámbito de la autoinmunidad se tiene a la esclerosis sistémica como enfermedad prototipo y donde se han realizado múltiples estudios (33).

La capilaroscopia es una técnica no invasiva que permite valorar la morfología de la microcirculación. Está bien descrito el rol de la capilaroscopia en pacientes a determinar un fenómeno de Raynaud de causa primaria o secundaria a enfermedades de tejido conectivo, principalmente esclerosis sistémica (SSc)(34). Se han descrito patrones capilaroscópicos específicos de la SSc llamadas “temprano, activo y tardío” con base a las alteraciones en la organización, densidad capilar, tamaño de los capilares y hemorragias; estos patrones están asociados a manifestaciones clínicas relacionadas a daño endotelial como desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HAP), que es una causa muy importante de mortalidad, por lo cual estos patrones se han incluido en los nuevos criterios clasificatorios de SSc lo cual nos muestra el mejor conocimiento fisiopatológico de estas enfermedades aplicado a métodos diagnósticos (35).

El papel de la capilaroscopia aún no es homogéneo en otras enfermedades reumatológicas, más se ha descrito relación entre las alteraciones microvasculares y actividad de cada una de las enfermedades (36).

La capilaroscopia se realiza habitualmente en región periungueal, dado la anatomía de la microvasculatura en esta región, los capilares en esta zona corren

perpendicularmente a la superficie de la piel y el vértice de las asas es visible. Para la visualización de esta zona se han utilizado diversos instrumentos que permiten el aumento de la imagen y puede realizarse mediante oftalmoscopio con aumento de 10x, dermatoscopio, microscopio USB, hasta el de mayor aumento 400x, el videocapilaroscopio (33).

En una revisión sistemática realizada por Cutolo et al., se describen los parámetros evaluados en la capilaroscopia en pacientes con LES, la mayoría de los casos son mediciones cualitativas y cuantitativas propuestas por la Liga Europea contra Reumatismo para SSc.(35)

El reporte de las alteraciones capilaroscópicas se puede realizar de diversas maneras, aun no se cuenta con un solo método aceptado fuera de la propuesta por Cutolo et al. para SSc (37).

En general se deben de evaluar los siguientes aspectos en una capilaroscopia: Número de capilares o densidad capilar, dimensión de los capilares (capilares gigantes), numero de hemorragias y morfología (arborescencias). (en el cuadro Cuadro 4 se muestra la escala semicuantitativa. Esto conforme la evaluación semicuantitativa, este tiene la desventaja de requerir que el instrumento para la realización de la capilaroscopia, (microscopio) que pueda adaptarse a un software para realizar la medición de capilares y de la valoración de 1 mm lineal de piel para evaluar el número de capilares, por lo cual no es utilizado en centros que no disponen de capilaroscopio.

La densidad capilar se puede describir de varias maneras: la densidad media, pérdida de capilares y zonas avasculares. La densidad media se refiere al número de capilares por mm lineal y por campo examinado. Y se considera > 7 capilares por 1 mm como normalidad (38). La avascularidad es definida por ausencia de > 2 capilares sucesivos en un campo examinado. Se cuantifica en grados del 1 al 3; el grado 1= ≤ 2 o áreas discretas de pérdida de capilares, 2= > 2 áreas de pérdida de capilares y grado 3= zonas grandes avasculares (39). Normalmente debe de observarse un capilar por papila dérmica, cuando el numero es bajo, en un campo de 200x, esto no se respeta. En casos extremos, los capilares son nulos a lo cual se le llama zonas avasculares.

Los capilares se reportan como dilatados cuando el diámetro arterial o venoso es mayor de 15-20 μm (40) o en algunos otros estudios mayores a 25-30 μm (41). En una evaluación cualitativa son aquellos que tienen un ancho más de tres veces el de los capilares vecinos (42). Los capilares con un diámetro mayor a 50 μm , se han denominado como capilares gigantes (43).

Visibilidad del plexo venoso. La visibilidad del plexo venular subpapilar es medido mediante un puntaje semicuantitativo, que va del 0 al 3, donde 0 = no visibilidad, 1= visibilidad dudosa, 2= plexo visible solo en un área restringida, 3= visibilidad prominente (39).

En el reporte capilaroscópico también deberá de hacerse una descripción de las características morfológicas, ésta se describe según el EULAR (44): en horquilla= la forma estereotipo de capilar, sin entrecruzamiento de sus ramas, tortuoso = ambas ramas se curvan mas no existe cruzamiento, entrecruzamiento = se entrecruzan las ramas del capilar una o dos veces, estas formas son interpretadas como normales, mientras que las anormales son: en sacacorchos, tortuosos y dilatados, bizarros (45).

Otra de las características importantes son las hemorragias, éstas son definidas como la extravasación de glóbulos rojos al tejido perivascular (46), pueden ser visualizados también como un conglomerado de eritrocitos visualizados de color café.(40) Las hemorragias que son consideradas patológicas están situadas en el vértice o alrededor de todo el largo del capilar, en el área periungueal (42). Algunos autores usan escalas semicuantitativas para su evaluación donde 0= no hemorragias, 1= < de dos hemorragias por dedo, 2= ≥ 2 hemorragias por dedo, 3= zonas confluentes de hemorragia (39).

Para describir la evaluación se ha creado un conjunto de rangos que permiten categorizar a la capilaroscopia como patrón normal, mayor o menor. Un puntaje de 0 es equivalente a normal: no se encuentran alteraciones en la densidad, dimensión, morfología ni se observan hemorragias; el puntaje 1 o menor se define como una densidad 6-8 capilares, > 10 % capilares largos, < 50% de capilares con cambios morfológicos, sin hemorragias; el puntaje 2 o mayor corresponde a cambios moderados con densidad normal o disminuida, > 10% de capilares alargados, >50%

de alteraciones morfológicas, presencia de hemorragias y el puntaje 3 o severo se define como < 6 capilares/ mm, $> 10\%$ de los capilares son largos, $>75\%$ de los capilares muestran cambios morfológicos (35).

Múltiples estudios han investigado la asociación de manifestaciones graves de SSc como hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis intersticial, enfermedad vascular periférica, disfunción cardíaca lo cual indica que las anomalías en la capilaroscopia pueden ser un adecuado predictor de complicaciones futuras (47).

En un estudio realizado por Boulon et al., se encontró diferencia en la consistencia interobservador entre el examinar todos los dedos o el dedo anular de la mano izquierda para establecer un patrón capilaroscópico (48).

Smith et al. realizaron un estudio para evaluar la consistencia de la escala cualitativa y semicuantitativa propuesta por Cutolo et al. en 71 pacientes con esclerosis sistémica; en la evaluación cualitativa encontraron concordancia interobservador para la categoría espectro de esclerodermia o a la categoría "normal" fue del 90% con un coeficiente κ de 0,6. La proporción de concordancia positiva fue de 93% y negativa de 63%. La concordancia intraobservador para la categoría espectro de esclerodermia fue de 96% con un kappa 0.8. La concordancia de los patrones "tempranos", "activos" y "tardíos" fue de 62%, y 81% con un kappa de 0.5 y 0.7 respectivamente. En la escala semicuantitativa la concordancia inter e intraobservador se realizó mediante un coeficiente de correlación intraclass y fue de 0.96/0.95 para pérdida de capilares, 0.84/0.95 para capilares gigantes, 0.90/0.95 para microhemorragias y 0.64/0.95 para capilares ramificados o arborescencias(49).

En esclerosis sistémica el daño en piel, pulmón y corazón se asocia a peor puntaje de la escala semicuantitativa de capilaroscopia (50).

Smith et al. proponen que la capilaroscopia pueda ser un biomarcador en esclerosis sistémica dado que se ha demostrado que la severidad de los cambios predice la severidad de la afección aunque hasta el momento no se cuenta con alteraciones patognomónicas capilares para cada alteración (51).

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

2.1. CAPILAROSCOPIA EN LES

Existen estudios que describen un patrón capilaroscópico característico de LES aunque no ha sido aprobado internacionalmente (45). Barbulescu et al. lo definen como capilares alargados con incremento en su tortuosidad, capilares dilatados y un plexo subpapilar prominente (52).

Cutolo et al, describen en una revisión que los capilares en pacientes con LES son más tortuosos y se presentan mayores alteraciones morfológicas, las hemorragias fueron más prevalentes en pacientes con LES. En la evaluación semicuantitativa el puntaje de alteraciones capilaroscópicas fue mayor en pacientes con LES comparado con controles (45). Los cambios microvasculares y biomarcadores séricos de daño endotelial están relacionados con actividad de LES (53), aún no se cuenta con traducción clínica de estas alteraciones capilaroscópicas, dado que son pocos los estudios que se han realizado en esta patología en específico.

Existen estudios que relacionan marcadores de daño endotelial como lo son factor de crecimiento endotelial (VEGF), endotelina 1 (ET-1), trombomodulina (sTM) y E selectina soluble (sE-selectina) con actividad de la enfermedad y alteraciones capilaroscópicas (54). Esto propone que, a mayor actividad, mayor daño endotelial, y esto nos llevara a mayor daño orgánico y mortalidad. Shenavandeh et al. apoyan que a mayor actividad mayores cambios capilaroscópicos, aunque solo lo relacionan con alteraciones dérmicas, predominantemente vasculitis sin encontrar relación con nefropatía (55).

Existen pocos estudios que relacionan el daño orgánico con los cambios capilaroscópicos. En 2006 Dancourt et al. realizaron un estudio con 21 pacientes con LES y 21 controles sanos midiendo MEX-SLEDAI, SLICC/ACR DI y alteraciones capilaroscópicas en los cuales encontraron alteraciones capilaroscópicas inespecíficas en pacientes con LES comparado con controles, más no se relacionó al grado de actividad o daño orgánico ($p=0.1$) (56).

Fatemi et al. En 2019 publicaron un estudio que tiene como objetivo determinar los cambios capilaroscópicos en pacientes con LES y evaluar su relación con características clínicas, encontraron mayor cruzamiento y dilatación de los capilares, avascularidad moderada y poca transparencia de la piel en pacientes con LES (n= 59) comparados con controles (n=31)(57), lo cual ha sido reportado en otros estudios, el análisis de regresión mostro que el consumo de té e hidroxycloroquina son predictores para la presencia de capilares gigantes; la edad, nefropatía lúpica y el uso de esteroides son posibles predictores de capilares ramificados.

2.2. CAPILAROSCOPIA Y DAÑO ORGÁNICO

Una capilaroscopia anormal ha demostrado asociarse a daño orgánico y severidad del mismo en cohortes de SSc y se ha sugerido que predice mortalidad (58) en otras enfermedades como enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC) es un indicador de involucro orgánico (59). En el cuadro 1 se muestran los estudios más relevante que asocian las alteraciones capilaroscópicas y daño orgánico con LES.

Van Roon et al., realizaron un estudio en 759 pacientes con fenómeno de Raynaud, evaluándose las alteraciones capilaroscópicas; se clasificó al 32% como Raynaud primario y 68% como secundario, de los cuales al 24% se le realizó diagnostico definitivo. No se encontraron diferencias entre los patrones capilaroscópicos entre la SSc y LES, o con serología. Se les realizaron pruebas de función pulmonar (DLCO y CVF <70%) observándose mayores alteraciones en pacientes con un patrón de esclerosis sistémica por capilaroscopia (p=0.002). Así también, los capilares gigantes se presentaron con mayor proporción en pacientes con alteraciones pulmonares (p=0.003)(60).

En un estudio reciente realizado por Donnarumma et al., evaluaron las alteraciones capilaroscópicas como factor de riesgo para hipertensión arterial pulmonar (HAP), en el grupo de pacientes con HAP (n=21) el patrón de

esclerodermia se observó en 56.3%, comparado con los pacientes sin HAP (n=44) en los cuales la mayoría presentó capilaroscopia normal y solo el 15.9% presentó patrón de esclerodermia (p=0.002). El número de capilares dilatados (p=0.027) y zonas avasculares (p=0.010) fueron mayores en los pacientes con HAP (61).

Como parte de la evaluación de daño crónico, la afección pulmonar es parte de los ítems de evaluación del mismo, se cuenta con poca literatura que evalúe daño orgánico por medio de instrumentos. Los pocos estudios con los que se cuentan al momento han mostrado relación entre el número de capilares y la restricción pulmonar, el patrón arborescente con disminución de la difusión pulmonar y el número de capilares dilatados con capacidad pulmonar (62).

Cuadro 1. Antecedentes específicos.

Autor	Año	Descripción	Conclusiones
Groen et al(62) .	1992	48 pacientes con LES Clínicos y capilaroscopia Función respiratoria: radiografía de tórax, difusión CO, espirometría	21 función pulmonar normal, 19 con patrón restrictivo, 9 alteraciones en la difusión. El número de capilares se asoció a restricción pulmonar. El patrón arborescente con la difusión pulmonar. El número de capilares dilatados fue inversamente proporcional a la capacidad pulmonar (FEV1/CVF).
Riccieri et al (63).	2005	44 pacientes con LES Puntaje semicuantitativo capilaroscopia Daño orgánico, SLEDAI	Puntaje >1 en escala semicuantitativa se asoció a mayor puntaje SLEDAI (p=0.01), se asoció a ACL IgG y/o IgM (p=<0.04), anti SM (p=<0.04), y títulos altos de anti DNA (p=<0.001)

Chung et al(64).	2015	92 pacientes con LES de inicio juvenil y 50 controles	Se observó relación entre las anomalías capilaroscópicas con actividad de la enfermedad, disfunción ventrículo izquierdo ($p=0.03$)
Higuera et al(65).	2016	60 pacientes LES Valoración de DU, capilaroscopia y SLICC/ACR DI	No se encontró relación entre la DU con actividad, pero se relacionó puntajes más altos de SLICC/ACR y se asoció el dominio "piel". Fue más frecuente el uso de CFM en el grupo de DU. Se encontraron alteraciones en la capilaroscopia en 28% de los pacientes y se asocio a DU.
Cutolo et al(45).	2018	Revisión 40 artículos	Capilares tortuosos, morfología anormal, hemorragias, mayor puntaje en la capilaroscopia en pacientes con LES. No patrón específico Asocia actividad con cambios capilaroscópicos. No concluyente asociación entre cambios capilaroscópicos y daño orgánico.
Kurylczyn et al(58).	2009	80 pacientes LES y 33 controles. VEGF ET-1, sE-selectin, sTM	92% alteraciones pacientes con LES. 47% alteraciones severas capilaroscopia. Daño orgánico se asoció a capilaroscopia con puntaje >1 ($p=<0.001$)

		Capilaroscopia por método semicuantitativo	Correlación positiva con severidad de las alteraciones capilaroscópicas y puntaje SLEDAI.
--	--	--	--

DU: distrofia ungueal, CFM: ciclofosfamida. FEV1/CVF. Fracción espirada en el primer segundo/
capacidad vital forzada. LES: Lupus eritematoso sistémico.

CAPÍTULO 2

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sobrevida de los pacientes con LES ha aumentado considerablemente en los últimos 50 años, lo cual amplió el campo de investigación, enfocándolo a prevención tanto primaria como secundaria, diagnóstico temprano y evaluación de las complicaciones.

En estos pacientes se ha reportado daño endotelial temprano, demostrado con la medición de marcadores séricos y su relación a alteraciones microvasculares; en consecuencia, se deduce que la afección orgánica es la suma de estas lesiones que se presentan como manifestaciones clínicas posteriores, resultando en peor pronóstico.

En este contexto, se disponen de índices que miden actividad y daño, siendo estos, accesibles y de fácil aplicación, aunque solo muestran el daño cuando este es irreversible y se encuentran relacionados directamente a aumento de la mortalidad.

Una técnica relativamente nueva que evalúa la microvasculatura es la capilaroscopia periungueal, la cual permite la visualización de alteraciones morfológicas de los capilares. Esta técnica fue desarrollada en pacientes con esclerosis sistémica, en los cuales se ha propuesto como biomarcador dado que se asocia a daño orgánico y actividad, además de requerir pocos insumos, es de fácil disponibilidad y no invasiva. Sin embargo, hasta el momento no se cuentan con estudios que avalen su aplicación como parte de la evaluación complementaria, en pacientes con LES.

De lo anterior se desprende la siguiente pregunta de investigación:

¿Son diferentes los hallazgos morfológicos por capilaroscopia en pacientes con LES con y sin daño orgánico?

4. HIPÓTESIS

Existen mayores alteraciones capilaroscópicas en pacientes con LES con daño orgánico comparados con pacientes sin daño orgánico por SLICC.

5. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades autoinmunes reumatológicas afectan en general, a población joven, tienen su base fisiopatológica en inflamación y daño endotelial, como manifestación inicial, lo que ha mostrado un aumento en la mortalidad relacionada a este daño y a actividad propia de la enfermedad de base. En los últimos años, los avances en el entendimiento de estos mecanismos patológicos han permitido un mejor tratamiento con el aumento en la sobrevida de estos pacientes, enfrentándose a nuevos retos, como las comorbilidades producidas por diversos factores agregados a la propia enfermedad. Se han desarrollado recientemente técnicas no invasivas que nos permiten evaluar la microcirculación y se ha propuesto que estos métodos, pueden ser un elemento importante que se relacione a daño crónico.

La capilaroscopia es una técnica utilizada en enfermedades con gran componente microvascular como lo es en el ámbito de enfermedad autoinmune, la esclerosis sistémica, en donde ha permitido predecir afección orgánica y daño acumulado.

El momento se cuenta con poca información en pacientes con otras enfermedades reumatológicas y los pocos estudios con los que se cuentan no han logrado una clara asociación entre estas alteraciones y manifestaciones clínicas o daño.

La capilaroscopia, es una técnica sencilla de aplicación, que puede realizarse al momento de la consulta, requiere pocos instrumentos para su aplicación, no es invasiva, y esperamos pueda mejorar la evaluación de los pacientes con lupus dado en cuanto a daño que como sabemos, ensombrece el pronóstico de estos pacientes.

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Comparar los hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin daño orgánico por SLICC/ACR DI.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la morfología capilaroscópica en pacientes con LES

Determinar daño orgánico por SLICC/ACR DI en pacientes con LES

Comparar los hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin daño orgánico por SLICC/ACR DI.

7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio fue comparativo, observacional, transversal, prospectivo y homodémico

7.2 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Este estudio se realizó con pacientes de la cohorte de LES de la Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, del Hospital Manuel Ávila Camacho UMAE IMSS, Puebla, México de octubre de 2018 a junio de 2020.

Con aprobación del comité de investigación de la Facultad de Medicina de la BUAP y registrado con el numero 703 (ver anexo 5).

Cuenta con el registro del comité de investigación del IMSS con numero R-2019-2106-032 (ver anexo 6).

7.3 MARCO MUESTRAL

7.3.1. UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes que cumplieron con los criterios clasificatorios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para Lupus Eritematoso Sistémico que proporcionaron consentimiento para participación en este estudio y que acudieron regularmente a sus citas.

7.3.2. SUJETOS DE ESTUDIO

7.3.3. MUESTREO

No probabilístico.

7.3.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue a conveniencia.

7.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN CASOS

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes que proporcionen consentimiento para participar en el estudio y firmen consentimiento informado.

Pacientes que cuenten con zona periungueal con adecuada visibilidad para la realización de capilaroscopia.

Puntaje de SLICC ≥ 1

7.4.1.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN CONTROLES

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes que proporcionen consentimiento para participar en el estudio y firmen consentimiento informado.

Pacientes que cuenten con zona periungueal con adecuada visibilidad para la realización de capilaroscopia.

Puntaje de SLICC 0

7.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con hábito tabáquico activo.

Pacientes embarazadas.

Pacientes con otras enfermedades reumatológicas asociadas.

7.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes a los cuales no se les pueda realizar capilaroscopia adecuadamente por presentar poca visibilidad por las características de la piel (hiperpigmentación, edema).

Pacientes que no acudan a citas para la realización de capilaroscopia.

7.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

VARIABLE DEPENDIENTE: alteraciones capilaroscópicas

VARIABLE INDEPENDIENTE: daño crónico medido por SLICC.

Las características de las variables se muestran en el anexo 4.

7.6. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

7. 6.1 SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

Se invitó a los pacientes con LES que acudan a la consulta externa para su participación en el protocolo.

Se citaron a la consulta externa de reumatología los pacientes que aceptaron su participación en el estudio; se les explicó el consentimiento informado (ver anexo 5 y aspectos éticos en anexo 6) la cual firmaron.

Se evaluó que no contaran con criterios de exclusión.

7.6.2 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó prueba piloto para evaluar la consistencia intraobservador en 10 pacientes lúpicas que no se incluyeron como casos o controles de nuestro estudio, que tuvieron las siguientes características: que no se hubiesen realizado manicure en el mes previo a la realización del estudio, o aplicación de esmalte en uñas, no tuvieron antecedente de alteraciones ungüeeales. Se explicó la técnica y solicitamos que se firmará consentimiento informado. Se citaron en 2 ocasiones con una diferencia de diez días entre cada evaluación.

Se evaluó la temperatura del lugar de realización de la capilaroscopia mediante un termómetro ambiental, manteniendo un temperatura mayor de 20 °C.

La capilaroscopia fue realizada por el investigador que cuenta con la capacitación para la realización de la capilaroscopia (nivel básico e intermedio) avalado por el Colegio Mexicano de Reumatología y La Liga Panamericana de Reumatología, el procedimiento se llevo a cabo de la siguiente manera: nos colocamos frente al paciente, la mano del paciente sobre una superficie plana, se colocó una gota de aceite mineral en cada uno de los dedos, para evitar la refringencia de la piel, se colocó el microscopio USB en la unión de la uña con la piel para la visualización de los vasos periungueales, se inició por la mano

dominante, se excluyó dedo pulgar dado la poca visibilidad por morfología normal. Posteriormente se realizará mismo procedimiento en mano no dominante. Se limpian restos de aceite mineral. Se tomaron fotografías de las lesiones más representativas con el mismo programa del microscopio. Se identificaron cada una de las fotografías con un número secuencial y se guardaron en la computadora del alumno de maestría.

Con los datos obtenidos por interrogatorio directo y expediente clínico se llenó la hoja de recolección de datos (ver anexo 7).

Se realizó cuestionario de daño orgánico SLICC/ACR DI corroborando datos del expediente electrónico para realizar la conformación de grupos.

7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para estadística descriptiva se utilizarán variables cualitativas y cuantitativas con cálculo de promedio y desviación estándar cuando sean de distribución normal. En caso de distribución no normal se expresarán en mediana y rangos intercuartílicos.

Se realizarán pruebas de normalidad en las dos variables de estudio. Para la comparación de los grupos evaluados se cuenta X^2 cuadrada con un valor de $p < 0.05$.

Se evaluará concordancia intraobservador utilizando kappa.

Se realizarán todas las estimaciones estadísticas en el programa SPSS para Windows en su versión 25 (IBM).

8. RESULTADOS

Para este estudio, se aplicó una prueba piloto para evaluar concordancia intraobservador. Se realizó a 10 pacientes que no fueron incluidos en el estudio, más contaban con los con la enfermedad de base para la realización de capilaroscopia.

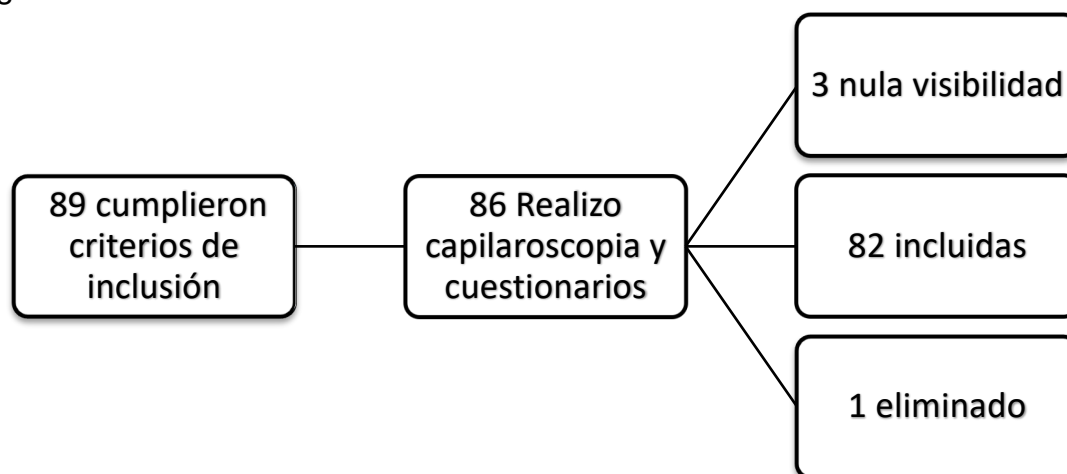
Cuadro 2. Evaluación de concordancia intraobservador.

Variable	Kappa
Capilares dilatados	0.73
Avascularidad	1
Desorganización	1
Entretrecruzamientos	0.8
Visibilidad de plexo subpapilar	0.73
Neovasos	0.73
Hemorragias	1

En el cuadro 2 podemos observar el índice kappa, encontrándose según Landis y Koch con un grado de acuerdo muy bueno.

Se invitaron a pacientes que cumplieron criterios de inclusión, se eliminaron pacientes por nula visibilidad en región periungueal como se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Pacientes incluidos al estudio.



Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una edad media de 47.6 ± 13.3 años. En el cuadro 3 se muestran las características generales de los pacientes con LES. Solo un varón ha cumplido con los criterios de inclusión.

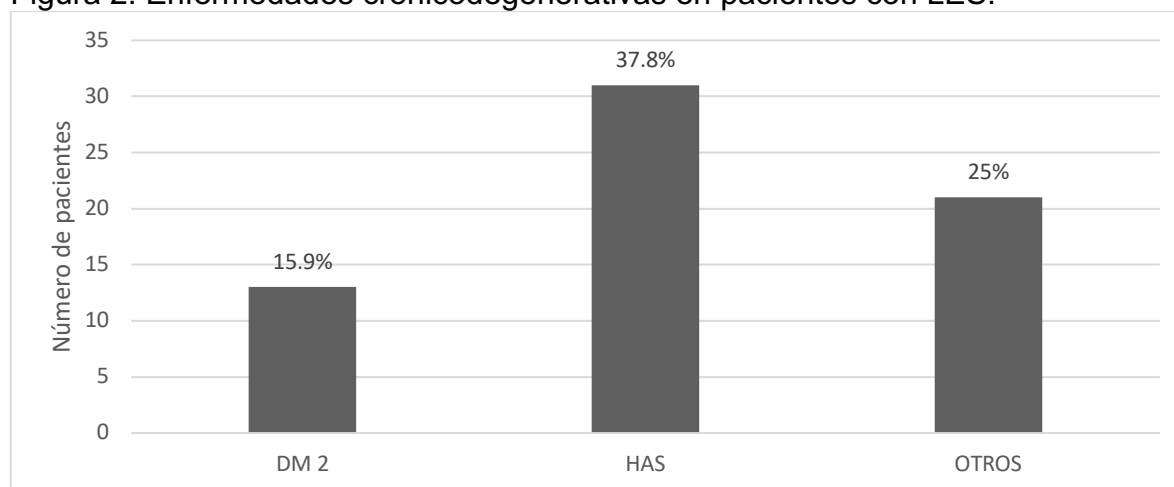
Cuadro 3. Características sociodemográficas de pacientes con LES (n=82).

Edad (años)	$47.86 \pm 13.3^*$
Género (Femenino)	97%
Tiempo de diagnóstico de LES (años)	15 (12-22) <i>f</i>
Dosis de prednisona actual (mg)	5 (2.5-7.5)
Dosis de prednisona acumulada (gr)	1.1 (0.8-1.8)
SLEDAI	0.61 ± 1.76
SLICC	0.4 ± 0.8

LES: lupus eritematoso sistémico. *f*: mediana y rango intercuartil, *Media y DE: desviación estándar.

El 52.4% de los pacientes incluidos, tuvieron comorbilidades, predominantemente crónico degenerativas, como se muestra en la figura 2, de este porcentaje, HAS fue la más frecuente seguida de DM2, el 14.6% tuvieron hipotiroidismo y el 3.65% osteoporosis, todos ellos en tratamiento y con adecuado control.

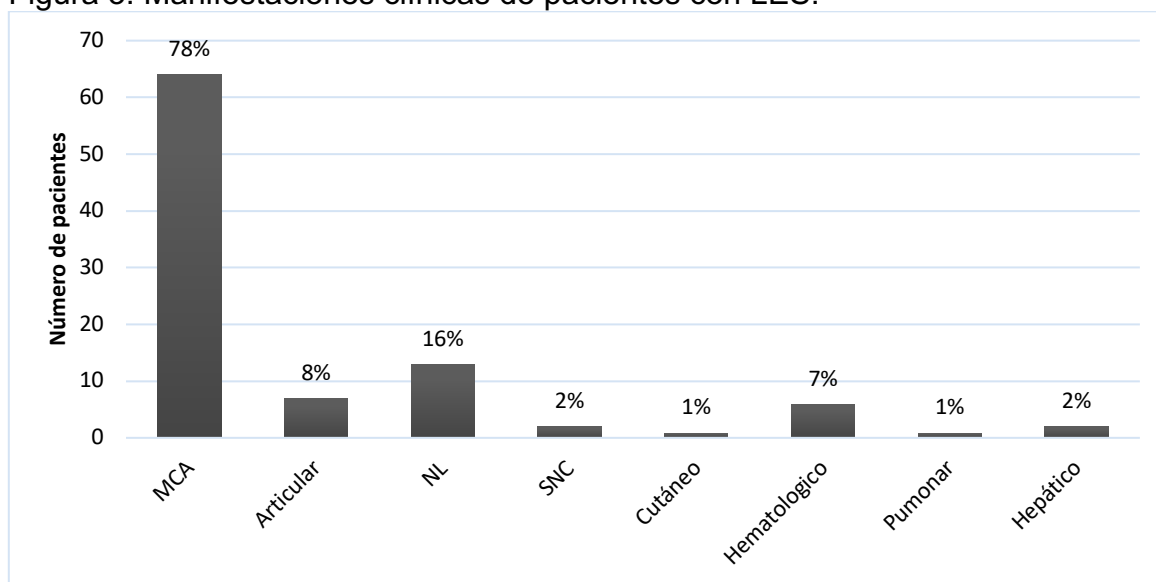
Figura 2. Enfermedades crónico degenerativas en pacientes con LES.



DM: Diabetes Mellitus tipo 2. HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

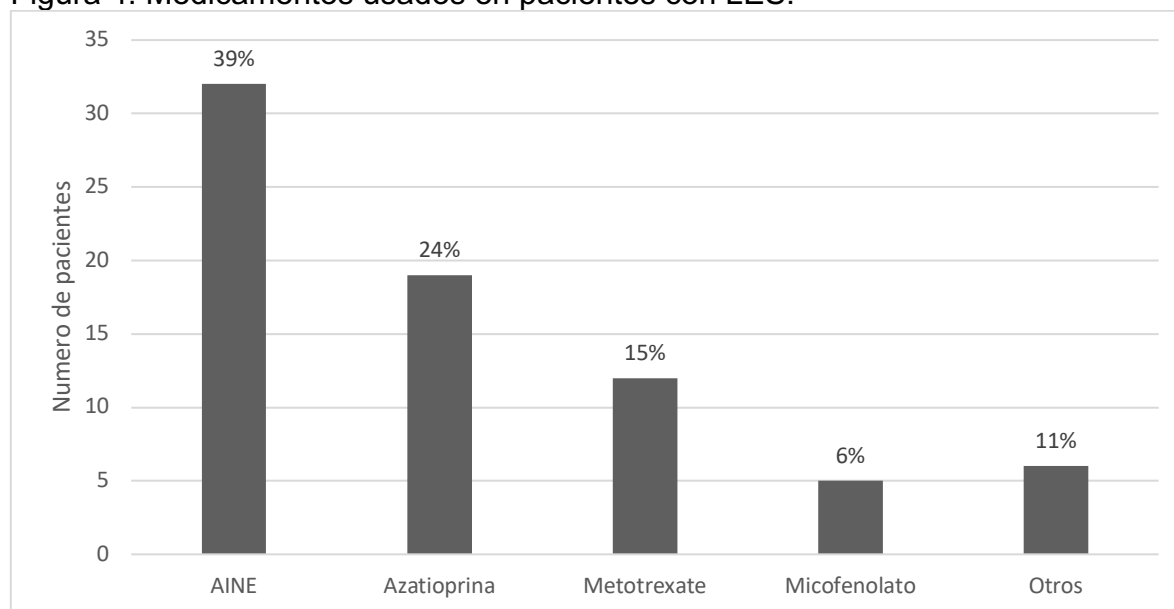
Las manifestaciones más comunes fueron las mucocutaneoarticulares con 64 pacientes (78%), solo 7 pacientes tuvieron manifestaciones puramente articulares o solo 1 paciente puramente cutáneas, el resto de las manifestaciones clínicas se describe en la figura 3. El 81.7% de los pacientes tomaba esteroides con una dosis media de 6.2 ± 6.02 mg/día, la dosis más frecuente fue de 5 mg/día (37%), el 73.4% de los pacientes se encontraban con dosis baja (< 7.5 mg/día), solo 1 paciente recibía dosis altas (≥ 30 mg/día), la dosis acumulada de esteroide fue de 2.5 ± 4.8 gr; en la figura 4 se muestran los medicamentos usados en los pacientes con LES. El 57.3% de los pacientes se encontraba en tratamiento con antimaláricos a una dosis fija de 150 mg/día, el 53.1 % tomaba inmunosupresor (no incluidos esteroides). Al momento solo 6 pacientes tuvieron puntaje > 2 en el MEX-SLEDAI, con una media de 0.61 ± 1.76 . El 31.7% de los pacientes presento SLICC ≥ 1 , la mediana del puntaje fue de 0.4 ± 0.8 , siendo la DM 2, la manifestación más frecuente, seguido de catarata.

Figura 3. Manifestaciones clínicas de pacientes con LES.



MCA: mucocutáneo articular. NL nefropatía lúpica. SNC: sistema nervioso central.

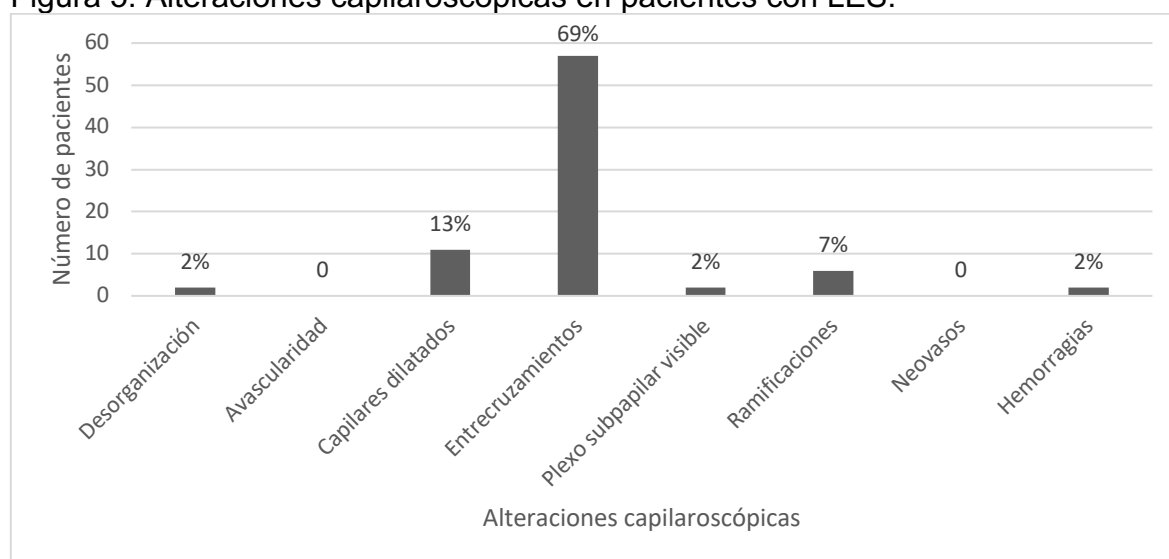
Figura 4. Medicamentos usados en pacientes con LES.



AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

Se realizó la evaluación de la microvasculatura por capilaroscopia de 82 pacientes, encontrándose anomalías en el 63% de los pacientes, siendo la más frecuente los entrecruzamientos, ver figura 5. Se encontraron algunas dificultades técnicas para la realización de la capilaroscopia, en 4 pacientes se presentaron nódulos de Heberden y 2 pacientes presentaron hiperpigmentación de la piel asociados a labores diarias.

Figura 5. Alteraciones capilaroscópicas en pacientes con LES.



La población se dividió en dos grupos, el primer grupo quedo conformado por 26 pacientes con daño orgánico (31.7%) los cuales se tomaron como casos y 56 pacientes sin daño orgánico (68.3%) como controles. Lo cual permitió realizar la comparación entre grupos, en el cuadro 4 se muestran las características clínicas de cada grupo incluyendo manifestaciones clínicas y tratamiento actual. En el grupo de casos el 69% de pacientes con alguna alteración capilaroscópica; en el grupo control 80% de ellos presentó daño orgánico no encontrándose diferencias significativas ($p=0.29$). En el cuadro 5 se muestra la comparación entre grupos de las alteraciones capilaroscópicas, Ningún paciente presento avascularidad o neovasos.

Cuadro 4. Comparación de variables clínicas de pacientes con y sin daño orgánico

Variable	Controles (n=56)	Casos (n=26)	p
Edad (años)	44.9 $\pm$ 13.3*	53.3 $\pm$ 11.7	0.007
Tiempo de diagnóstico (años)	15 (12-23) <i>f</i>	15 (10.7-19.2)	0.697
Dosis acumulada prednison (mg)	5 (2.5-7.5)	5 (2.5-7.5)	0.230
Dosis actual prednisona (gr)	1.0 (0.7-1.8)	1.3 (0.9-2.5)	0.557
SLEDAI	0.75 (2-8)	0.31 (6)	0.720
DM 2 (n) (%)	2 (3.6%)	11 (42.3)	<0.001
HAS (n) (%)	18 (32.1)	13 (50)	0.121
MANIFESTACIONES CLÍNICAS			
MCA (n) (%)	43 (76.8)	21 (80.8)	0.685
Articular (n) (%)	4 (7.1)	3 (11.5)	0.719
Nefropatía lúpica (n) (%)	9 (10.9)	4 (4.8)	0.425
SNC (n) (%)	2 (3.6)	0 (0)	0.329
Cutáneo (n) (%)	1 (1.8)	0(0)	0.493
Hematológico (n) (%)	5 (8.9)	0(0)	0.104
Pulmonar (n) (%)	1 (1.8)	0(0)	0.493
Hepático (n) (%)	2 (3.6)	0 (0)	0.329
TRATAMIENTO			
Inmunosupresor (n) (%)	30 (54.5)	13 (50)	0.734
Antimalárico (n) (%)	34 (61.8)	13 (50)	0.475
AINE (n) (%)	23 (41.8)	9 (34.6)	0.652
Azatioprina (n) (%)	13 (23.6)	7 (26.9)	0.761
Metotrexate(n) (%)	8 (14.5)	4 (15.4)	0.787
Micofenolato de mofetilo (n) (%)	4 (7.4)	1 (3.8)	0.660
Leflunomida (n) (%)	4 (7.3)	2 (7.7)	0.789

DM 2: Diabetes mellitus tipo 2, HAS: Hipertensión arterial sistémica, MCA: Mucocutaneoarticular, SNC: Sistema Nervioso Central, *: media y desviación estándar; *f*: mediana y rango intercuartil.

Cuadro 5. Comparación de alteraciones capilaroscópicas en pacientes con y sin daño orgánico

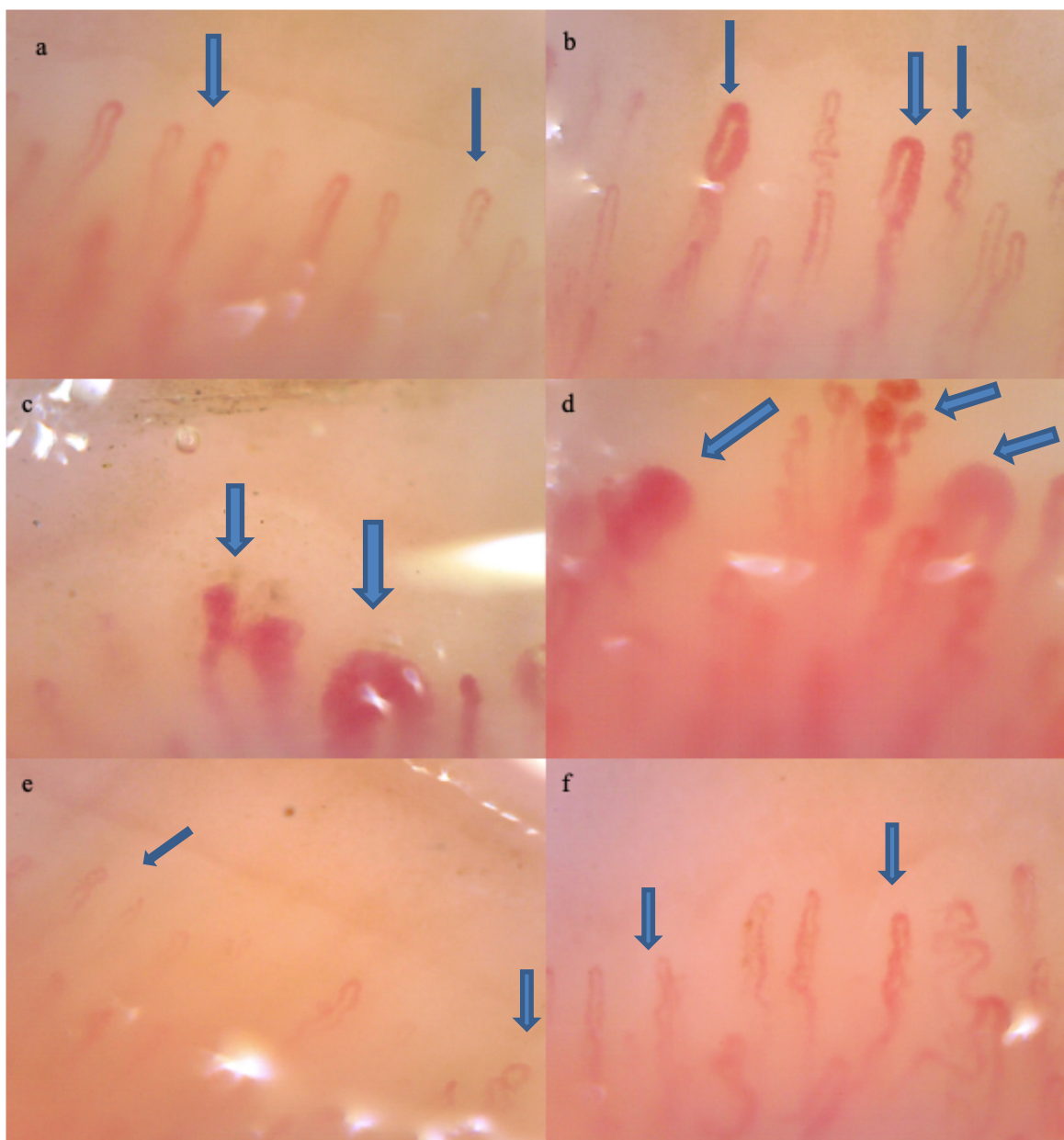
Variable	Sin daño orgánico (n=56)	Con daño orgánico (n=26)	p
Desorganización (n) (%)	1 (1.8)	1 (3.8)	0.574
Avascularidad (n) (%)	0	0	0
Capilares dilatados (n) (%)	6 (10.7)	5 (19.2)	0.292
Entrecruzamientos(n) (%)	37 (66.1)	20 (76.9)	0.321
Visibilidad del plexo subpapilar (n) (%)	0	2 (7.7)	0.036
Vasos ramificados(n) (%)	1 (1.8)	5 (19.2)	0.005
Hemorragias (n) (%)	2 (3.6)	0	0.329

En las figuras 6 y 7 se muestran imágenes representativas de alteraciones capilaroscópicas incluidos en este estudio.

Figura 6. Imagen de capilaroscopia normal en paciente con LES.



Figura 7. Imágenes de capilaroscopia anormales de pacientes con LES.



Las flechas muestran las alteraciones. a) Se muestran entrecruzamientos, b) dilatación de asas, y se observan entrecruzamiento en el resto de los capilares c) dilatación de capilares d) dilatación de capilares y ramificación de vasos, e) y f) entrecruzamientos.

9. DISCUSIÓN.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica, sistémica, autoinmune con diferentes manifestaciones clínicas, que se presenta habitualmente en mujeres en edad reproductiva. La capilaroscopia es una técnica para la evaluación morfológica de la microvasculatura, que ha sido estudiada en diversas patologías en las cuales se ve afectada la microcirculación; inicialmente fue descrita para el estudio de esclerosis sistémica donde se ha demostrado su relación con el diagnóstico y pronóstico (37). Esta técnica se ha aplicado a otras enfermedades autoinmunes, con diferentes resultados (67), aunque se ha demostrado que los cambios capilaroscópicos se han asociado a involucro orgánico y actividad (33). El LES al ser una enfermedad con involucro endotelial, con alteraciones microvasculares, se han demostrado algunos factores que pueden influir en las alteraciones capilaroscópicas en esta enfermedad (55),(63), no se han podido reproducir en todos los estudios. En este estudio se evalúan las alteraciones capilaroscópicas en pacientes con LES comparando a los pacientes con daño orgánico y aquellos sin daño orgánico medido por SLICC. En la descripción de nuestra población encontramos que los pacientes tenían una edad promedio de 47.86 ± 13.3 , aunque es similar a algunos estudios realizados (52) difiere con la mayoría en el tiempo de evolución de la enfermedad, la cual en nuestro estudio es mayor comparado a otros (66), así como actividad (63), solo uno de los estudios miden esta variable por medio de MEX-SLEDAI (56), comparado con el nuestro donde se presentó una actividad baja.

Las alteraciones capilaroscópicas se han reportado en diversos estudios y varían desde un 28 a un 92% (61),(66),(55) en nuestro estudio encontramos que las anomalías capilaroscópicas se presentaron en el 63%, no necesariamente escalas para la medición de la severidad dichas alteraciones. A pesar que se ha descrito varios patrones capilaroscópicos característicos de LES no se ha llegado a un consenso en el mismo, y en nuestro estudio no encontramos alteraciones que cumplan con los requisitos de dichos patrones (45), se han reportado también patrones clásicos de esclerodermia hasta en el 8% de los pacientes (55)(66), no

encontrándose dichos patrones en nuestro estudio, lo cual puede deberse que nuestros pacientes no presentaron fenómeno de Raynaud comparado con otros estudios en los cuales se presentó hasta en la mitad de la población estudiada (53),(66).

No se encontramos asociación entre actividad de la enfermedad con la presencia de alteraciones capilaroscópicas ($p= 0.4$), tampoco con daño orgánico ($p= 0.2$), lo cual puede deberse a que en los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una menor actividad y menor daño orgánico.

En los pacientes con LES se han reportado diversas alteraciones como disminución de número de capilares (56), capilares dilatados y hemorragias, asociadas a actividad en general (63) y renal (55) no encontrándose asociación en nuestro estudio ($p=0.09$ y $p= 0.08$ respectivamente). En cambio, nuestros pacientes presentaron con mayor frecuencia vasos ramificados y neovasos, no encontrándose asociación a alguna variable como actividad o tratamiento, a diferencia de estudios como el de Fatemi y colaboradores (57) quienes asocian la presencia de capilares gigantes y vasos ramificados al tratamiento farmacológico, encontramos correlación entre la afección mucocutánea articular y la presencia de alteraciones capilaroscópicas, similar a lo reportado por Shenavandeh y colaboradores (55) quienes reportan en la mitad de la población vasculitis periungueal, en nuestro estudio solo encontramos una paciente con vasculitis en manos, sin encontrar alteraciones capilaroscópicas mayores, no se encontró correlación con variables como actividad, tratamiento u otras manifestaciones clínicas.

Diversos estudios describen dificultades en la visualización de la región periungueal, más frecuentemente debido a hiperpigmentación, Dancour y colaboradores (56) reportan hiperpigmentación en 30%, en nuestro estudio se encontró solo en el 5% a pesar que la mayoría utilizaba sustancias de limpieza sin protección. En 6% de los pacientes la visibilidad fue difícil y en 2.4% se encontró edema.

10. CONCLUSIONES

Las alteraciones capilaroscópicas en pacientes con LES son frecuentes.

Los entrecruzamientos son los cambios capilaroscópicos mayormente encontrados.

La presencia de daño orgánico no se relaciona con las alteraciones capilaroscópicas en general.

La ramificación de los vasos así como visibilidad del plexo subpapilar se relaciona con daño orgánico.

CAPITULO 3.

11. SESGOS Y LIMITACIONES

No se pudo completar la muestra calculada debido a la suspensión de la consulta externa por contingencia.

El tipo de instrumento para la realización de la capilaroscopia no permite la medición de las asas capilares.

El estudio es transversal ya que no nos permite realizar asociaciones de causalidad

12. FORTALEZAS

El tamaño de la muestra es mayor a comparación a otros estudios.

El instrumento para la realización de la capilaroscopia es un instrumento validado.

El investigador que realizó la capilaroscopia cuenta con entrenamiento y esta avalado por el Colegio Mexicano de Reumatología, el consejo Mexicano de Reumatología y por el Liga Panamericana de Reumatología.

13. PERSPECTIVAS

El paciente con lupus tiene como característica ser un paciente joven, por lo cual el daño que se presenta en el transcurso de tiempo será mayor, lo que produce que la morbimortalidad en estos pacientes aumente, por lo cual encontrar predictores de mal pronóstico y daño diferentes a los habituales, nos permitirá mejorar la calidad de vida en estos pacientes, además de disminuir las tasas de mortalidad.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Morel L. Immunometabolism in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017;13(5):280–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.43>
2. Lo MS, Tsokos GC. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):222–8.
3. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(11):1945–61.
4. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Review: Male systemic lupus erythematosus: A review of sex disparities in this disease. *Lupus*. 2010;19(2):119–29.
5. Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus. Clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2000;26(2):229–56, v–vi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768211>
6. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, Van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2(June):1–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
7. James JA. Clinical perspectives on lupus genetics: advances and opportunities. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2014 Aug;40(3):413–32, vii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034154>
8. Crow MK, Olferiev M, Kirou KA. Targeting of type i interferon in systemic autoimmune diseases. *Transl Res* [Internet]. 2015;165(2):296–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2014.10.005>
9. Sanjadi M, Rezvanie Sichanie Z, Totonchi H, Karami J, Rezaei R, Aslani S. Atherosclerosis and autoimmunity: a growing relationship. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(5):908–21.
10. Yu T, Enioutina EY, Brunner HI, Vinks AA, Sherwin M, City SL, et al. HHS Public Access. 2017;56(2):107–25.
11. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2017;13(3):206–18. Available from: <http://www.eurekaselect.com/153693/article>
12. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rotherfield NF, Schaller JG, Talal N WR. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;Nov(25(11)):1271–7.
13. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1997 Sep;40(9):1725–1725. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780400928>
14. 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 [Internet]. 2012 Aug;64(8):2677–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553077>
15. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019 Sep 6;71(9):1400–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.40930>
 16. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care Res*. 2013;65(11):1775–85.
 17. Yu T, Enioutina EY, Brunner HI, Vinks AA, Sherwin CM. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biologic Therapeutics for Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2017 Feb 6;56(2):107–25. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-016-0426-z>
 18. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168–72.
 19. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 Jun;78(6):736–45. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
 20. Kumar K, Chambers S, Gordon C. Challenges of ethnicity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2009;23(4):549–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2009.04.005>
 21. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550–7.
 22. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2013 Sep;62(3):255–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792700>
 23. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Nov 16;141(10):764–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545676>
 24. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical Composite Measures of Disease Activity and Damage Used to Evaluate Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *Reumatol Clínica (English Ed)* [Internet]. 2014;10(5):309–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173574314001245>
 25. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1992 Jun;35(6):630–40.

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1599520>
26. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, Cipriano E, Alessandri C, Spinelli FR, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015;14(7):601–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.02.008>
 27. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* [Internet]. 1992 Oct;19(10):1551—1558. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1464867>
 28. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363–9.
 29. 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. 2015;1–10. Available from: <http://hinarilogin.research4life.org/uniquesigilup.sagepub.com/uniquesig0/content/24/6/536.full.pdf>
 30. 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.
 31. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1996;35(3):248–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8620300>
 32. Mendoza-Pinto C, Méndez-Martínez S, Soto-Santillán P, Galindo Herrera J, Pérez-Contreras I, Macías-Díaz S, et al. Socioeconomic status and organ damage in Mexican systemic lupus erythematosus women. *Lupus*. 2015;24(11):1227–32.
 33. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska. Capillaroscopy - A role in modern rheumatology. *Reumatologia*. 2016;54(2):67–72.
 34. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3902–12.
 35. Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M, Airò P, Ananieva LP, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res* [Internet]. 2013;89(June):122–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2013.06.003>
 36. 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* [Internet]. 2011;10(7):416–25. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.01.004>
37. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2010;6(10):578–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.104>
 38. Nagy Z, Czirják L. Nailfold digital capillaroscopy in 477 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *Jeadv*. 2004;18:62–8.
 39. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EFJ, 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.
 40. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res* [Internet]. 2010;80(3):534–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2010.07.005>
 41. Redisch W, Messina EJ, Hughes G, McEwen C. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1970;29(3):244–53.
 42. Facina ADS, Pucinelli MLC, Vasconcellos MRA, Ferraz LB, De Almeida FA. Achados capilaroscópicos no lúpus eritematoso. *An Bras Dermatol*. 2006;81(6):527–32.
 43. Maricq HR, Carwile LeRoy E. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by “wide-field” microscopy. *Arthritis Rheum*. 1973;16(5):619–28.
 44. 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 (United Kingdom)*. 2016;55(5):883–90.
 45. 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* [Internet]. 2018;17(4):344–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.025>
 46. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(6):1093–108.
 47. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. 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*. 2006;45(SUPPL. 4):43–6.
 48. Boulon C, Devos S, Mangin M, Chevoir JD Le, Senet P, Lazareth I, et al. Reproducibility of capillaroscopic classifications of systemic sclerosis: Results from the SCLEROCAP study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(10):1713–20.
 49. 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.
 50. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology*. 2007;46(10):1566–

- 9.
51. Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Piette Y, Deschepper E, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns, predict future severe organ involvement? A pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1636–9.
52. 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. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(3):1011–6.
53. 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.
54. 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):175–80.
55. 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.
56. Dancour MAA, Vaz JLP, Bottino DA, Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2006;26(7):633–7.
57. Fatemi A, Erlandsson B, Emrani Z, Etehadtavakol M, Smiley A, Karbalaie A. Nailfold microvascular changes in patients with systemic lupus erythematosus and their associative factors. *Microvasc Res* [Internet]. 2019;103910. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.103910>
58. Arana-Ruiz JC, Silveira LH, Castillo-Martínez D, Amezcua-Guerra LM. Assessment of nailfold capillaries with a handheld dermatoscope may discriminate the extent of organ involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):479–82.
59. Wu PC, Huang MN, Kuo YM, Hsieh SC, Yu CL. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2013;112(8):482–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.02.029>
60. 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*. 2018;jrheum.180615.
61. 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*. 2019;59(1):1–10.
62. Groen H, ter Borg EJ, Postma DS, Wouda AA, van der Mark TW, Kallenberg CGM. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns. *Am J Med*. 1992;93(6):619–27.
63. 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.
64. Chung HT, Huang YL, Yeh KW, Huang JL. Subclinical deterioration of left ventricular function in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(3):263–72.
 65. Higuera V, Amezcua-Guerra LM, Montoya H, Massó F, Patlán M, Paez A, et al. Association of nail dystrophy with accrued damage and capillaroscopic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(1):13–8.
 66. 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* [Internet]. 2005;11(6):295–8. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00124743-200512000-00001>
 67. Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int*. 2015;2015(January 1990).

ANEXOS

Anexo 1. Criterios clasificatorios de 1982 para LES modificados 1997.

VARIABLE	DEFINICIÓN
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando los pliegues naso labiales.
Rash discoide	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a luz solar, por historia u observado por el médico
Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico
Artritis	Artritis en dos o más articulaciones periféricas, con inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación.
Serositis	Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural. Pericarditis: documentada por ECG, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pericárdico.
Nefropatía	Proteinuria persistente superior a 0.5 g/día o >3+ si no sea cuantificado. Cilindruria: cilindros hemáticos o hemoglobina, cilindros granulados, tubulares o mixtos.
Alteración neurológica	Convulsiones o psicosis, en ausencia de trastornos metabólicos, electrolíticos o de forma que las puedan producir.
Alteración hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia <de 4000/mm ³ en >2 ocasiones o linfopenia <de 1500/mm ³ en >2 ocasiones o trombopenia <de 100000/mm ³ no secundaria a fármacos.
Alteración inmunológica	Anti DNA positivo o Anti Sm positivo o anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en 1) anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (+) a títulos medios o altos; 2) anticoagulante lúpico (+) o serología luética falsamente (+) durante al menos seis meses
Anticuerpos antinucleares positivos	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos.

Tomado de Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum [Internet]. 1997 Sep;40(9):1725–1725.

Anexo 2. Índice de actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (MEX SLEDAI)

PUNTAJE	DESCRIPCION	DEFINICIÓN
8	ALTERACIONES NEUROLÓGICAS	Convulsiones: inicio reciente. Excluir metabólicas, infecciosas o farmacológicas. Psicosis: incapacidad para realizar una actividad normal por alteraciones graves de la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones marcadamente dispersas, deficiencia del contenido del pensamiento, pensamiento ilógico, conducta grotesca, desorganizada. Excluir fármacos, EVC, aterosclerosis. afección de la función mental con alteración de la orientación, memoria u otras funciones intelectuales, de inicio rápido y datos clínicos fluctuantes. Evento vascular cerebral: nuevo, excluir aterosclerosis Mononeuritis: déficit sensorial o motor de reciente inicio. En nervios periféricos Mielitis: De reciente inicio con paraplejia, desordenes en el control vesical o anal, excluyendo otras causas.
3	MIOSITIS	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestiva o miositis comprobada.
2	ARTRITIS	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
6	ALTERACIONES RENALES	Cilindros hemáticos o granulosos. >5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas. >0.5 g/L. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h. Aumento de creatinina (> 5 mg/dl)
4	VASCULITIS	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme vasculitis.
3	ALTERACIONES HEMATOLOGICAS	< 100 000 plaquetas/mm ³ Hemolisis con Hb <12 gr/dl y reticulocitos > 3%
2	ALTERACIONES MUCOCUTÁNEAS	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestiva o miositis comprobada. Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios. Úlceras orales: De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales. Rash Malar: Eritema malar nuevo o recurrencia Alopecia: parches anormales de pérdida difusa del abello o caída fácil
2	SEROSITIS	Pleuritis: dolor pleurítico o derrame o engrosamiento pleural. Pericarditis: dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica. Peritonitis: Dolor abdominal difuso con rebote (excluir causas intrabdominales)
1	FIEBRE FATIGA	>38oC. Excluir infección Ftga no explicada
1	ALTERACIONES HEMATOLOGICAS	< 4 000 /mm ³ excluir medicamentos Linfocitos < 1200/ mm excluir medicamentos

Tomado de Guzman et. al Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol. 1992 Oct;19(10):1551-8.

Anexo 3. Puntaje de daño crónico en LES. SLICC

Ítem	Puntaje	
OCULAR (ambos ojos por evaluación clínica)		
Catarata	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica	1	
NEUROPSIQUIATRICO		
Afección cognitiva (déficit de memoria, dificultad de cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de la adaptación) o psicosis mayor	1	
Convulsiones que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
Evento vascular cerebral (score 2 si >1)	1	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica)	1	
Mielitis transversa	1	
RENAL		
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3.5gr/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	1	
PULMONAR		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (radiológico)	1	
Fibrosis pleural (radiológico)	1	
Infarto pulmonar (radiológico)	1	
Resección por causa distinta a neoplasia	1	
CARDIOVASCULAR		
Angina o bypass coronarios	1	
Infarto de miocardio	1 (2)	
Miocardopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	
TOTAL		

Tomado de the Development and inicial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/ American College of rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 1996.

Anexo 5. Dictamen de Comité de Investigación BUAP



BUAP

Oficio No SIEP / C.I. / 112 / 2019

Asunto: Constancia de Registro

D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO.
D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO.
M.C. CARLOS OMAR MUÑOZ GUARNEROS.
PAMELA MUNGUIA REALPOZO.

PRESENTES:

El Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **C O N S T A R** que el Proyecto de Investigación ha sido aprobado por el comité tutorial y presentado en autoría Colectiva por:

- PAMELA MUNGUIA REALPOZO.
- D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO.
- D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO
- M.C. CARLOS OMAR MUÑOZ GUARNEROS

Titulado:

"HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
CON Y SIN DAÑO ORGÁNICO."

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 13 de marzo de 2019.

Número de Libro: 2

Número de Hoja: 95

Número de Registro: 703

Vigencia: Inicio 13 de marzo Termina 04 de diciembre de 2020

ATENTAMENTE

"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"

H. PUEBLA DE Z., A 13 DE MARZO DE 2019.

M.C. JOSÉ LUIS GANDARA RAMIREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c.p. archivo
c.c.p. minutarlo
DC ETR*seal



Facultad
de Medicina

13 Sur 2702, Col. Volcanes,
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00
Ext. 6047 y 6048

Anexo 6. Dictamen de Comité Local de Investigación en Salud.

10/10/2019

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2106**.
H GRAL ZONA NUM 5

Registro COFEPRIS **16 CI 21 114 025**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 003 2017082**

FECHA Jueves, 10 de octubre de 2019

Dr. Mario García Carrasco

P R E S E N T E

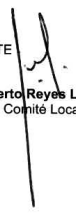
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON Y SIN DAÑO ORGÁNICO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-2106-032

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Julio Roberto Reyes Leyva
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2106

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Anexo 5. Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ADULTOS

Nombre del estudio:	<u>HALLAZGOS CAPILAROSCOPICOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON Y DAÑO ORGANICO</u>
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla a ____ de ____ del 20____.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Usted es un paciente adulto con Lupus Eritematoso Sistémico y por lo cual lo invitamos a participar de forma voluntaria en este estudio. La enfermedad que usted tiene es una enfermedad en la cual sus defensas desconocen ciertas partes de su propio cuerpo y lo atacan, presentando diferentes lesiones, se sabe que con el pasar del tiempo se pueden presentar complicaciones, algunas de ellas inician como lesión en los vasos sanguíneos (que llevan sangre a diferentes partes del cuerpo). Algunas alteraciones se pueden observar por medio de una técnica llamada capilaroscopia, la cual consiste en que con un microscopio conectado a la computadora donde se ven los vasos sanguíneos que se encuentran alrededor de la uña de las manos. Objetivo: valorar la relación que existe entre las alteraciones en los vasos periungueales y el daño que pudo haber ocasionado el lupus en su cuerpo.
Procedimientos:	Se solicitará la que usted participe en nuestro estudio, explicándole el protocolo, los procedimientos a realizar. En caso de que usted acepte se pedirá que lea (o se le leerá a usted) este consentimiento. Para realizar el estudio, se le pedirá a Usted que se ponga frente a una mesa o escritorio frente a la persona que realizará el estudio (Dra Pamela Munguía), colocará sus manos sobre la mesa, y se colocará una gota de aceite (mineral o mejor conocido como aceite de bebé), en cada uno de los dedos en la unión de la uña con el dedo, (solo se evaluarán del 2do al 5to dedo de cada mano), y con un microscopio conectado a una computadora, se valorará la zona de la "cutícula". Al finalizar el procedimiento, se limpiarán los restos, de aceite de cada uno de sus dedos, posterior a esto se le harán unas preguntas para evaluar datos generales y datos de la enfermedad.
Posibles riesgos y molestias:	Capilaroscopia (la técnica con la que se ven los vasos de alrededor de la uña): Puede presentar sensación de frío o sensación pegajosa por la aplicación del aceite mineral así como presión en la región en la cual se coloca la orilla del microscopio
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Los datos que obtengamos de este estudio pueden proporcionarnos información que relacione las imágenes que se tomaron de sus vasos sanguíneos con las manifestaciones que ha tenido de la enfermedad durante toda la evolución, en un futuro puede permitir que los pacientes con mas alteraciones en los vasos alrededor de la

	uña (aun que no tengan manifestaciones al momento) sean vigilados más frecuentemente por que podría anticipar que la enfermedad es más grave o agresiva.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los cambios que presentan los vasos en sus dedos será informado de manera inmediata, y se contestará cualquier duda relacionada a sus resultados, si requiere de algún manejo especial, este será otorgado por la propia institución.
Participación o retiro:	Entiendo que mi participación en este protocolo de investigación es de manera voluntaria y conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin dar explicaciones y sin que esto afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	Durante el estudio y posterior a él se mantendrá la privacidad y confidencialidad de los datos obtenidos según la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como lo dispuesto en la última revisión de la declaración de Helsinki.
En caso de colección de material biológico:	☐ No autorizo que se me tomen muestras ☐ Sí autorizo que se me tomen muestras
Beneficios al término del estudio:	Obtenidos los resultados se podrán poner en marcha programas de prevención los cuales pueden disminuir el riesgo de presentar eventos cardiovasculares.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	Dr. Mario García Carrasco Matrícula 3349497 Adscritos a CIBIOR Teléfono: 22 23 23 34 98 Correo: mgc30591@yahoo.com
Colaboradores:	Dra. Claudia Mendoza Pinto Matrícula:99360345 Adscritos a CIBIOR 22 28112153 Correo: cmp_26@yahoo.com.mx Dra. Pamela Munguía Realpozo Matrícula: 97222360 Adscritos a CIBIOR Teléfono: 5535785215 Correo: pamela.munguia@yahoo.com.mx
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. CDMX. CP 06720. Teléfono 01 (55) 56 2769 00 Extensión 2123, Correo electrónico: comision-etica@imss.gob.mx.	
Nombre y firma del sujeto de estudio	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____	_____
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
_____	_____
En este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.	

Anexo 6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se basa en los principios básicos de la declaración de Helsinki, en cuanto a los requisitos científicos y protocolos de investigación para la investigación en seres humanos, la privacidad y confidencialidad de los datos de las personas participantes, así como la participación de personas capaces de dar su consentimiento informado y que acepten de manera voluntaria participar en la investigación médica.

Este protocolo respeta la Ley General de Salud en sus artículos 96 y 100 los cuales mencionan: título quinto “Investigación para la Salud”, capítulo único, establecen los lineamientos y principios a los cuales debe someterse la investigación en materia de salud que involucre seres humanos o muestras biológicas derivadas de estos, de este título deriva el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el cual establece que la investigación en materia de salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud, para incrementar su productividad y para efectuar actividades de formación y desarrollo de personal para la salud.

El artículo 100 de la Ley General de Salud establece que la investigación en seres humanos deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifiquen la investigación médica; que sea el único método por el cual se pueda obtener este conocimiento; que se asegure que el sujeto de experimentación no se expone a riesgos ni daños innecesarios; se cuente con el consentimiento informado por escrito del sujeto de investigación o de su representante legal y se realice únicamente por profesionales de la salud en instituciones médicas autorizadas y vigiladas por las autoridades sanitarias correspondientes. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad, protección de sus derechos y bienestar sobre cualquier otro interés de la ciencia y la sociedad.

En base a la ley general de salud en materia de investigación TITULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos

CAPITULO I, Artículos 17, esta es una investigación con riesgo mínimo dado que el uso de microscopio digital USB no genera radiación.

En base a Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos en el que se establece que el sujeto en investigación tiene derecho de retirar su pleno consentimiento de continuar en el grupo de estudio en el momento solicitado. Cuando esto suceda, se debe seguir con el cuidado de la salud del sujeto para tener la certeza de que no se produjo daño alguno relacionado con la intervención de la investigación.

Anexo 7. Hoja de recolección de datos

NO. PROGRESIVO

FECHA:

HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO CON Y SIN ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA

NOMBRE

AFILIACIÓN

TELÉFONO

EDAD

GÉNERO

OTRAS

APP:

DM:

HAS:

MEDICAMENTOS

LES

TIEMPO
DIAGNÓSTICO

SLEDAI

MANIFESTACIONES

CLÍNICAS

TRATAMIENTO

PREDNISONA

ACTUAL

ACUMULADA

SLEDAI

SLICC

REPORTE DE

CAPILAROSCOPIA

FOLIO DE FOTOGRAFÍAS

Anexo 7 (continúa). Formato de recolección de datos de capilaroscopia

	MANO DERECHA O DOMINANTE						MANO IZQUIERDA O NO DOMINANTE					
Parámetros												
Desorganización												
Avascularidad												
Capilares dilatados												
Entrecruzamientos												
Plexo subpapilar visible												
Vasos ramificados												
Neovasos												
Hemorragias												
Morfología												