



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Capilaroscopia del lecho ungueal en pacientes
con enfermedad pulmonar intersticial idiopática
frente a secundaria a enfermedades del tejido
conectivo**

Alumno: Lorena Bernal José

Tutor: Esperanza Merino de Lucas

Curso: 2018 - 2019

TÍTULO

Capilaroscopia del lecho ungueal en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial idiopática frente a secundaria a enfermedades del tejido conectivo.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) secundaria a enfermedades del tejido conectivo (ETC) presenta una clínica, patrón radiológico y funcional similar a la EPI idiopática. La EPI puede ser la primera manifestación de las enfermedades del colágeno, lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo como idiopática, sobre todo si el resto de manifestaciones sistémicas y/o autoinmunidad no son concluyentes. Es necesario acceder a otros parámetros como los obtenidos mediante capilaroscopia del lecho ungueal para su diferenciación.

Hipótesis: las anomalías capilaroscópicas en los pacientes con EPI idiopática son diferentes a las encontradas en la secundaria a ETC, por tanto la capilaroscopia es una herramienta útil en su diagnóstico diferencial.

Objetivos: Objetivo principal: determinar si existe diferencias en los hallazgos y patrones capilaroscópicos entre los pacientes diagnosticados de EPI idiopática y EPI secundaria a ETC. Objetivos específicos: estudio cualitativo, semicuantitativo, cuantitativo y de patrón capilaroscópico en ambos grupos. Evaluar si pacientes con diagnóstico inicial de EPI idiopática pueden clasificarse como EPI secundaria a ETC.

Material y métodos: estudio observacional analítico transversal en el que se incluyen 118 pacientes, 59 en el grupo de EPI idiopática y 59 en el de EPI secundaria a ETC. Se evalúa mediante videocapilaroscopia las anomalías morfológicas, la densidad capilar lineal y los patrones capilaroscópicos, determinando la frecuencia en cada uno de ellos y la existencia o no de diferencias. En segundo lugar se determina el porcentaje de pacientes con EPI idiopática reclasificados como EPI secundaria a ETC en base a la capilaroscopia.

Palabras clave: capilaroscopia del lecho ungueal, enfermedad pulmonar intersticial, neumonías intersticiales idiopáticas, enfermedad del tejido conectivo.

TITLE

Nailfold capillaroscopy in patients with idiopathic interstitial lung disease versus secondary to connective tissue diseases

ABSTRACT

Introduction: interstitial lung disease (ILD) secondary to connective tissue diseases (CTD) presents a clinical, radiological and functional patterns similar to idiopathic ILD. ILD can be the first manifestation of collagen diseases, which can lead to an erroneous diagnostic as idiopathic ILD, especially if the rest of systemic manifestations and/or autoimmunity tests are not conclusive. To differentiate them, it requires access to other parameters such as findings of nailfold capillaroscopy.

Hypothesis: the capillaroscopic abnormalities in patients with idiopathic ILD are different from those found in ILD secondary to CTD, so nailfol capillaroscopy is useful test in their differential diagnosis.

Objectives: Main objective: to determine if there are differences in the findings and capillaroscopic patterns between patients diagnosed as idiopathic ILD and ILD secondary to CTD. Specific objectives: qualitative, semiquantitative, quantitative and capillaroscopy pattern studies in both groups. To assess whether patients with initial diagnosis of idiopathic ILD would be classified as ILD secondary to CTD.

Material and Methods: observational cross-sectional study that includes 118 patients, 59 in idiopathic ILD group and 59 in ILD secondary to CTD. Videocapillaroscopic is used to evaluated morphological capillaroscopy abnormalities, capillary density and capillaroscopic patterns, determining the frequency in each of them and the existence or not of differences. Secondly, the percentage of patients with idiopathic ILD reclassified as ILD secondary to CTD was determined based on nailfold capillaroscopy.

Key words: nailfold capillaroscopy, interstitial lung diseases, idiopathic interstitial pneumonias, connective tissue diseases.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	5
2. INTRODUCCIÓN	6-12
2.1.Generalidades	6-9
2.2.Identificación del problema	9-11
2.3.Justificación de interés científico y estado de la cuestión	11-12
3. HIPÓTESIS	13
4. OBJETIVOS	14
5. METODOLOGÍA	15-23
5.1.Diseño, lugar y tiempo de ejecución	15
5.2.Sujetos. Criterios de inclusión y exclusión	15-16
5.3.Tamaño muestral	16-17
5.4.Variable a estudio. Definición de variables	17-20
5.5.Técnica diagnóstica	20
5.6.Recogida de variables	21
5.7.Análisis de datos	21-22
5.8.Dificultades y limitaciones	22-23
6. PLAN DE TRABAJO	24-26
6.1.Etapas de desarrollo	24-26
6.2.Distribución de tareas del equipo investigador	26
7. ASPECTOS ÉTICOS	27
8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS	28
9. PRESUPUESTO	29-30
9.1 Gastos del personal	29
9.2. Gastos de ejecución	29
9.3. Gastos de publicación y divulgación	29-30
10. BIBLIOGRAFÍA	31-33
11. ANEXOS	34-47
11.1. Anexo I	34-36
11.2. Anexo IIA y IIB	37-40
11.3. Anexo III	41
11.4. Anexo IV	42-46
11.5. Anexo V	47

1. ABREVIATURAS

Generales
ANA: anticuerpos antinucleares CPP: anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono ENA: anticuerpos contra antígenos nucleares solubles EPI: enfermedad pulmonar intersticial ETC: enfermedad del tejido conectivo FR: factor reumatoide FVC: capacidad vital forzada GREC: Working Group for the Study of Capillaroscopy HTP: hipertensión pulmonar NII: neumonía intersticial idiopática TACAR: tomografía computerizada de alta resolución
Neumonías intersticiales idiopáticas (NII)
BR-EPI: bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial FEPI: fibroelastosis pleuroparenquimatosas idiopática FPI: fibrosis pulmonar idiopática NIA: neumonía intersticial aguda NID: neumonía intersticial descamativa NIL: neumonía intersticial linfocítica NINE: neumonía intersticial no específica NIU: neumonía intersticial usual NOC: neumonía organizada criptogenética
Enfermedades del tejido conectivo (ETC)
AR: artritis reumatoide DPM: dermatomiositis/polimiositis EITC: enfermedad indiferenciada del tejido conectivo EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo ES: esclerosis sistémica LES: lupus eritematoso sistémico SSJ: síndrome de Sjögren

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Generalidades

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) engloba a un grupo heterogéneo de más de 200 enfermedades caracterizadas por la aparición de una reacción inflamatoria en las estructuras alveolointersticiales del pulmón, que puede llevar a fibrosis pulmonar en caso de perpetuarse [1,2]. La prevalencia de EPI estimada en España es de 26-31 casos/100.000 habitantes [3], siendo las más frecuentes las neumonías intersticiales idiopáticas, la sarcoidosis y la alveolitis alérgica extrínseca. Éstas constituyen hasta el 15% de los motivos de consulta a neumólogos y suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad, con más de 50 millones de afectados en el mundo [4].

Son enfermedades agrupadas bajo un mismo término por la estructura pulmonar a la que afectan y por presentar manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales comunes. No obstante, la etiología es variada y sólo se identifica el agente causal en aproximadamente un tercio de los casos. Según el consenso de la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* [5] las EPI se clasifican en tres grupos: neumonías intersticiales idiopáticas (NII) o de causa desconocida, de causa conocida o asociadas a otras enfermedades (que incluye las asociadas a enfermedades del colágeno, las ocasionadas por fármacos, polvos orgánicos e inorgánicos y las asociadas a enfermedades hereditarias) y las primarias o asociadas a otras enfermedades no bien conocidas (*Tabla 1 de Anexo I*).

El poder identificar la etiología subyacente a la EPI es importante para el clínico porque va a determinar el tratamiento y seguimiento de la enfermedad, y por tanto el pronóstico del paciente. De esta forma, en todo paciente con sospecha de EPI se debe realizar una anamnesis y exploración física dirigida a esclarecer la posible etiología, una radiografía de tórax y una tomografía computerizada de alta resolución (TACAR) que determinará el patrón radiológico, pruebas funcionales respiratorias que incluyan espirometría y medición de la capacidad de difusión de CO (DLCO) y una analítica general con reactantes de fase aguda, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide (FR), anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (CPP), anticuerpos contra antígenos nucleares solubles (ENA) y otros anticuerpos anti-miositis; reservándose el lavado broncoalveolar y la biopsia pulmonar transbronquial para casos determinados o de duda diagnóstica. Es por ello por lo que para realizar un correcto diagnóstico de ésta se requiere de un abordaje multidisciplinar [5,6].

Neumonías intersticiales idiopáticas

Aquellos casos de EPI que, tras el estudio pertinente, no se pueden clasificar como algunas de las entidades de los grupos de EPI de causa conocida o de EPI asociada a otras enfermedades no bien definidas, se agrupan bajo el término de neumonías intersticiales idiopáticas (NII).

En 2013, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*, realizó un consenso de reclasificación de la NII [7] en base a criterios clínicos, radiológicos y anatomopatológicos, estableciendo tres grupos: NII mayores o frecuentes, NII raras o menos frecuentes y neumonías idiopáticas inclasificables (*Tabla II de Anexo I*). En este último grupo se incluyen aquellas enfermedades intersticiales en las que los datos clínicos, radiológicos o anatomopatológicos son inadecuados o cuando existe una discordancia entre los mismos, como es el caso de que hayan recibido previamente tratamiento que produzca cambios sustanciales a nivel radiológico o histológico, que se trate de una nueva entidad o variante de una entidad usual de la clasificación descrita o patrones inespecíficos que pueden encontrarse en la TACAR y/o en la anatomía patológica.

El problema es que aunque cada una de estas entidades se define por un patrón histológico determinado, éste en ocasiones no se corresponde con un patrón radiológico suficientemente definido que permita al radiólogo realizar un diagnóstico de certeza. Además, se ha de tener en cuenta que estos patrones no son exclusivos de las formas idiopáticas, si no que tanto el patrón radiológico de neumonía intersticial no específica (NINE) como neumonía intersticial usual (NIU) puede encontrarse en otras entidades como la EPI secundaria a enfermedades del tejido conectivo.

Neumonía intersticial secundaria a enfermedades del tejido conectivo

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias sistémicas de origen autoinmune que afectan a una gran diversidad de órganos y sistemas; entre ellos el aparato respiratorio, siendo la EPI la afección pulmonar más frecuente. La EPI es más prevalente en la esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo y en el síndrome de Sjögren, siendo infrecuente en el lupus eritematoso sistémico. Son diversos los patrones radiológicos/histológicos que podemos encontrar en las enfermedades autoinmunes sistémicas

(Tabla 3 de Anexo I), pero en la mayoría de ellas el más común es NINE, con excepción de la artritis reumatoide donde el más frecuentemente descrito es NIU [8].

En la esclerosis sistémica (ES) la afectación pulmonar constituye la segunda manifestación en frecuencia tras la cutánea. Mientras que la EPI es más frecuente en la forma de ES difusa, la hipertensión pulmonar (HTP) lo es en la forma limitada. En la dermatomiositis/polimiositis (DPM) las complicaciones pulmonares son la causa más importante de morbilidad y mortalidad, siendo la EPI la relacionada con la presencia de anticuerpos antisintetasa [9].

En el caso de la artritis reumatoide (AR) la EPI es la forma de afectación pulmonar más frecuente, siendo más prevalente en hombres que en mujeres y en aquellos casos con niveles más elevados de FR [9]. En el Síndrome de Sjögren (SSJ) la afectación pulmonar varía, siendo más prevalente la pleural en el secundario y la EPI en el primario, con una prevalencia en este último del 11%. Aunque la NINE es la forma de EPI que se asocia con más frecuencia, la NIL es la afectación más característica. En el lupus eritematoso sistémico (LES), aunque infrecuentes, además de poder expresarse la EPI en las formas NINE y NIU también lo puede hacer en forma de neumonía intersticial aguda (NIA) con una mortalidad cercana al 50% [9].

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), al tratarse de una combinación de manifestaciones clínicas de ES, LES, y DPM puede cursar con las manifestaciones pulmonares de éstas, apareciendo EPI frecuentemente con patrón NINE.

Las EPI asociadas a ETC presentan una clínica, patrón radiológico y funcional similar a las EPI idiopáticas, lo que hace difícil su diferenciación. Aunque las manifestaciones sistémicas y los autoanticuerpos son útiles para el diagnóstico de las ETC, a veces los datos son insuficientes o no concluyentes y es necesario acceder a otros parámetros orientadores como pueden ser los obtenidos mediante la capilaroscopia del lecho ungueal.

Capilaroscopia del lecho ungueal

La capilaroscopia del lecho ungueal es un método simple, no invasivo y económico que permite el estudio morfológico y funcional de la microcirculación periférica. Unida a los hallazgos clínicos y marcadores biológicos adecuados adquiere valor y especificidad en el diagnóstico de una amplia gama de enfermedades reumatológicas [10,11]. En concreto, las principales indicaciones de realización de capilaroscopia son la evaluación de los pacientes con fenómeno de

Raynaud, permitiendo la diferenciación entre primario y secundario, y de aquellas enfermedades autoinmunes caracterizadas por un patrón de esclerodermia (ES, DPM y EMTC) en las que adquiere un papel fundamental en el diagnóstico, evolución y pronóstico [12].

El patrón capilaroscópico de esclerodermia se caracteriza por una desorganización arquitectónica de los capilares ungueales con un aumento de su diámetro, presencia de ramificaciones, tortuosidades, hemorragias, disminución de la densidad capilar y áreas avasculares. Este patrón se halla en un 15% de los pacientes con fenómeno de Raynaud, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar ES a 5 años. En el caso de la ES entre un 80-95% de los pacientes presentan patrón de esclerodermia, pudiéndose clasificar a su vez en fase temprana, activa y tardía; lo que se relaciona con el tiempo de evolución y la forma de progresión de la enfermedad. En la DPM y en la EMTC el patrón esclerodermiforme está presente en un 70% y 50% de los casos, respectivamente, y en la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) en un 15%, condicionando una mayor agresividad de estas patologías [10, 12].

En comparación con las otras enfermedades autoinmunes, en el LES el patrón de esclerodermia sólo está presente en el 8,5% de los pacientes. Es característico del LES la presencia de un aumento de tortuosidades y dilataciones capilares y un aumento de la visibilidad del plexo venoso subpapilar. Por otro lado, aunque la AR y el SSJ no se caracterizan por un patrón esclerodermiforme, puede haber asas agrandadas, tortuosidades, neoangiogénesis u otras irregularidades morfológicas. Estas anormalidades capilaroscópicas no se pueden clasificar como patrón capilaroscópico normal y son clasificadas como patrón indeterminado o inespecífico [10, 12].

2.2. Identificación del problema

El diagnóstico de las NII requiere la exclusión de causas conocidas de neumonía intersticial como son las exposiciones ambientales, la toxicidad por tratamientos o las ETC. Identificar una etiología subyacente a la EPI es importante para el clínico, ya que a menudo va a tener implicaciones en el tratamiento y pronóstico del paciente.

En el caso concreto de las EPI secundarias a ETC, los hallazgos clínicos y de laboratorio ayudan a su diagnóstico cuando la neumonía intersticial surge en el contexto de una ETC establecida. Sin embargo, en otras ocasiones, la neumonía intersticial es la manifestación inicial de estas enfermedades autoinmunes. Así, en *Díaz C. et al.* [13], aunque la gran mayoría de pacientes con

EPI secundaria a una ETC presentaron la enfermedad pulmonar dentro de los primeros cinco años del diagnóstico de la enfermedad autoinmune, en un 9.1% de los casos la EPI precedió al debut de otras manifestaciones clínicas o de laboratorio propias de la ETC. Acorde con ello, en el caso concreto de la DPM, en *Solomon J. et al.* [14] se objetivó que la EPI puede preceder a las lesiones musculares o cutáneas en el 33% de los casos, sin existir relación entre la aparición previa de la EPI y la intensidad de los síntomas cutáneo-musculares posteriores.

Esto hace que la identificación de ETC en aquellos pacientes que inicialmente se presentan como una neumonía intersticial resulte un desafío, y puede implicar que EPI clasificadas inicialmente como idiopáticas, realmente no lo sean.

Otro problema es que no existe un enfoque universal aceptado para la evaluación de los pacientes con neumonía intersticial y su diagnóstico etiológico. Aunque la guía de diagnóstico de las NII recomienda excluir ETC, esta evaluación va a depender generalmente del clínico. De forma general incluye el estudio de las manifestaciones extratorácicas de la enfermedad autoinmune, una amplia gama de autoanticuerpos y la integración de imágenes específicas y/o características histopatológicas. La guía enfatiza la importancia de realizar un enfoque multidisciplinar y una evaluación reumatológica formal; no concretando las pruebas complementarias a realizar ni haciendo referencia a la capilaroscopia del lecho ungueal como herramienta de ayuda diagnóstica [7].

Por otro lado, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* [7] establece que la neumonía intersticial inclasificable a menudo se relaciona con ETC. En este sentido, distintos estudios sugieren que muchos pacientes diagnosticados de NII tienen características clínicas sutiles que sugieren un proceso autoinmune subyacente pero no cumplen los criterios establecidos para el diagnóstico de una ETC [13, 15, 16]. De esta forma hay pacientes con manifestaciones clínicas pero sin anticuerpos, otros con anticuerpos altamente específicos para una ETC pero sin manifestaciones sistémicas o extratorácicas y en otros hay características radiológicas o histopatológicas que sugieren una ETC pero no presentan anticuerpos ni manifestaciones extratorácicas. Estos pacientes han sido catalogados como que tienen un “sabor” autoinmune o reumatológico, siendo en 2015 cuando la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* establecen un consenso de esta nueva entidad denominada “neumonía intersticial con características autoinmunes” y unos criterios para su diagnóstico (*Tabla 4 de Anexo I*) [16]. Es probable que algunos pacientes considerados inicialmente como neumonía intersticial de características autoinmunes evolucionen con el tiempo a una ETC

definida, pero en el momento actual no hay recomendaciones de qué evaluación ni tratamiento se debe hacer en estos pacientes.

2.3. Justificación de interés científico y estado de la cuestión

Algunos autores proponen que los daños causados en la microcirculación producen las principales manifestaciones de las ETC, entre ellas la EPI, y que por tanto las alteraciones evidenciadas a dicho nivel, generalmente mediante la capilaroscopia ungueal, pueden predeterminar el daño pulmonar en estas enfermedades. En base a ello, proponen que previamente a aceptar que una EPI sea idiopática debería realizarse una capilaroscopia como parte del diagnóstico de exclusión de las EPI secundarias a ETC.

En el caso de *Guillén-Del-Castillo A, et al.* [17] se ha comprobado que existe una correlación entre los hallazgos cuantitativos y cualitativos de la capilaroscopia del lecho ungueal y los parámetros espirométricos de función pulmonar en los pacientes con EPI secundaria a ES frente a aquellos casos de ES que no desarrollan EPI. En este estudio el número de capilares con neoangiogénesis fue mayor en los pacientes con ES y EPI que en aquellos sin EPI (0.56/mm vs 0.31/mm, $p=0.005$) y se correlacionó de forma inversa con la capacidad vital forzada (FVC) ($p = 0.24$, $p 0.004$) y con la DLCO ($p -0.26$, $p 0.002$); mientras que la mayor densidad capilar se correlacionó de forma positiva con la DLCO ($p 0.26$, $p 0.003$). Con ello, en este estudio se sugiere que el daño en la microcirculación, detectado en este caso mediante videocapilaroscopia, es reflejo del daño pulmonar en la EPI secundaria a ES.

En esta línea otros estudios han planteado qué papel juega la capilaroscopia en la enfermedad pulmonar intersticial y si puede diferenciar los casos de EPI idiopática de aquellos con EPI secundaria a ETC. En este sentido en *Çakmakçı Karadoğan D, et al.* [18] la mayoría de las alteraciones capilaroscópicas clasificadas como mayores se dieron en el grupo de EPI idiopática y secundaria a ETC (46.4% y 39.2%), las menores se evidenciaron en un 22.2% de los pacientes con EPI secundaria a ETC, en un 27.7% en EPI idiopática y en un 50.0% en el grupo control y todas las capilaroscopias normales se objetivaron en el grupo control; no obstante no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La densidad capilar media fue significativamente menor en el grupo de EPI secundaria a ETC frente al grupo de ETC sin EPI (9.06 ± 1.83 vs 10.9 ± 1.34 , $p=0.006$); mientras que no hubo diferencias con el grupo de EPI idiopática (9.72 ± 1.31 , $p\geq 0.05$). Al realizar la clasificación en subgrupos según el patrón radiológico, se objetivó que aquellos pacientes con patrón NIU presentaron una densidad capilar

menor frente a los de patrón NINE, encontrándose a su vez lesiones más severas en el grupo NIU asociada a AR y en el grupo de FPI con predominio de dicho patrón radiológico. Aunque es el primer estudio en el que se describe y compara las anomalías capilaroscópicas en relación con los patrones radiológicos NINE y NIU, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las alteraciones morfológicas de los pacientes con EPI idiopática y EPI secundaria a ETC, probablemente por la limitación del pequeño tamaño muestral.

En *Bouchard-Boivin M, et al.* [19] se analiza las alteraciones morfológicas en la capilaroscopia de pacientes con diagnóstico de EPI asociada a ETC, neumonía intersticial con características autoinmunes y EPI idiopática, identificándose mayores anormalidades capilaroscópicas en los pacientes que presentan alguna de las dos primeras entidades (en el 40% y 63%, respectivamente) frente a los diagnosticados de EPI idiopática (16%). En *Antunes D, et al.* [15] de los 22 pacientes con neumonía intersticial con características autoinmunes que tenían realizada una capilaroscopia, 15 presentaban anormalidades capilaroscópicas, con un patrón esclerodermiforme en 11 de ellos (un 75% de los pacientes). En base a estos estudios y al nuevo concepto de neumonía intersticial con características autoinmunes se puede deducir que aquellas entidades previamente clasificadas como EPI idiopática pueden tratarse de neumonías intersticiales con hallazgos autoinmunes, siendo por tanto la capilaroscopia útil para su diferenciación, su diagnóstico y probablemente en su seguimiento.

El hecho de que la EPI pueda preceder a la aparición de otras manifestaciones sistémicas de las ETC, la falta de protocolización en el estudio de exclusión para el diagnóstico de la EPI idiopática y la aparición de criterios diagnósticos en 2015 para una nueva entidad, la neumonía intersticial con características autoinmunes, hace que se establezca la duda de si pacientes con EPI catalogados inicialmente como idiopáticas puedan tratarse verdaderamente de secundarias a enfermedades autoinmunes sistémicas.

En base a que el daño microvascular podría ser la explicación fisiopatológica de la EPI secundaria a ETC y las anormalidades morfológicas encontradas en la capilaroscopia su reflejo, se plantea en el presente proyecto de investigación la utilidad de la capilaroscopia del lecho ungueal como herramienta diagnóstica para la diferenciación de la EPI idiopática de la EPI secundaria a ETC. Son pocos los estudios que hasta la fecha han analizado dicha cuestión y, aquellos que la han realizado, presentan limitaciones como son el pequeño tamaño muestral y la falta de homogeneidad entre los grupos seleccionados en los diferentes estudios, al incluir distintas enfermedades autoinmunes y patrones radiológicos de EPI.

3. HIPÓTESIS

Las anomalías capilarescópicas halladas en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial idiopática son diferentes a las encontradas en la enfermedad pulmonar intersticial secundaria a enfermedades del tejido conectivo, por tanto la capilaroscopia es una herramienta útil en su diagnóstico diferencial.



4. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar si existe diferencias en los hallazgos y patrones capilaroscópicos entre los pacientes diagnosticados de EPI idiopática y EPI secundaria a ETC.

Objetivos específicos:

1. Porcentaje de pacientes de EPI idiopática y EPI secundaria a ETC que presentan anomalías morfológicas (tortuosidades, ramificaciones, dilataciones/megacapilares, hemorragias, pérdida capilar, áreas avasculares, desestructuración del lecho capilar y plexo venoso prominente) mediante un análisis cualitativo.
2. Porcentaje de pacientes de EPI idiopática y EPI secundaria a ETC para cada una de las anomalías morfológicas principales (tortuosidades, ramificaciones, dilataciones/megacapilares, hemorragias) y para la densidad capilar lineal según la escala de gradación del análisis semicuantitativo del “Grupo de Trabajo para el estudio de la Capilaroscopia” (GREC) [20].
3. Media de la densidad capilar lineal en pacientes con EPI idiopática y EPI secundaria a ETC según el estudio cuantitativo de GREC.
4. Porcentaje de pacientes de EPI idiopática y EPI secundaria a ETC con patrón capilaroscópico normal, inespecífico y de esclerodermia, según las definiciones establecidas por GREC.
5. Determinar si existen anomalías morfológicas, valores de densidad capilar media o patrones capilaroscópico más frecuentes en EPI idiopática o en EPI secundaria a ETC.
6. Determinar qué porcentaje de pacientes diagnosticados de EPI idiopática podría clasificarse como EPI secundaria a ETC en base a los hallazgos capilaroscópicos.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño, lugar y tiempo de ejecución

Estudio observacional analítico de tipo transversal con datos retrospectivos-prospectivos en el que se compara los hallazgos y patrones capilaroscópicos de los pacientes diagnosticados de EPI idiopática con los de los pacientes diagnosticados EPI secundaria a ETC.

El estudio se llevará a cabo en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer, hospital de segundo nivel asistencial de Murcia; en el período de tiempo comprendido entre Octubre de 2019 y Junio de 2020 (9 meses).

5.2. Sujetos. Criterios de inclusión y exclusión

Pacientes con diagnóstico al alta hospitalaria o en consultas externas de los servicios de Medicina interna, Reumatología o Neumología del Hospital José María Morales Meseguer de EPI idiopática o EPI secundaria a ETC. Este grupo de pacientes incluye aquellos pertenecientes al área VI de salud de la Región de Murcia y los procedentes del municipio de Cieza, por ser Reumatología de dicho hospital su centro de referencia.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes con diagnóstico al alta hospitalaria o en consultas externas del ámbito descrito de EPI idiopática o secundaria a ETC.
 - Se entenderá por EPI idiopática a aquellos pacientes diagnosticados de alguna de las entidades de NII según la clasificación de consenso de la *American Thoracic Society (ATS)* y la *European Respiratory Society (ERS)* del año 2013 [7]. Ésta incluye: FPI, NINE, BR-EPI, NID, NOC, NIA, NIL, FEPI y NII inclasificables.
 - Se entenderá por EPI secundaria a ETC a aquellos pacientes diagnosticados de neumonía intersticial asociada a alguna de las siguientes enfermedades del colágeno: ES, DPM, LES, AR, SSJ, EMTC y EITC.

- 2) Pacientes con edad ≥ 18 años.

- 3) Pacientes que firmen el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital Morales Meseguer, asumiendo con ello la obtención de datos procedentes de sus historias clínicas y la realización de capilaroscopia del lecho ungueal.

Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión mencionados en el apartado anterior.
- 2) Pacientes que estén en fase aguda o brote de su enfermedad.
- 3) Pacientes en los que la capilaroscopia se haga en menos de ocho dedos ya sea por dificultades técnicas, amputaciones o malformaciones.
- 4) Pacientes que previamente al diagnóstico de EPI hayan sido tratados con amiodarona, bleomicina, metotrexate, nitrofurantoína o fármacos anti-TNF.
- 5) Pacientes con antecedentes de exposición y patrones radiológicos compatibles con silicosis, antracosis, beriliosis o asbestosis.
- 6) Pacientes que pueden tener una microangiopatía periférica y por tanto puedan condicionar los hallazgos de la capilaroscopia. Ésta incluye pacientes con DM, HTA, traumatismo reciente, infecciones recientes del lecho ungueal y/o en tratamiento con drogas vasoactivas.
- 7) Pacientes diagnosticados de psoriasis, ya que pueden presentar alteraciones capilaroscópicas como neoangiogénesis, disminución del número de capilares, capilares ingurgitados con tortuosidades distales y capilares ramificados.
- 8) Intoxicación por cloruro de vinilo, síndrome de aceite tóxico y trabajadores con martillos neumáticos, ya que pueden simular un patrón esclerodermiforme.

5.3. Tamaño muestral

El tamaño muestral fue calculado en base al estudio *Bouchard-Boivin M, et al.*[19], ya que es el único en el que se establecen diferencias estadísticamente significativas. En éste se identifica un 40% de anomalías capilaroscópicas morfológicas en el grupo de EPI secundaria a ETC frente a un 16% en el grupo de EPI idiopática. No hay estudios con resultados estadísticamente significativos para determinar el tamaño muestral en base a cada uno de los objetivos específicos del presente proyecto.

Aceptando un riesgo alfa del 0.05 (seguridad 95%) y un riesgo beta inferior al 0.2 (potencia 80%) en un contraste bilateral, se necesita un tamaño muestral de 118 sujetos, 59 en cada uno de los grupos, para detectar como estadísticamente significativo la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo de EPI secundaria a ETC sea del 0.4 y para el de EPI idiopática de 0.16. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

La técnica de muestreo empleada en el estudio será la no probabilística de casos consecutivos hasta alcanzar el número determinado de sujetos.

5.4. Variables a estudio. Definición de variables

Variables dependientes

- EPI idiopática. Se clasifica a su vez en: FPI, NINE, BR-EPI, NID, NOC, NIA, NIL, FEPI y NII inclasificables.
- EPI secundaria a ETC: ES, DPM, LES, AR, SSJ, EMTC y EITC.

Variables independientes

a) Características basales de los pacientes

- Sexo: hombre/mujer.
- Edad de inclusión en el estudio: expresada en años.
- Tabaquismo: si /no.
- Tiempo desde diagnóstico de la EPI: expresado en meses.
- Tiempo de diagnóstico entre la EPI y la ETC: expresado en meses.
- Capilaroscopia al diagnóstico de la EPI: sí/no, fecha.

b) Variables capilaroscópicas

Estudio cualitativo de las anomalías morfológicas (Figura 1 de Anexo I)

Se determinará el porcentaje de pacientes de EPI idiopática y EPI secundaria a ETC que presenten y no presenten anomalías morfológicas (clasificadas como sí/no), definidas por *GREC* [20]:

1. Tortuosidades: deformidades del bucle del capilar con ramas curvas que, sin embargo, no se desvían del eje central.
2. Ramificaciones: capilares de cuyo eje central emergen ramas laterales. Es un signo de neoangiogénesis.
3. Dilataciones/megacapilares: se considera dilatación cuando el capilar es de 4-10 veces el tamaño normal o cuando el diámetro capilar es $>20 \mu\text{m}$ y megacapilar cuando es diez veces mayor el tamaño normal o el diámetro es $>50 \mu\text{m}$.
4. Hemorragias: extravasación de sangre que adopta la forma de una o varias semilunas o “manchas oscuras”. Se inicia en el asa capilar y se aleja distalmente de su vértice.
5. Pérdida capilar: cuando hay <9 capilares/mm lineal. Se considera densidad capilar normal cuando el número de capilares es 9-13/mm lineal.
6. Áreas avasculares: zona con pérdida de dos capilares continuos o superficie de $> 500 \mu\text{m}$ sin capilares.
7. Desestructuración del lecho capilar: distorsión del patrón normal, regular y paralelo de los capilares (forma heterogénea, pérdida de alineación y densidad irregular de los capilares).
8. Plexo venoso prominente: red milimétrica con vasos subpapilares de mayor calibre respecto a los capilares.

Estudio semicuantitativo de las anomalías morfológicas principales y de la densidad capilar lineal

Se establecerá una puntuación para las anomalías morfológicas principales (tortuosidades, ramificaciones, dilataciones/megacapilares y hemorragias) y para la densidad capilar lineal en cada uno de los ocho dedos examinados, según las siguientes escalas de gradación del análisis semicuantitativo de *GREC* [20] (izquierda: anomalías morfológicas, derecha: densidad capilar lineal).

0	NORMAL
1	$< 33\%$ de los capilares observados en 1mm
2	33% a 66% de los capilares observados en 1mm
3	$> 66\%$ de los capilares observados en 1mm

0	> 9 capilares/mm lineal
1	7-9 capilares/mm lineal
2	4-6 capilares/mm lineal
3	1-3 capilares/mm lineal

Posteriormente, para cada una de las alteraciones, se sumará la puntuación obtenida de los ocho dedos y se dividirá entre ocho, obteniendo así un “score”. Se clasificará el “score” de cada parámetro en cuatro grupos: normal (score de 0 a 0.5), alteración leve (score de 0.6 a 1.5), alteración moderada (score de 1.6 a 2.5) y alteración grave (score de 2.6 a 3) y se determinará el porcentaje de pacientes con EPI idiopática y EPI secundaria a ETC en cada uno de los grupos.

Estudio cuantitativo de la densidad capilar lineal media

Se calcula al dividir entre ocho la suma de capilares observados en 1 mm lineal (en un campo central) de cada uno de los ocho dedos examinados. Se determinará con ello la media de la densidad capilar lineal de los pacientes con EPI idiopática y EPI secundaria a ETC.

Estudio del patrón capilaroscópico (Figura 2 de Anexo I)

Patrón normal: disposición regular de las asas capilares en todo el lecho periungueal, con forma, número y diámetro capilar dentro de la normalidad.

Patrón esclerodermiforme: presencia de dilataciones/megacapilares, hemorragias y/o áreas avasculares, todo ello en grado variable de intensidad. A su vez se divide según la clasificación de *Cutolo, et al.* [21] en:

1. Patrón “early” o temprano. Presencia de unos pocos capilares dilatados/megacapilares, pocas hemorragias capilares, distribución capilar relativamente bien preservada y sin evidencia de pérdida capilar.
2. Patrón “active” o activo. Presencia frecuente de megacapilares, hemorragias capilares frecuentes, pérdida capilar moderada, desorganización de la arquitectura leve y capilares poco o no ramificados.
3. Patrón “late” o tardío. Capilares con dilatación asimétrica; escasa o nula presencia de megacapilares y hemorragias; intensa pérdida capilar con extensas áreas avasculares y ramificaciones capilares; desorganización marcada de la arquitectura capilar.

Patrones Cutolo	EARLY	ACTIVE	LATE
Megacapilares	+/-	+++	+
Hemorragias	+/-	+++	+
Desestructuración	-	+	+++
Pérdida	-	+	+++
Ramificación	-	+/-	++

Patrón inespecífico: alteraciones no concluyentes, como pueden ser la presencia de cruces capilares, capilares elongados, asas cortas, hemorragias aisladas y/o plexo venoso prominente. No hay dilataciones capilares ni pérdida capilar. Se incluye en este grupo cuando el patrón capilaroscópico no puede clasificarse como ninguno de los otros dos patrones.

5.5. Técnica diagnóstica

Se realizará un análisis cualitativo, semicuantitativo, cuantitativo y un estudio del patrón capilaroscópico de todos los pacientes incluidos en el estudio mediante videocapilaroscopia del lecho ungueal. Esta valoración se llevará a cabo por un médico especializado en Reumatología o bien por uno en Medicina Interna, ambos investigadores del estudio y pertenecientes a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Morales Meseguer.

Previamente a la realización de la capilaroscopia se indicará a los pacientes que no deben hacerse la manicura ni usar esmalte de uñas en los quince días previos a la cita, no deberán fumar en la hora previa a la evaluación y en el caso de que hayan sufrido traumatismos o infecciones en alguno de los dedos no pulgar informará de ello al investigador principal o co-investigadores.

Las capilaroscopias se llevarán a cabo en las consultas externas de Medicina Interna asegurando una temperatura entre 20-24°C. El paciente deberá sentarse y apoyar la mano a examinar, extendida sobre la mesa, al menos 15 minutos previamente a la evaluación. Se usará un sistema computerizado de videocapilaroscopia que tiene una sonda de fibra óptica que magnifica la imagen hasta x200 y permite su captura y almacenamiento, previa aplicación de una gota de aceite de inmersión al pliegue ungueal de cada uno de los ocho dedos a examinar, evitando el dedo pulgar.

5.6. Recogida de variables

La recogida del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, así como de las características basales de los pacientes será realizada por la autora principal del estudio y por otros dos residentes en formación del servicio de Medicina Interna del Hospital Morales Meseguer. Estos datos serán recogidos de forma manual en un cuaderno de datos propio de cada paciente (*Anexo IIA*). La recogida de las variables capilaroscópicas se llevará a cabo con ayuda de la autora principal del estudio y de los otros dos residentes, con fines también de formación en la técnica. Los resultados de estas variables también serán recogidos en el cuaderno de datos propio del paciente (*Anexo IIB*). Todos los valores de las variables del estudio se irán transcribiendo a una base de datos *Excel* para su posterior análisis mediante el programa estadístico SPSS.

5.7. Análisis de datos

En primer lugar se realizará un análisis descriptivo para conocer la distribución de las características basales en cada uno de los grupos del estudio y si existen diferencias significativas entre ellos. Las variables cualitativas (sexo, tabaquismo, capilaroscopia previa) se expresarán mediante número (n) y proporción (expresada en %) de pacientes. Las variables cuantitativas (edad de inclusión en el estudio, tiempo desde el diagnóstico de EPI y tiempo de diagnóstico entre EPI y ETC) se expresarán mediante media y desviación estándar o bien mediante mediana y rango intercuartílico en función de si siguen una distribución normal o no, respectivamente.

Previo a la realización de la capilaroscopia en los pacientes incluidos en estudio, se hará un análisis inicial de concordancia interobservador entre los dos investigadores encargados de realizarlas. Este análisis se llevará a cabo en una muestra aleatoria de 30 pacientes que acudan a las consultas externas de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Se realizará en éstos el análisis de todas las variables capilaroscópicas descritas previamente (estudio cualitativo, semicuantitativo, cualitativo y patrón capilaroscópico). Se determinará el estadístico kappa para variables cualitativas y el coeficiente de correlación interclase para las cuantitativas, considerándose adecuados valores próximos o superiores a 0.8, pudiéndose iniciar entonces el estudio capilaroscópico de los pacientes incluidos en el estudio.

En el estudio de los hallazgos capilaroscópicos las variables cualitativas (incluidas en los apartados de estudio cualitativo, semicuantitativo y patrón capilaroscópico) se expresarán mediante número (n) y proporción (expresada en %) de pacientes; mientras que las cuantitativas (densidad capilar lineal) se expresarán mediante media y desviación estándar o bien mediante mediana y rango intercuartílico en función de si siguen una distribución normal o no, respectivamente.

Tanto en el contraste de hipótesis de las características basales como de los hallazgos capilaroscópicos, para las variables cualitativas o categóricas se realizará el test de Chi cuadrado con la corrección de Yates y, en caso de ser necesario, el test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas, tras estudiar su distribución (mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff), se aplicarán los test paramétricos (t-Student o ANOVA) en caso de asumir normalidad y, de lo contrario, los no paramétricos (U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis). El análisis estadístico se realizará con el programa *IBM SPSS Statistics 22.0* para Windows, considerándose como estadísticamente significativo un p valor <0.05 .

5.8. Dificultades y limitaciones

- 1) Al tratarse de un estudio transversal no permite valorar la secuencia temporal, ya que estudia la presencia de una característica y la enfermedad en un mismo momento. No permite por ello demostrar una relación causal entre las variables estudiadas.
- 2) Es un estudio en el que parte de la recolección de información se realiza de forma retrospectiva por medio de los datos de la historia clínica de los pacientes, lo que puede llevar a una clasificación errónea de éstos o a pérdida de información.
- 3) El tamaño muestral del estudio no se ha podido establecer por objetivos específicos por falta de estudios que analicen la pregunta de investigación planteada y por la falta de significación estadística de otros.
- 4) En caso de que el tamaño muestral de nuestra área de salud sea insuficiente determinará la necesidad de incluir pacientes de otras áreas de salud de la Región de Murcia con la implicación con ello de otros centros hospitalarios.

- 5) El inicio del estudio viene determinado por el análisis de concordancia interobservador, que en el caso de no ser adecuado supondrá la selección de otros dos investigadores para la realización de las capilaroscopias con el consiguiente retraso de inicio del estudio.
- 6) Aunque lo resultados del análisis de concordancia interobservador sean adecuados, la capilaroscopia es una técnica que va a depender de la experiencia del examinador que la realice.



6. PLAN DE TRABAJO

En primer lugar se presentará el proyecto de investigación al Comité de Ética de Investigación Clínica de nuestro centro. Una vez aprobado, se solicitará a la sección de Documentación Clínica del hospital los pacientes con diagnóstico al alta desde hospitalización o consultas externas de Medicina Interna, Reumatología o Neumología de EPI idiopática o EPI secundaria a ETC. Una vez se disponga de la aprobación de dichos datos se iniciará el estudio. El cronograma del plan de trabajo se refleja en el *Anexo III*.

6.1. Etapas de desarrollo

Primera etapa (octubre, noviembre y diciembre de 2019)

Durante este período tendrá lugar el proceso de reclutamiento de los pacientes. Se llevará a cabo en consultas externas de Medicina Interna del hospital Morales Meseguer por parte de la investigadora principal y de dos residentes en formación de dicha especialidad.

En primer lugar, se realizará una revisión del listado de pacientes aportados por Documentación Clínica del hospital con el fin de comprobar que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión del presente proyecto (*Anexo IIA*). Una vez seleccionados, los pacientes serán avisados telefónicamente y serán citados para una primera visita. Se intentará citar tres días por semana a cuatro pacientes por día durante las cuatro semanas de los meses de octubre y noviembre y en las dos primeras semanas de diciembre. Los objetivos de esta primera visita son los siguientes:

- Previamente a la cita se anotarán en el cuaderno de datos las variables del apartado de características basales de los pacientes, y se corroborarán en ésta (*Anexo IIA*).
- Explicar a los pacientes los objetivos, importancia del estudio y en qué consiste éste; así como resolver las dudas que les puedan surgir. Se aportará además una hoja informativa sobre el estudio (*Anexo IV*).
- Facilitar el consentimiento informado para la participación en el estudio (*Anexo IV*).
- Concretar con los pacientes el día y hora de realización de la capilaroscopia del lecho ungueal, que quedará anotado en la base de datos Excel. Por último, se entregará una hoja con información sobre la capilaroscopia y recomendaciones a seguir previamente a su realización (*Anexo V*).

De forma paralela se hará el análisis inicial de concordancia interobservador entre los dos investigadores encargados de realizar las capilaroscopias. Este análisis se llevará a cabo en el mes de Octubre en una muestra aleatoria de 30 pacientes que acudan a las consultas externas de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes, como ya se indicó en el apartado de análisis de datos.

Segunda etapa (enero, febrero y marzo de 2020)

En esta segunda visita se realizará la capilaroscopia del lecho ungueal a todos los pacientes incluidos en el estudio. Ésta se hará en las consultas externas de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes (en Medicina interna) siguiendo el protocolo del apartado de “*Técnica diagnóstica*”. Se llevará a cabo por parte de los investigadores en los que se realizó el análisis de concordancia interobservador, siempre que el estadístico kappa y el coeficiente de correlación interclase tenga valores próximos o superiores a 0.8; de lo contrario se realizaría por parte de otros investigadores siguiendo el mismo procedimiento.

Se citará a los pacientes tres días por semana y dos pacientes por día, con el fin de que no interfiera con la actividad laboral habitual y se llevará a cabo por uno de los dos investigadores encargados para facilitar así dicho cometido.

Se recogerá en el cuaderno propio de datos de cada uno de los pacientes los resultados de las variables cualitativas, semicuantitativas y cuantitativas de los hallazgos de la capilaroscopia, así como el patrón capilaroscópico observado en ellas (*Anexo IIB*). En la recolección de dichos datos participarán la autora principal del proyecto y los otros dos residentes en formación.

Tercera etapa (abril y mayo de 2020)

Transcripción de los resultados de las variables de los cuadernos propios de cada paciente a la base de datos de *Excel*. La transcripción será realizada por la autora principal del estudio y los otros dos residentes de Medicina Interna. En esta etapa también se hará en análisis estadístico de dichas variables por parte de la autora principal del proyecto.

Cuarta etapa (junio de 2020)

La autora principal del estudio llevará a cabo la escritura, interpretación de resultados, discusión y conclusiones del estudio, siguiendo las recomendaciones de la declaración STROBE [22].

6.2. Distribución de tareas del equipo investigador

Autora principal

Lorena Bernal José. MIR 3º año de Medicina Interna del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer.

- Envío de propuesta del proyecto al Comité de Ética de Investigación Clínica.
- Proceso de selección y reclutamiento de los pacientes.
- Recolección de datos de variables de pacientes, transcripción y análisis estadístico de los mismos.
- Escritura del manuscrito y responsable de su envío, publicación y divulgación en congresos.

Co-investigadores

María Teresa Herranz Marín. FEA Medicina Interna del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer.

Carmelo Tornero Ramos. FEA Reumatología del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer.

- Realización de capilaroscopia a los pacientes incluidos en el estudio.
- Recolección de las variables de la capilaroscopia del lecho ungueal en los cuadernos de los pacientes.

Andrea Carolina Rodríguez Garcés y Teresa Martínez-Carbonell Baeza. MIR 2º año de Medicina Interna del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer.

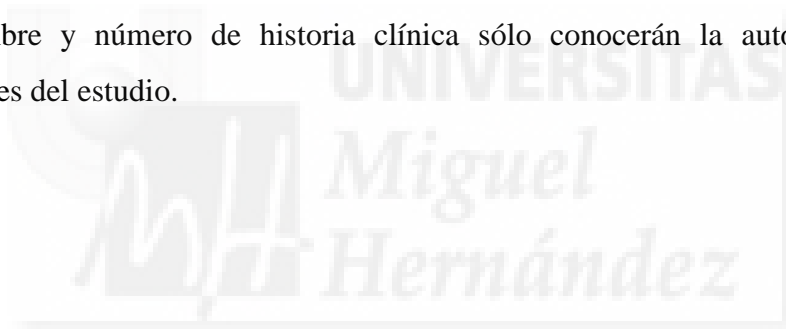
- Proceso de selección y reclutamiento de los pacientes.
- Recolección de datos de variables de pacientes y transcripción a la base de datos.

7. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación ha sido enviado al Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer para su aprobación, no iniciándose hasta su recepción.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les entregará el documento de consentimiento informado (*Anexo IV*) en el que se explicará los objetivos del estudio, los datos que emplearemos en el mismo y en qué consiste la técnica de la capilaroscopia del lecho ungueal. Previo a su firma, se asegurará la completa comprensión y se indicará que dicho consentimiento puede ser revocado por el propio paciente en cualquier momento del estudio.

En el propio documento también se hará referencia a la cláusula de confidencialidad de los pacientes, en la que se asegura que el acceso a la información personal quedará restringida a los investigadores del estudio y al Comité de Ética del hospital y que los datos recogidos por los investigadores serán atribuidos a un código identificativo del paciente cuya correlación con el nombre y número de historia clínica sólo conocerán la autora principal y co-investigadores del estudio.



8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Este proyecto tiene como objetivo determinar si existen diferencias en los hallazgos y patrones capilaroscópicos entre los pacientes diagnosticados de EPI idiopática y EPI secundaria a ETC, evaluando con ello si la capilaroscopia podría ser una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de estos pacientes. En concreto, pretende constatar si esta técnica podría ser determinante en la clasificación como EPI secundaria a ETC en aquellos pacientes en los que el resto de estudios no han sido determinantes, y que de lo contrario habrían sido clasificados como EPI idiopática de forma errónea.

Además, el presente proyecto pretende abrir la puerta a estudios prospectivos en los que se pueda establecer asociaciones entre los hallazgos capilaroscópicos y la EPI idiopática y secundaria a ETC y, en base a tales resultados, incluir o no a la capilaroscopia del lecho ungueal como una prueba determinante en la evaluación de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, modificando con ello las guías pertinentes.

Con todo ello lo que se intenta en última instancia es establecer un adecuado diagnóstico de los pacientes con EPI con el fin de adecuar el tratamiento a la enfermedad subyacente y, concretar en base a ello, unas pautas de seguimiento y valores pronóstico.

9. PRESUPUESTO

9.1. Gastos del personal

No se han realizado cálculos sobre los gastos del personal, ya que la autora principal y el resto de co-investigadores asumirán su participación en el estudio como parte de su actividad laboral habitual en el servicio.

9.2. Gastos de ejecución

No se ha realizado cálculos sobre los gastos del equipo de videocapilaroscopia, material para la técnica ni los relacionados con las instalaciones, ya que disponemos de todos ellos en el hospital.

Material disponible para realización del proyecto

- 2 consultas de Medicina Interna, cada una con un ordenador que dispone del programa Windows 7.
- Sala de trabajo propia del servicio de Medicina interna con 5 ordenadores que disponen del programa Windows 7.
- Equipo de videocapilaroscopia, aceite de inmersión, gasas, mobiliario de consulta.
- Programa informático SPSS versión 22.

Se deberá tener en cuenta los gastos para fotocopias de los cuadernos de recogida de datos de los pacientes, así como de las hojas de información, consentimiento informado y de recomendaciones previas a la realización de la capilaroscopia que se entregarán a los pacientes.

9.3. Gastos de publicación y divulgación

Se incluye en este apartado los costes de inscripción y asistencia al congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y al Congreso Europeo de Medicina Interna (ECIM). Se publicarán los resultados obtenidos en el estudio en revistas de acceso libre, por lo que en principio no se presuponen otros gastos.

Presupuesto del proyecto	Cuantía (€)
Gastos de personal	0
Gastos de ejecución - Fotocopias cuaderno de datos, consentimiento informado, recomendaciones.	35
Gastos de publicación y divulgación - Inscripción y asistencia de la autora principal y los cuatro co-investigadores a la SEMI, ECIM y SER.	4800
Total gastos	4835

Como fuente de financiación del presente proyecto se solicitará la beca de la Fundación Española de Reumatología (FER) para fomentar la investigación en el área de las enfermedades reumáticas en la modalidad “Enfermedades Autoinmunes Sistémicas”.



10. BIBLIOGRAFÍA

1. Claret S, Leal PM, Rodas A, Prado M, Solano P, Serrano F. Claves en el diagnóstico de Poster no S-0773. Congreso de la Sociedad Española de Reumatología Clínica 2014. Málaga, España. doi: 10.1594/seram2014/S-0773.
2. Giménez A, Franquet T. Radiological patterns in interstitial lung disease. *Semreu [Edición Electrónica]*.2013;14(4):95-142. doi: 10.1016/j.semreu.2013.05.002. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-patrones-radiologicos-enfermedad-pulmonar-intersticial-S1577356613000390>
3. López Campos JL, Rodríguez Becerra E, on behalf of the NEUMOSUR Task Group. Registry of interstitial lung diseases. Incidence of interstitial lung diseases, in the south of Spain 1998-2000: The RENIA study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 155-61.
4. Chahuán JM, Fuenzalida MJ, Cataldo P, Lagos M, De la Fuente I, Pereira G, et al. Caracterización clínica, serológica y patrón radiológico de una cohorte unicéntrica de pacientes con enfermedad pulmonar difusa. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017;33:31-6.
5. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:646-64.
6. Xaubet A, Acochea J, Blanquer R, Montero C, Morrel F, Rodríguez Becerra E et al. Normativas sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39: 580-600.
7. American Thoracic Society/European Respiratory Society. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733-48.
8. Ysamat R, Benito A, Espejo S, Blanco M, Roldán R. La patología pulmonar asociada a las enfermedades del tejido conectivo. *Radiología*. 2013;55(2):107-17.

9. Gómez Carrea L, Bonilla Hernan G. Pulmonary manifestations of collagen diseases. Arch Bronconeumol. 2013;49(6):249-60.
10. Restrepo JP, Gutiérrez M, De Angelis R, Grassi W. El papel de la capilaroscopia del lecho ungueal en reumatología. Rev Colomb Reumatol. 2008;15(3):187-95.
11. Garra V, Danese N, Rebella M, Cairoli E. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev Med Urug. 2012;28(2):89-99.
12. Kayser C, Bredemeier M, Caleiro MT, Capobianco K, Melo T, Márcia de Araújo S, et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. Advances in Rheumatology. 2019;59(5):1-13.
13. Diaz C, Consani S, Torres V, Alonso F, Berez A. Multicentric descriptive study of interstitial lung disease associated with autoimmune diseases in health centers in Montevideo, Uruguay. Rev Urug Med Interna. 2018;3:12-9.
14. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetasa syndrome. J Bras Pneumol. 2011;37:100-9.
15. Antunes D, Meira O, Eler G, Sponholz M, Barbosa L, Guedes B, et al. Lung-dominant connective tissue disease Among patients with interstitial lung disease: prevalence, functional stability and common extrathoracic features. J Bras Pneumol. 2015;41(2):151-60.
16. American Thoracic Society/European Respiratory Society. An Official European Respiratory Society Statement/American Thoracic Society research: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J. 2015;46:976-87.
17. Guillén-Del-Castillo A, Simeón-Aznar CP, Callejas-Moraga EL, Tolosa-Vilella C, Alonso-Vila S, Fonollosa-Pla V, et al. Quantitative videocapillaroscopy correlates with functional

respiratory parameters: a clue for vasculopathy as a pathogenic mechanism for lung injury in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):281.

18. Çakmakçı Karadoğan D, Balkarlı A, Önal Ö, Altınışik G, Çobankara V. The role of nailfold capillaroscopy in interstitial lung diseases - can it differentiate idiopathic cases from collagen tissue disease associated interstitial lung diseases? *Tuberk Toraks.* 2015;63(1):22-30.
19. Bouchard-Boivin M, Chartrand S, Koenig M, Joyal F, Assayag D, Morisset J. Role of Nailfold Capillaroscopy in the Evaluation of Patients With Interstitial Lung Disease. Original Investigation Slide. American College of Chest Physicians 2017. Toronto, Canadá. doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.509.
20. Manual de Capilaroscopia del Grupo de Trabajo para el Estudio de la Capilaroscopia (GREC). Capilaroscopia. España; 2015. Disponible en: <http://www.capilaroscopia.es/#/>
21. Cutolo M, Sully A, Pizzorni C, Accaro S. Nailfold videocapillaroscopy Assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27:155-60.
22. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE). Disponible en: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>

11. ANEXOS

11.1. Anexo I

Tabla 1. Clasificación de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI)
Neumonías intersticiales idiopáticas
Fibrosis pulmonar idiopática Neumonía intersticial aguda Neumonía intersticial no específica Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial Neumonía intersticial descamativa Neumonía organizada criptogenética Neumonía intersticial linfocítica
De causa conocida o asociada
Asociadas a enfermedades del colágeno Neumoconiosis (silicosis, antracosis, beriliosis, asbestosis) Inducida por fármacos y radioterapia (amiodarona, bleomicina, metotrexate, nitrofurantoína) Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca) Asociadas a enfermedades hereditarias (neurofibromatosis, Síndrome de Hermansky-Pudlak...)
Primarias o asociadas a otras enfermedades no bien definidas
Sarcoidosis Proteinosis alveolar Microlitiasis alveolar Linfangioliomiomatosis Eosinofilias pulmonares Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (histiocitosis X) Amiloidosis

Clasificación realizada de las EPI más prevalentes en base al consenso de la *American Thoracic Society (ATS)* y la *European Respiratory Society (ERS)* del año 2000 [5].

Tabla 2. Clasificación de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII)
NII mayores o frecuentes
Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) Neumonía intersticial idiopática no específica (NINE) Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI) Neumonía intersticial descamativa (NID) Neumonía organizada criptogenética (NOC) Neumonía intersticial aguda (NIA)
NII raras o menos frecuentes
Neumonía intersticial idiopática linfocítica (NIL) Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática (FEPI)
NII inclasificables

Clasificación realizada de las NII en base al consenso de la *American Thoracic Society (ATS)* y la *European Respiratory Society (ERS)* del año 2013 [7].

Tabla 3. Neumonías intersticiales idiopáticas más frecuentes en ETC

	AR	LES	ESCL	DM/PM	SSj	EMTC
NIU	++	+	+	++	+	+
NINE	+	+	+++	+++	++	+++
NOC		+	+	++	+	
NIL					++	+
DAD	+	++	+	++		
Bronquiolitis	+++				++	

AR: artritis reumatoide; DAD: daño alveolar difuso; DM/PM: dermato/polimiositis; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ESCL: esclerodermia; LES: lupus eritematoso sistémico; NIL: neumonía intersticial linfoidea; NINE: neumonía intersticial no específica; NIU: neumonía intersticial usual; NOC: neumonía organizada criptogénica; SSJ: síndrome de Sjögren.
+: menos frecuente; ++: frecuente; +++: más frecuente.

Tabla 2 extraída de Ysamat R, et al [8].

Tabla 4. Criterios de clasificación de la neumonía intersticial con características autoinmunes

1. Presence of an interstitial pneumonia (by HRCT or surgical lung biopsy) and,
2. Exclusion of alternative aetiologies and,
3. Does not meet criteria of a defined connective tissue disease and,
4. At least one feature from at least two of these domains:
 - A. Clinical domain
 - B. Serologic domain
 - C. Morphologic domain

A. Clinical domain

1. Distal digital fissuring (i.e. "mechanic hands")
2. Distal digital tip ulceration
3. Inflammatory arthritis or polyarticular morning joint stiffness ≥ 60 min
4. Palmar telangiectasia
5. Raynaud's phenomenon
6. Unexplained digital oedema
7. Unexplained fixed rash on the digital extensor surfaces (Gottron's sign)

B. Serologic domain

1. ANA $\geq 1:320$ titre, diffuse, speckled, homogeneous patterns or
 - a. ANA nucleolar pattern (any titre) or
 - b. ANA centromere pattern (any titre)
2. Rheumatoid factor $\geq 2\times$ upper limit of normal
3. Anti-CCP
4. Anti-dsDNA
5. Anti-Ro (SS-A)
6. Anti-La (SS-B)
7. Anti-ribonucleoprotein
8. Anti-Smith
9. Anti-topoisomerase (Scl-70)
10. Anti-tRNA synthetase (e.g. Jo-1, PL-7, PL-12; others are: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. Anti-PM-Scl
12. Anti-MDA-5

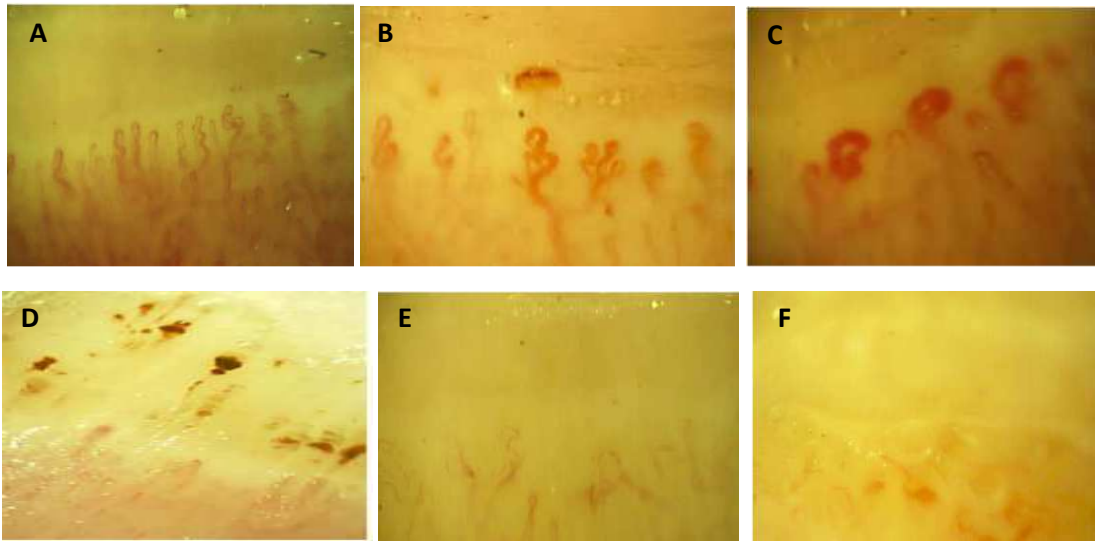
C. Morphologic domain

1. Suggestive radiology patterns by HRCT (see text for descriptions):
 - a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP with OP overlap
 - d. LIP
2. Histopathology patterns or features by surgical lung biopsy:
 - a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP with OP overlap
 - d. LIP
 - e. Interstitial lymphoid aggregates with germinal centres
 - f. Diffuse lymphoplasmacytic infiltration (with or without lymphoid follicles)
3. Multi-compartment involvement (in addition to interstitial pneumonia):
 - a. Unexplained pleural effusion or thickening
 - b. Unexplained pericardial effusion or thickening
 - c. Unexplained intrinsic airways disease[#] (by PFT, imaging or pathology)
 - d. Unexplained pulmonary vasculopathy

HRCT: high-resolution computed tomography; ANA: antinuclear antibody; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; OP: organising pneumonia; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; PFT: pulmonary function testing. [#]: includes airflow obstruction, bronchiolitis or bronchiectasis.

Tabla 1 extraída de American Thoracic Society/European Respiratory Society [16].

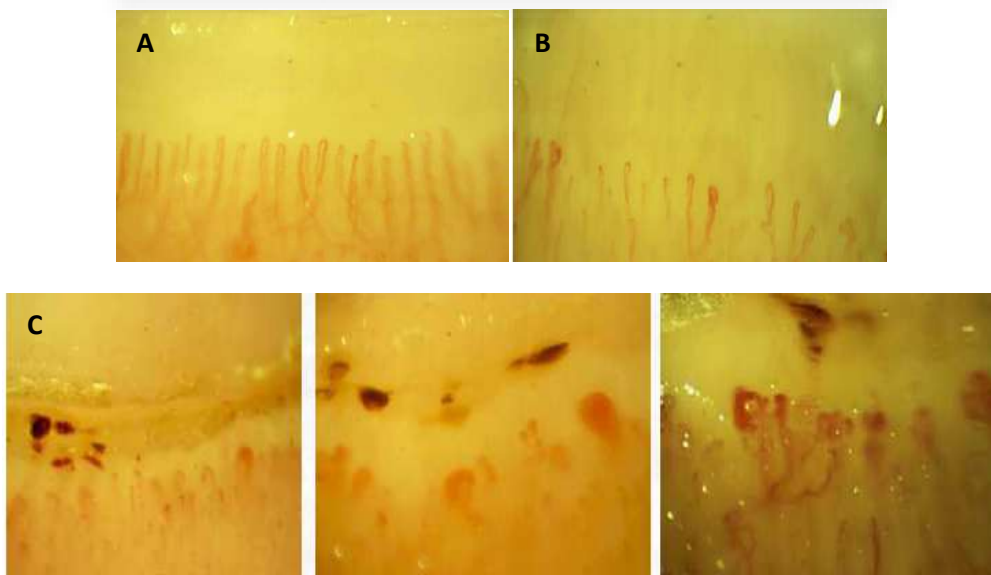
Figura 1. Anormalidades morfológicas en capilaroscopia del lecho ungueal



A) Tortuosidades. B) Ramificaciones. C) Megacapilares.

D) Hemorragias. E) Pérdida capilar. F) Desestructuración del lecho capilar.

Figura 2. Patrones en capilaroscopia del lecho ungueal



A) Patrón normal. B) Patrón inespecífico o inespecífico.

C) Patrón de esclerodermia (de izquierda a derecha: temprano, activo y tardío).

11.2. Anexo II. Cuaderno de recogida de datos



morales **m**eseguer
Hospital General Universitario



**Capilaroscopia del lecho ungueal en pacientes
con enfermedad pulmonar intersticial idiopática
frente a secundaria a enfermedades del tejido
conectivo**

Cuaderno de recogida de datos

Investigadora principal: Lorena Bernal José
Servicio de Medicina Interna de Hospital Morales Meseguer

Código identificativo del
paciente

Anexo IIA. Criterios de inclusión, exclusión y características basales

Criterios de inclusión	SÍ	NO
Diagnóstico al alta de EPI idiopática o EPI secundaria a ETC		
Edad \geq 18 años		
Firma del consentimiento informado		

Criterios de exclusión	SÍ	NO
Paciente en fase aguda o brote de su enfermedad		
Menos de ocho dedos (malformaciones, amputaciones)		
Tratamiento previo al diagnóstico de EPI con amiodarona, bleomicina, metotrexate, nitrofurantoina o ati-TNF		
Antecedente de silicosis, antracosis, beriliosis o asbestosis		
DM		
HTA		
Traumatismo dedos reciente		
Infección reciente del lecho ungueal		
Tratamiento con drogas vasoactivas		
Diagnóstico de Psoriasis		
Intoxicación por cloruro de vinilo, sd de aceite tóxico, trabajador con Martillos neumáticos		

EPI idiopática Patrón radiológico

EPI - ETC ETC

Patrón radiológico

Características basales

Sexo: **Hombre** **Mujer** **Edad:**

Tabaquismo: **Sí** **No**

Tiempo desde diagnóstico EPI (meses):

Tiempo desde diagnóstico EPI-ETC (meses):

Capilaroscopia al diagnóstico de EPI: **Sí** **No**

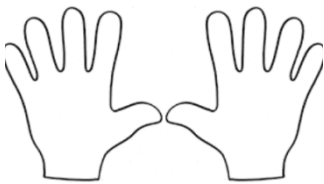
Anexo IIB. Variables capilaroscópicas

1) Estudio cualitativo de anomalías morfológicas (Presencia ✓ o Ausencia X)

Tortuosidades	Pérdida capilar
Ramificaciones	Áreas avasculares
Dilataciones/megacapilares	Desestructuración del lecho capilar
Hemorragias	Plexo venoso prominente

2) Estudio semicuantitativo

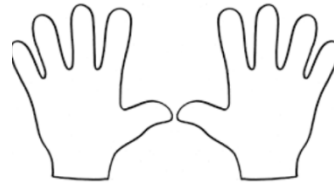
Tortuosidades



Score:

Normal/Alt. Leve/Alt. Moderada/Alt. Grave

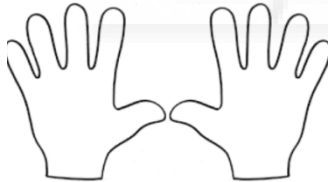
Ramificaciones



Score:

Normal/Alt. Leve/Alt. Moderada/Alt. grave

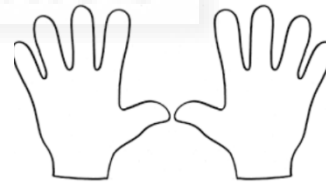
Dilataciones/megacapilares



Score:

Normal/Alt. Leve/Alt. Moderada/Alt. Grave

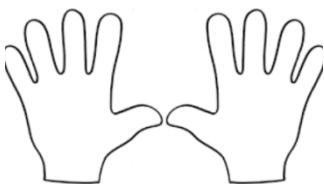
Hemorragias



Score:

Normal/Alt. Leve/Alt. Moderada/Alt. Grave

Densidad capilar lineal



Score:

Normal/Alt. Leve/Alt. Moderada/Alt. Grave

SCORE

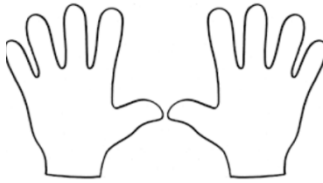
Normal: 0 – 0.5

Alt. leve: 0.6 – 1.5

Alt moderada: 1.6 – 2.5

Alt grave: 2.6 - 3

3) Estudio cuantitativo



Densidad capilar lineal media:

4) Patrón capilaroscópico

- a) Patrón normal
- b) Patrón inespecífico
- c) Patrón de esclerodermia (fase temprana / fase activa / fase tardía)



11.3. Anexo III. Cronograma del plan de trabajo

ACTIVIDADES	Oct/19	Nov/19	Dic/19	Ene/20	Feb/20	Mar/20	Abr/20	May/20	Jun/20
1ª ETAPA	X	X	X						
Análisis de concordancia interobservador	X								
Selección de pacientes	X								
Recogida características basales (cuaderno)	X								
<u>1ª visita</u> - Información estudio - Firma consentimiento - Corroborar características basales - Concretar citas (hoja de información capilaroscopia)	X	X	X						
2ª ETAPA				X	X	X			
<u>2ª visita</u> - Realización capilaroscopia - Recogida variables capilaroscópicas (cuaderno)				X	X	X			
3ª ETAPA							X	X	
- Transcripción variables de cuaderno a <i>Excel</i> - Análisis estadístico							X	X	
4ª ETAPA									X
Escritura de artículo científico									X

11.4. Anexo IV. Información y consentimiento informado para participación en el estudio



morales meseguer
Hospital General Universitario



El objetivo de este documento es aportarle información sobre el estudio al que se le ha invitado a participar, comprobar la adecuada comprensión del mismo, así como la resolución de dudas que puedan surgir antes de que usted decida o no participar.

Lea detenidamente la siguiente información y pregunte al médico/investigador principal del estudio, o bien, co-investigadores todas las dudas que se plantee. Aún así, en este mismo documento aparecen los datos de éstos y un teléfono de contacto al que poder acceder si lo necesitara.

Si decide participar en el estudio, deberá firmar el documento de consentimiento informado con el que se garantiza la voluntariedad de su participación, la confidencialidad de sus datos con fines únicamente de investigación y la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin conllevar ninguna repercusión en su atención sanitaria. Un ejemplar del consentimiento informado será para usted y el otro quedará guardado en su historial médico.

Título del estudio

“Capilaroscopia del lecho ungueal en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial idiopática frente a secundaria a enfermedades del tejido conectivo”

Antecedentes del estudio

La capilaroscopia es una prueba que consiste en visualizar los capilares a través del pliegue ungueal de los dedos de las manos. Es una técnica no invasiva, no dolorosa, que no causa perjuicios en los pacientes y que se realiza de una manera relativamente sencilla en la consulta. Esta prueba se ha utilizado comúnmente para el estudio de determinadas enfermedades reumatológicas. No obstante, ya algunos estudios sugieren que el daño capilar no es más que un

reflejo del daño vascular que se produce en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI). El seleccionarle para el estudio es porque usted está diagnosticado de esta enfermedad, de la cual en ocasiones se desconoce la causa, y entonces se llama EPI idiopática, y en otras ocasiones tiene una base autoinmune y se llama EPI secundaria a enfermedad del tejido conectivo (ETC) y se acompaña generalmente de otras afectaciones como son cutáneas, articulares, musculares... Esta última entidad no siempre tiene por qué acompañarse de otras manifestaciones clínicas o analíticas, lo que hace que se puedan confundir. En este sentido pretendemos evaluar si existen diferencias en los hallazgos encontrados en la capilaroscopia entre estas dos patologías y si, por tanto, ésta es útil como ayuda diagnóstica para su diferenciación.

Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio es determinar si existe diferencias en los hallazgos y patrones capilaroscópicos entre los pacientes diagnosticados de EPI idiopática y secundaria a ETC. Para ello se llevará a cabo un estudio cualitativo, semicuantitativo, cuantitativo y de patrón capilaroscópico en ambos grupos. Por otro lado, se evaluará si pacientes con diagnóstico inicial de EPI idiopática pueden clasificarse como EPI secundaria a ETC en base a los hallazgos capilaroscópicos.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional de tipo transversal en el que se establecerán dos grupos, pacientes diagnosticados de EPI idiopática y pacientes diagnosticados de EPI secundaria a ETC, en función de sus informes clínicos. En este estudio participarán 118 pacientes, en el período de Octubre 2019 – Junio 2020 y se llevará a cabo en las consultas externas de Medicina Interna del Hospital Morales Meseguer (Murcia).

La primera fase del estudio consiste en un análisis retrospectivo donde se obtendrán datos de sus historias clínicas (características basales, antecedentes, diagnósticos) con fines únicamente de investigación. En esta primera consulta, el médico/investigador principal o co-investigadores, asegurará que cumple todos los requisitos para ser incluido en el estudio, y una vez firmado el consentimiento informado, comprobará que sus datos de características basales son correctos, mediante un cuaderno propio para cada paciente.

En esta primera visita, independientemente del grupo al que se pertenezca se concretará con usted el día y hora de realización de la capilaroscopia del lecho ungueal (en los meses de enero, febrero y marzo de 2020) y se le entregará una hoja con información sobre la técnica y recomendaciones que seguir previa realización de ésta (*Anexo V*).

En la segunda visita (en la fecha concretada de los meses de enero, febrero y marzo de 2020) acudirá a las consultas externas de Medicina Interna del Hospital Morales Meseguer (6ª planta) y se realizará la capilaroscopia por parte de los co-investigadores del estudio. Los resultados de los parámetros observados serán transcritos al cuaderno del paciente y será informado de los mismos.

Confidencialidad de la información

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se rige por lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (UE) 2016/679, de 27 de abril de 2016, del Parlamento Europeo y del Consejo; la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal; el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Si usted se compromete a participar en este estudio se recogerá información personal de su historial médico. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo la médico/autora principal, co-investigadores del estudio y el Comité Ético de Investigación Clínica podrán relacionar dichos datos con usted y con su número de historia clínica. Estos datos serán usados y procesados por éstos de manera que ninguna otra persona sabrá que la información se refiere a usted, ya que, a partir de ellos no se podrá averiguar su identidad.

Posibles beneficios y molestias

Por su participación en este estudio no obtendrá beneficios concretos inmediatos, pero los datos que se pueden adquirir con la participación generar nuevos conocimientos y posibles mejoras en los tratamientos de pacientes como usted. La participación en este estudio no implica ningún riesgo adicional.

Compensación por su participación en el estudio

No se ofrecerá ninguna compensación económica por participar en el estudio.

Seguro

Al tratarse de un estudio observacional y no de intervención no se precisa ningún tipo de póliza de seguros para cubrir daños y perjuicios.

Aprobación

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y se realiza en virtud del acuerdo de la Dirección del Centro.

Contactos

En caso de que tenga más preguntas, puede contactar con el médico/autor principal del estudio o bien co-investigadores del mismo:

Investigadora principal: Lorena Bernal José

Co-investigadoras: Andrea Carolina Rodríguez Garcés y Teresa Martínez-Carbonell Baeza

Teléfono de contacto: 968360900 (en horario de 8:00 a 15:00 de lunes a viernes)



CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO

Título: “Capilaroscopia del lecho ungueal en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial idiopática frente a secundaria a enfermedades del tejido conectivo”

Yo,....., tras haber recibido la información por parte del investigador, declaro que:

- ✓ He comprendido la información que me ha ofrecido el investigador del estudio.
- ✓ He leído la hoja de información que se me ha aportado.
- ✓ El investigador del estudio ha respondido a todas mis preguntas sobre éste.

- ✓ He tenido tiempo para considerar mi participación en este estudio y soy consciente de que es totalmente voluntaria.
- ✓ Sé que puedo tomar la decisión de abandonar mi participación comunicándoselo a mi médico cuando yo quiera, sin tener que dar ninguna explicación ni implicando cambios en mi atención sanitaria.

- ✓ Entiendo y acepto que mis datos se recogerán a partir de mis registros médicos, utilizados y transformados (de forma manual y por ordenador) por los investigadores del estudio o por cualquier otra parte designada que esté involucrada en el estudio (médicos y comités de ética).
- ✓ Se mantendrá la confidencialidad de los datos facilitados y no se utilizarán en las publicaciones mi nombre ni otras características identificativas.

Autorizo facilitar la información sobre mí que sea necesaria para el estudio y doy libremente mi consentimiento para participar en éste.

Firma del paciente

Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Anexo V. Información y recomendaciones previas a la capilaroscopia



morales meseguer
Hospital General Universitario



¿Qué es la capilaroscopia?

La capilaroscopia del lecho ungueal es un prueba simple y no invasiva que permite el estudio morfológico y funcional de los capilares a nivel ungueal de los dedos de las manos. Unida a los hallazgos clínicos y marcadores biológicos adecuados adquiere valor y especificidad en el diagnóstico de una amplia gama de enfermedades reumatológicas.

¿En qué consiste?

El paciente se sentará y apoyará la mano a examinar, extendida sobre la mesa, al menos 15 minutos previamente a la evaluación. Se aplicará una gota de aceite de inmersión al pliegue ungueal de cada uno de los cuatro dedos de la mano, evitando el dedo pulgar. El mismo procedimiento se hará en la otra mano.

¿Quién la realizará y dónde?

En el presente estudio se realizará un análisis mediante videocapilaroscopia de todos los pacientes incluidos en el estudio. Se llevará a cabo por un médico especializado en Reumatología o bien por uno en Medicina Interna, ambos investigadores del estudio y pertenecientes a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Morales Meseguer. Ésta se hará en consultas externas de Medicina Interna, 6ª planta del Hospital Morales Meseguer.

Recomendaciones previas a la capilaroscopia

- 1) No deben hacerse la manicura ni usar esmalte de uñas en los quince días previos a la cita.
- 2) No deberán fumar en la hora previa a la evaluación.
- 3) En el caso de que hayan sufrido traumatismos o presente infecciones en algunos de los dedos que no son el pulgar, deberá ponerse en contacto con los investigadores del estudio para informar de ello.

Investigadora principal: Lorena Bernal José

Co-investigadoras: Andrea Carolina Rodríguez Garcés y Teresa Martínez-Carbonell Baeza

Teléfono de contacto: 968360900 (en horario de 8:00 a 15:00 de lunes a viernes).