



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA

TESIS

ASOCIACIÓN DE PATRONES CAPILAROSCÓPICOS CON ENDOGLINAS
SÉRICAS EN ADULTOS CON ESCLERODERMIA SISTÉMICA.

**PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALISTA EN:
DERMATOLOGÍA**

PRESENTA

Dra. Laura Lara Cintora

ASESORES DE TESIS

**Dra. Nancy Pulido Díaz
Dra. María del Pilar Cruz Domínguez
Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Dra. Rosa Angelica Carranza Muleiro**

Ciudad de México, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de la División de Educación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano Del Seguro Social

DRA. NANCY PULIDO DIAZ

Profesor Titular del Curso de Dermatología UNAM
Jefe de Servicio de Dermatología en U.M.A.E. Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano Del Seguro Social

DRA. LAURA LARA CINTORA

Médico Residente del tercer año en la Especialidad de Dermatología
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano Del Seguro Social

Número de Registro: **F-2018-3501-160.**

INDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25
ANEXOS.....	28

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las anomalías morfológicas capilaroscópicas en pacientes con Esclerosis Sistémica (ES) y determinar la correlación de la endoglina como biomarcador profibrótico con la esclerosis sistémica.

Material y métodos: Se realizó un estudio analítico, prolectivo, observacional y transversal con derechohabientes de la UMAE HE, CMN La Raza, del servicio de Reumatología con diagnóstico de ES en base a los criterios de la ACR/EULAR 2013, a los cuales se les realizó capilaroscopia del pliegue ungueal en los últimos 4 dedos de cada mano y se tomaron muestra sanguínea para determinación de niveles séricos de endoglina. Análisis estadístico: estadística analítica y coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes, el patrón más frecuente fue el temprano 45.8%. La principal alteración morfológica fueron capilares elongados (62.5%) y disminución de la densidad de capilares (62.5%) con la que existe una asociación con la elevación de los niveles de endoglina significativa.

Conclusiones: Se encontró que los niveles de endoglina están elevados en los 3 patrones capilaroscópicos de ES comparados con controles sanos, pero no existe diferencia entre cada uno de los patrones. Determinar la endoglina como predictor de úlceras y calcinosis cutánea puede ser útil.

Palabras clave: Esclerosis Sistémica, Esclerodermia Sistémica, capilaroscopia, endoglina.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the capillary morphological abnormalities in patients with systemic sclerosis (SSc) and determine the correlation of endoglin as a pro-fibrotic biomarker with systemic sclerosis.

Material and methods: An analytical, prolective, observational and cross-sectional study was conducted with right-holders of the UMAE CMN La Raza, HE, of the Rheumatology service with a diagnosis of ES based on the criteria of the ACR / EULAR 2013, to which he performed capillaroscopy of the nail fold in the last 4 fingers of each hand and blood samples were taken to determine serum levels of endoglin. Statistical analysis: analytical statistics and Spearman correlation coefficient.

Results: 24 patients were included, the most frequent pattern was the early 45.8%. The main morphological alteration were elongated capillaries (62.5%) and decrease in capillary density (62.5%) with which there is an association with the elevation of significant endoglin levels.

Conclusions: It was found that endoglin levels are elevated in the 3 capillaroscopic patterns of ES compared with healthy controls, but there is no difference between each of the patterns. The determination of endoglin as a predictor of cutaneous ulcers and calcinosis may be useful.

Key words: Systemic sclerosis, Systemic scleroderma, capillaroscopy, endoglin.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia sistémica es una enfermedad multisistémica crónica del tejido conectivo, de etiología desconocida, caracterizada por vasculopatía de pequeños vasos, una fase inflamatoria disimmunitaria con producción de autoanticuerpos ante diferentes antígenos y activación de fibroblastos que inducen fibrosis cutánea extensa y sistémica. La clasificación de la ES de acuerdo a la extensión de la afección cutánea la divide en 2 grupos principales: enfermedad cutánea difusa (EScd) y enfermedad cutánea limitada (EScl), se describe un tercer subtipo menos frecuente, la esclerosis sistémica sin esclerosis cutánea. Típicamente tienen diferente curso y pronóstico. En la EScl el involucro está confinado a cara, cuello y áreas distales de los codos y rodillas. En la EScd la afección cutánea es de predominio proximal en los brazos, muslos y tronco, está asociada con una progresión rápida del engrosamiento cutáneo y compromiso de órganos internos temprano. ^(1,2,3)

El involucro de la microvasculatura causa episodios recurrentes de lesión isquemia-reperfusión que reduce el flujo sanguíneo capilar dejando un estado de isquemia tisular crónica, falta de nutrientes e hipoxia tisular severa. Ante este estímulo se esperaría una respuesta angiogénica regulada y suficiente para la reparación y formación de nuevos vasos, sin embargo la evidencia in vivo indica una respuesta angiogénica dañada en la ES, relacionado con la elevación de los factores angiogénicos. La endoglin es un biomarcador que interviene activamente en el proceso angiogénico y se hipotetiza que podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de la fibrogenesis. El desbalance de factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos está implicado en la progresión del daño

microvascular periférico detectado por la capilaroscopia de los pliegues ungueales. ^(4,5)

El objetivo de este estudio es observar las alteraciones morfológicas de los capilares en los pliegues proximales ungueales de los pacientes con ES y determinar la correlación de la severidad de las normalidades capilaroscópicas de la esclerodermia y el biomarcador; endoglina sérica.

La variación del índice de incidencia y prevalencia de ES se ha reportado debido a las diferencias entre el área geográfica, la definición de la enfermedad y el método de comprobación del caso. ⁽²⁾ La prevalencia es entre 7 y 489 casos por millón de habitantes y una incidencia de 0,6 a 122 por millón de personas por año. ⁽³⁾ Afecta en su mayoría mujeres con una relación 3-12:1, entre la 4ª y 5ª década de la vida. ⁽⁶⁻⁷⁾.

La EULAR propuso criterios para el diagnóstico temprano de ES en los que se incluyen variables clínicas y serológicas, particularmente las relacionadas con las anomalías vasculares como fenómeno de Raynaud, capilaroscopia con patrón de esclerodermia, edema de dedos con tendencia a la esclerodactilia y úlceras digitales. Los aspectos claves de la enfermedad son la inflamación, la vascularización y la formación de tejido conectivo. ^(1,2,3) Los anticuerpos anti-centrómero (ACA) están asociados con EScl y un riesgo incrementado de isquemia digital severa. ⁽²⁾ La vasculopatía se desarrolla temprano con alteración en la microcirculación evidenciada por el daño estructural capilar del pliegue ungueal y por las respuestas vasoespásticas. Se produce visualización celular, apoptosis e infiltrado perivascular con pérdida de la integridad de la capa endotelial causando vasculopatía obliterativa y desaparición de los capilares. ⁽³⁾ La

capilaroscopia es una prueba diagnóstica no invasiva diseñada para evaluar los vasos de la microcirculación que esta conformados por arteriolas, vénulas y capilares. En su disposición normal, los capilares son paralelos entre sí, en número de uno (raramente dos) por papila dérmica y perpendicularmente orientados a la superficie digital. El capilar normal está compuesto por una rama aferente arterial, más delgada y una eferente venosa más gruesa, dispuesto en forma de U invertida o de horquilla como "estructura parecida a un peine".^(8,9,10) El fenómeno de Raynaud es el primer síntoma de ES; está presente en cerca del 95% de los pacientes y está asociado con la anomalías morfológicas de la capilaroscopia, a su vez estas se correlacionan con la severidad y la actividad de la enfermedad. Usando la técnica de Cutolo y colaboradores, se han definido 3 tipos de patrones de esclerodermia. El patrón temprano caracterizado por la presencia de un número pequeño de capilares dilatados, gigantes y microhemorragias, ninguna pérdida capilar evidente y una distribución capilar relativamente conservada. El patrón activo caracterizado por un gran número de capilares gigantes, microhemorragias frecuentes (> 6 por mm) y una pérdida moderada de capilares (20-30%), El patrón tardío caracterizado por una pérdida severa de capilares (>50%) con áreas avasculares extensas, interrupción de la arquitectura de matriz capilar normal. El patrón "tipo esclerodermia" se define como un patrón capilar que muestra marcadores microvasculares mixtos de los patrones capilares de la esclerodermia, pero no encaja con la definición de patrón de esclerodermia "temprana", "activa" y "tardía". En múltiples estudios se observaron patrón de esclerodermia en casi todos los pacientes con ES (97.2%).^(9,11,12)

La esclerodermia es una enfermedad extremadamente compleja, en su patogenia se han descrito factores ambientales, factores genéticos e infecciosos para la activación de la autoinmunidad. Sabiendo que la vasculopatía es la base de las principales complicaciones, hablaremos de algunas de las proteínas que intervienen en su desarrollo y para fines de nuestro estudio nos enfocaremos en la endoglia. Actualmente sabemos que el endotelio es un tejido metabólicamente activo, que responde ante diversos estímulos. La angiogénesis o formación de nuevos vasos a partir de otros preexistentes, depende de la activación, proliferación y migración de las células endoteliales (CE) conducida por estímulos angiogénicos. Diversos estudios indican una respuesta angiogénica dañada en ES. En estadios tempranos de la enfermedad, se encuentra un estado pro-inflamatorio con incremento en la producción de factores angiogénicos dentro de los más importantes están el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante beta ($TGF-\beta$) y sus receptores, factor de crecimiento de fibroblastos -2 (FGF- 2), angiopoyetina 1 (Ang-1), endotelina-1 (ET-1), proteína quimioatrayente monocitaria -1 (MCP-1), receptores del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPAR), calicreínas, moléculas de adhesión vascular y diversas citocinas. En la parte contrareguladora tenemos los factores angioestáticos que incluyen endostatina, angiostatina, trombospodina-1 (TSP-1), angiopoyetina 2, metaloproteínas de la matrix, el receptor CD36 anti-angiogénico, entre otros. El desbalance entre estos factores está implicado en la progresión del daño microvascular periférico. (4,5,13,14)

La endoglina (ENG) o CD15 es una glicoproteína homodimérica transmembrana de 180 kDa y 625 aminoácidos, que pertenece a la familia de proteínas extracelulares de la zona pelúcida. Está codificada en el gen de la endoglina localizado en el cromosoma 9q34. ^(15,16) La endoglina tiene dos isoformas, la S-endoglina expresada significativamente en hígado y pulmón y estudios sugieren que puede comportarse como una molécula antiangiogénica a diferencia de la L-endoglina se expresa altamente en células endoteliales, tanto arterias, venas y capilares, por lo que constituye un potente marcador de la neovascularización. En la ES los fibroblastos se pueden convertir en miofibroblastos, y sobre expresan diversas citocinas principalmente factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y sus receptores, con una regulación autocrina descontrolada. La endoglina actúa como un receptor accesorio tipo III, para el TGF- β , siendo necesario para la activación de la vía de TGF- β /cinasa similar al receptor de activina (ALK). El TGF- β se considera un importante mediador de fibrosis, este induce síntesis de endotelina-1 y es el más potente inductor de miofibroblastos. La vía de señalización del TGF- β /ALK1. Esta vía de señalización intracelular está activada por diversas isoformas de TGF- β y sus receptores en la superficie celular principalmente la endoglina que al interactuar forman un complejo necesario para la fosforilación de unas moléculas señalizadoras llamadas smad, que son factores de transcripción, estas actúan como segundo mensajeros y propagan la señal al núcleo. Podemos encontrar 3 tipos de smads; las smad comunes, las inhibitorias y las smad reguladas por receptores que son smad1,2,3,5 y 8, que son fosforiladas por las ALK1 o ALK5. Los niveles de smad 1 activadores están elevados en fibroblastos de pacientes con ES, no así los niveles de smad 2 o 3 inhibitorias. Los

smad 1, 5 y 8 son fosforiladas en el núcleo por el receptor ALK1 que induce la proliferación y migración de las CE. En ausencia de endoglina, la señalización de TGF- β 1 se canalizaría por ALK5 y smad2 y 3, lo que conduciría a la inhibición de la proliferación y la migración y por tanto a un endotelio quiescente. Las metaloproteinasas de la matriz, secretadas por el endotelio, interrumpen la membrana basal vascular y permiten la invasión de nuevas CE en estructuras tridimensionales tubulares. La formación del lumen y estabilización de la pared vascular por lo pericitos es el proceso final de la angiogénesis, sin embargo la sobreexpresión de metaloproteinasas de matriz-12 (MMP-12) en la ES induce una migración alterada a través del activador del plasminógeno tipo urokinasa (uPA). Aunado a esto se ha propuesto que la endoglina tiene un papel en la organización del citoesqueleto, dando como resultado la formación de microvasos inmaduros e inestables, transpolados a la capilaroscopia como asas gigantes, tortuosas y microhemorragias.^(3,4,16).

Por otro lado, la endoglina soluble (sENG) actúa como una proteína anti-angiogénica que interfiere con la unión de TGF- β a su receptor. Se han informado resultados contradictorios en la literatura disponible sobre la relación entre ENG y hipertensión arterial pulmonar. Aunque recientemente, se encontraron niveles crecientes de sENG en pacientes con esclerosis sistémica con y sin HAP, lo que sugiere un papel para ENG en la vasculopatía ES, independientemente de la presencia de HAP.^(13,17)

Silva et al. Realizaron un estudio en setenta y siete pacientes con ES para determinar la relación de los niveles séricos de los marcadores angiogénicos

(VEGF, endoglina y endostatina) y el daño vascular en relación a la presencia o ausencia de úlceras digitales. Encontrando que los niveles séricos de endoglinas estaban significativamente diferentes en pacientes con EScl vs EScd y entre los diferentes patrones capilaroscópicos temprano, activo o tardío (elevados en EScd y en el patrón tardío). Además identificaron que los niveles séricos de las endoglinas se encontraban más elevados en pacientes con úlceras digitales activas, considerándolo un factor de riesgo potencial para desarrollo de úlceras digitales. ⁽¹⁴⁾ Se ha encontrado que la forma soluble de endoglina, al igual que ocurre con la forma soluble del betaglicano, bloquea la unión del TGF- β 1 a sus receptores e inhibe la señalización vía ALK5 en células endoteliales. Otros autores señalan que en la ES la deficiencia de endoglina en las células endoteliales es la que favorece la señalización por ALK1. Se postula que la función de la endoglina va a depender de la isoforma como de las células donde se exprese. La mayoría de las situaciones fisiopatológicas en las que se ha implicado la endoglina está relacionada con una posible regulación de los efectos del TGF- β , sin embargo se cree que podría desempeñar funciones independientes de esta vía, basándose en el hecho de que en la superficie de las células endoteliales están sobre expresadas más moléculas de endoglina que complejos de receptores. Su sobreexpresión en fibroblastos y células estromales, hepáticas y renales han puesto de manifiesto su intervención en la modulación de la fibrosis en enfermedad renal progresiva y fibrosis hepática. Lo cual se ha transpolado a investigaciones recientes en la ES, creyendo que interviene en la fibrogenesis por el aumento de la proliferación endotelial y aumento de las MEC aberrantes. ^(18,19,20)

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo principal fue determinar la relación entre los niveles de la endoglina sérica y las anomalías morfológicas capilaroscópicas de adultos con esclerosis sistémica. Se realizó un estudio transversal, analítico, prospectivo, observacional y prolectivo, del 01 de octubre del 2018 al 31 de enero del 2019 en el hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” de Centro Médico Nacional La Raza (HECMNR) en derechohabientes con diagnóstico de ES con base a los criterios de EULAR/ACR 2013 pertenecientes a la consulta externa de Reumatología. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, ambos géneros que acepten participar en el estudio y que hayan firmado el consentimiento informado. Los criterios de no inclusión fueron el diagnóstico de otra enfermedad de tejido conjuntivo con alteraciones capilaroscópicas ya conocidas como dermatomiositis, procesos infecciosos activos actualmente diagnosticados por clínica, adactilia congénita o traumática de los dedos sometidos a estudio, gangrena digital y el diagnóstico de cáncer. Los criterios de exclusión fueron la revocación del consentimiento informado posterior a la firma del mismo, aumento en el grosor de la piel en la zona estudiada que no permitan la visualización de capilares de cada dedo a evaluar y microtraumatismos de la zona a tratar 1 mes antes del estudio de la capilaroscopia. A todos los pacientes se les realizó historia clínica y exploración física con captura de información en las hojas de recolección (Anexo 1). Los pacientes con criterios de no inclusión y exclusión no fueron incluidos en el análisis estadístico final de los datos.

Se realizó muestreo aleatorio simple, mediante controles hospitalarios, apareamiento por género y grupo de edad. Se seleccionaron pacientes sanos que acudieron a la consulta externa de Dermatología del CMN “La Raza” por cualquier razón, excepto por enfermedades de la colágena, que aceptaron participar voluntariamente y firmaron el consentimiento informado.

Se citaron a la consulta externa de Reumatología a los pacientes que aceptaron participar en el protocolo y que cumplieron con los criterios de selección. La capilaroscopia fue realizada por el mismo investigador con técnica estandarizada, con microscopio digital con USB MS200 OBI, conexión USB, cámara 2MP, Zoom 400x, WIN-MAC, conectado a computadora portátil MacBook Air. Los pacientes permanecieron aclimatándose durante 20 minutos en sala. Inicialmente se aplicó una gota de aceite de inmersión directo sobre el pliegue ungueal proximal de los últimos 4 dedos de cada mano, bajo previa explicación del estudio, se tomaron fotografías con una magnificación de 200X. Se analizó la morfología del plexo capilar, que incluía; número de capilares por mm, la densidad capilar, elongación y dilatación capilar, megacapilares, microhemorragias, con esto se realizó un score capilaroscópico y estableció en uno de los 3 patrones capilaroscópicos de ES establecidos por Cutolo y col. Los cuales son el patrón temprano, activo y tardío. Al término del estudio se otorgó una evaluación rápida global de los hallazgos capilaroscópicos a los pacientes (Anexo 3).

La medición de la endoglina sérica se realizó a 24 pacientes y 24 controles, mediante extracción de sangre venosa periférica, con jeringa de 5ml, se obtuvieron 4 ml de sangre, los cuales se centrifugaron a 3500 rpm durante 20 minutos, posteriormente se separo el suero en tubos eppendorf, cada uno con 600 microlitros y se criopreservaron a -70 °C hasta su uso. Los niveles séricos de endoglina se determinaron en pacientes con ES y controles sanos, las muestras fueron procesadas por duplicado con un kit comercial ELISA (ELISA Kit for Endoglin (ENG) Organism species: Homo sapiens (Human) Wuhan USCN Business Co.,Ltd. No. Producto SEA980Hu), con una sensibilidad de 0,063 ng / ml y un rango de ensayo de 0.156-10 ng / ml, de acuerdo con las instrucciones proporcionado por el fabricante.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos presentados se analizaron como la media \pm SD o medianas y rangos (mínimo-máximo) de múltiples determinaciones en dependencia del previo cálculo de la distribución de los datos. Las variables cualitativas serán presentadas como n y porcentajes.

La diferencia entre las múltiples determinaciones de los grupos observados fueron comparados con prueba ANOVA o Kruskal-Wallis según correspondía, usando SPSS versión 21. Para el análisis de las variables categóricas se utilizará el test Chi- cuadrada o test de Fisher.

Para evaluar la asociación entre los hallazgos capilaroscópicos y los niveles séricos de endoglina, se realizó un análisis de correlación de Spearman. Los valores de $Rho \geq 6$ fueron considerados como de buena correlación.

Finalmente acorde a la prevalencia de patrones capilaroscópicos encontrados se calculó su OR (I.C. 95%).

Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos $p < 0.001$ como altamente significativos.

RESULTADOS

En el análisis final se incluyeron 24 pacientes de los cuales el 95.8 % (23) fueron mujeres y el 4.2% (1) fue un hombre. La edad media de los pacientes fue de 58 años \pm 10 años, con una edad mínima referida de 41 años y una edad máxima de 75 años. Se clasificó a los pacientes de acuerdo a la afección cutánea, la mayoría correspondió a Escl con un 58.3% y la minoría a Escd con un 41.7%. Los pacientes estudiados presentaron una media de 42 ± 10 años de evolución de los síntomas y una mediana de 14 años (2/40) de tiempo de diagnóstico. En la evaluación de enfermedades autoinmunes, la asociación más frecuente encontrada fue con enfermedad tiroidea un 33.3% seguido de Síndrome de Sjögren con 16.7%.

Los resultados clínicos de afectación por órganos arrojó que el principal órgano afectado es a nivel pulmonar con 37.5%. El Fenómeno de Raynaud se encontró presente en el 87.5%. El resto de las características clínicas de los pacientes con ES se resumen en la tabla 1.

El patrón capilaroscópico más frecuente fue el patrón temprano con 45.8%, seguido de patrón tardío un 37.5% y activo un 16.7%. De estos el 62.5 % tenían una densidad de capilares disminuida (gráfico 1 y 2). Se encontró en 3 de los controles sanos que presentaban patrón normal con anomalías funcionales, manifestándose como microhemorragias, capilares ramificados y elongados. Las alteraciones morfológicas se resumen en la tabla 2.

Tabla 1. Características Clínicas de pacientes con ES

<i>Datos demográficos</i>	<i>Resultados de cohorte (n=24)</i>
años, media \pm SD	58 \pm 10
Mujer, n (%)	23 (95.8)
Hombre, n (%)	1 (4.2)
Años de diagnóstico, mediana (min-max)	14(2/40)
Inicio de síntomas, media \pm SD	42 \pm 11
<i>Subtipo clínico cutáneo, n (%)</i>	
ES cutánea difusa	10(41.7)
ES cutánea Limitada	14 (58.3)
Fenómeno de Raynaud	21(87.5)
<i>Co-morbilidades , n (%)</i>	
Artritis reumatoide	1 (4.2)
Síndrome Sjögren	4 (16.7)
Dermatopolimiositis	1 (4.2)
CBP	1 (4,2)
Lupus Eritematoso Sistémico	0 (0)
Síndrome de Antifosfolípidos	0 (0)
Cáncer	0 (0)
Diabetes Mellitus	4 (16.7)
HAS	7 (29.2)
Enfermedad tiroidea	8(33,3)
Otras enfermedades	12(50)
<i>Tratamiento</i>	
Calcioantagonistas	16 (66.7)
Esteroides	4(16.7)
Otros	16(66.7)
<i>Manifestaciones Cutáneas e Involucro de órganos</i>	
Ulceras digitales	4 (16.7)
Calcinosis	4 (16.7)
Esclerodactilia	15 (62.5)
Telangiectasias	10(41.7)
Involucro a pulmón	9(37.5)
Involucro a esófago	6(26.1)
Involucro articular	6(26.1)
Involucro cardíaco	3(12.5)
Involucro renal	0 (0)

Tabla 2. Pacientes con ES. Alteraciones morfológicas y patrones capilaroscópicos.

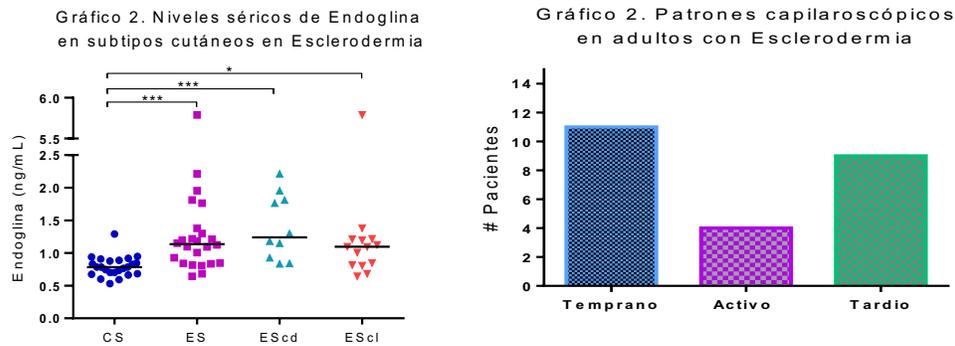
<i>Morfología capilar</i>	<i>Resultados de cohorte (n=24)</i>
Número de capilares /mm, mediana(min-max)	6 (1-15)
Densidad de capilares anormal, n (%)	15(62.5)
Capilares ramificados, n (%)	12 (50)
Capilares gigantes, n (%)	7 (29.2)
Capilares elongados, n (%)	15 (62.5)
Capilares dilatados, n (%)	13 (54.2)
Microhemorragias, n (%)	7 (29.2)
Pérdida capilar > 20%, n (%)	15 (62.5)
Campos avasculares, n (%)	13 (54.2)
Desorganización vascular, n (%)	17 (70.8)
<i>Patrones Capilaroscópicos</i>	
Temprano, n (%)	11 (45.8)
Activo, n (%)	4 (16.7)
Tardío, n (%)	9 (37.5)

Pacientes Sanos. Alteraciones morfológicas y patrones capilaroscópicos.

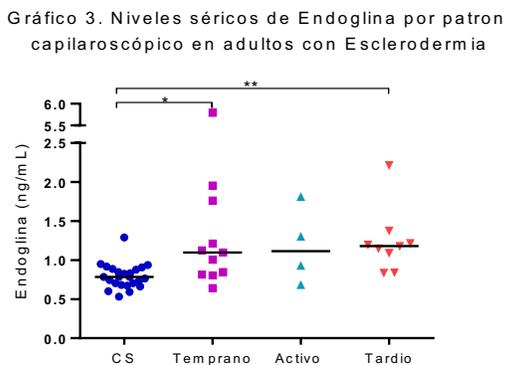
<i>Morfología capilar</i>	<i>Resultados de cohorte (n=24)</i>
Número de capilares /mm	13 ± 2
Densidad de capilares normal, n (%)	24 (100)
Capilares ramificados, n (%)	3 (12.5)
Capilares gigantes, n (%)	0 (0)
Capilares elongados, n (%)	2 (8.4)
Capilares dilatados, n (%)	0 (0)
Microhemorragias, n (%)	4 (16.7)
<i>Patrones Capilaroscópicos</i>	
Normal, n (%)	21(87.5)
Normal con alteraciones funcionales, n (%)	3 (12.5)

La prueba realizada con Kit comercial para ELISA en Endogлина demostró una R cuadrada de 0.9 que es altamente confiable.

Los niveles de endoglina séricos fueron de 1.13 ng/mL (0.64-5.78) y en controles sanos 0.78 ng/mL (0.53-1.28). Por lo cual se demostró que la endoglina sérica esta significativamente $p < 0.001$ más elevados en pacientes con ES y el subtipo EScd comparados con controles sanos. No se demostró diferencia estadística entre los subtipos clínicos (Gráfico 2).

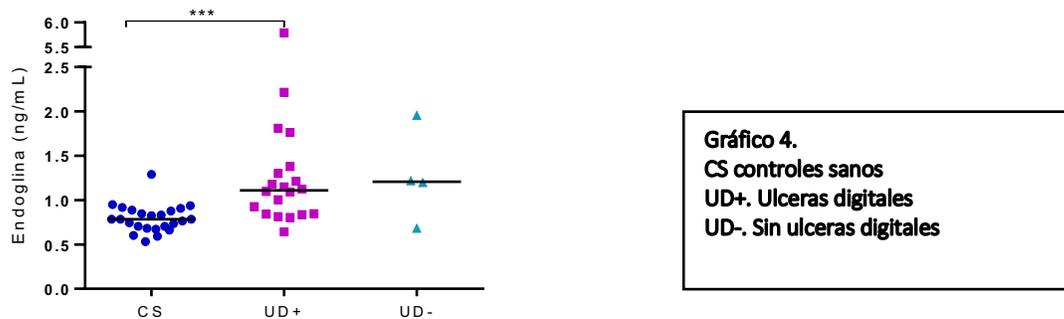


En base al análisis realizado se demostró que en el patrón tardío y temprano los niveles de endoglina están elevados comparados con el patrón normal en controles sanos sin embargo no existe diferencia significativa entre las concentraciones de endoglina sérica con los 3 patrones capilaroscópicos de ES (Gráfico 3).



En este estudio se encontró que existe diferencia de los niveles de endoglina sérica en los pacientes con ES que presentan úlceras digitales con una $p < 0.0004$ (Gráfico 4) y también entre los que presentan calcinosis con una $p < 0.0003$ (Gráfico 5).

Gráfico 4. Niveles séricos de Endoglina en presencia de úlceras digitales en adultos con Esclerodermia



Por último se demostró que la principal alteración morfológica en pacientes con ES fue la disminución de la densidad de capilares y que existe una asociación con la elevación de los niveles de endoglina significativa $P < 0.0002$. (Gráfico 6)

Gráfico 6. Relación de Endoglina con densidad de capilares en adultos con Esclerodermia

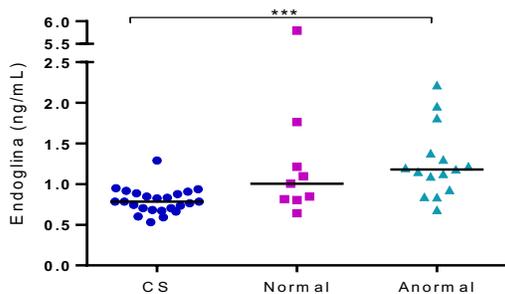
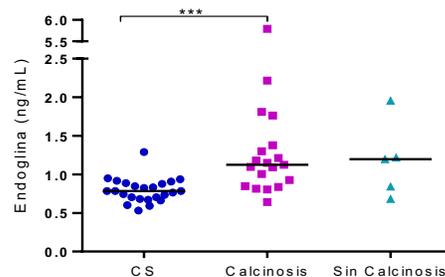


Gráfico 5. Niveles séricos de Endoglina en adultos con Esclerodermia y calcinosis



DISCUSIÓN

La esclerosis sistémica presenta altas tasas de morbilidad y mortalidad entre las enfermedades reumáticas autoinmunes. Hasta la actualidad quedan muchas interrogantes por resolver en cuanto a la etiopatogenia en la esclerosis sistémica y el desarrollo marcado de fibrosis cutánea y de otros órganos. Se ha reportado que las principales causas de muerte son la fibrosis pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar que han suplantado las crisis renales. Estas causas están relacionadas principalmente con la disfunción endotelial, una reactivación vascular anormal, hipoxia, una neoangiogénesis insuficiente y estrés oxidativo con daño directo sobre las células perivasculares que contribuye a la fibrosis tisular y la disfunción orgánica.

En el presente estudio coincide con la literatura reportada, mostrando que el principal órgano afectado en los pacientes estudiados es el pulmón, sin embargo cabe resaltar que ningún paciente presenta afección renal, considerando que esta es la segunda causa de muerte en la ES. El Fenómeno de Raynaud es el síntoma que se presenta de forma más precoz y se reporta en más del 90% de los pacientes, en este estudio se encontró presente en el 87.5%.

Muchos estudios han identificado biomarcadores vasculares implicados en la microangiopatía periférica. La expresión de endoglina predomina en el endotelio vascular y se ha considerado que está sobre expresada en procesos angiogénicos, donde se ha inducido daño de la pared vascular, está es capaz de inhibir los efectos de TGF-B como la producción de proteínas de matriz

extracelular, la disminución de la migración y proliferación celular y por lo tanto la formación de los túbulos vasculares, como sucede en algunas enfermedades por ejemplo, preeclampsia, neoplasias, fibrosis renal y recientemente en la esclerosis sistémica. (8,14)

En la literatura internacional hay variabilidad entre si existe una asociación significativa con algunas citocinas y el daño microvascular. Por esta variabilidad se piensa que la función de la endoglina depende de la isoforma y del tipo celular en el que se encuentre.

Silva et al. describe la relación de los niveles elevados de endoglina en pacientes con Escd y con el patrón tardío en la capilaroscopia de la esclerosis sistémica, así como con el desarrollo de úlceras digitales en la esclerosis sistémica y considera que la endoglina puede ser un predictor de úlceras digitales. (20, 21,22)

De acuerdo a la hipótesis de este estudio, se observó que los pacientes que tenían anomalía morfológica con un número anormalmente reducido de capilares tenían mayores niveles de endoglina sérica. Además los pacientes con ES tenían niveles séricos de endoglina más elevados comparados con controles sanos, sin embargo no se demostró que existiera diferencia entre alguno de los patrones de esclerodermia establecidos, tanto temprano, activo o tardío.

Un hallazgo interesante fue que los pacientes que han presentado dentro de su evolución cutánea úlceras digitales y/o calcinosis se encontraron niveles significativos más elevados de endoglina, lo cual concuerda con el estudio reportado por Silva et al.

CONCLUSIONES

La investigación realizada determina que los niveles de la citosina endoglina están elevados en todos los patrones capilaroscópicos establecidos en pacientes con ES y mayormente en el patrón tardío, pero no existe diferencia entre cada uno de los patrones capilaroscópicos de ES ni entre los subtipos clínicos.

El patrón temprano fue el más frecuente, sin tener relación con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Dentro de las alteraciones morfológicas más frecuentes encontramos principalmente disminución de la densidad capilar, capilares alongados, desorganización vascular y campos avasculares. Determinado que a menor número de capilares los niveles de endoglina se elevan, sin embargo esta citosina no sirve como marcador específico de la enfermedad.

La videocapilaroscopia es un estudio no invasivo que nos brinda una evaluación rápida y económica de los plexos capilares con lo que podemos interpretar el daño microvascular periférico en cada visita al consultorio. Esto es de utilidad tanto criterio diagnóstico como en el seguimiento de pacientes con ES.

Se encontró una asociación con la endoglina en pacientes con ES que durante su evolución desarrollaron úlceras y calcinosis cutánea, lo cual podría ser un predictor de este tipo de lesiones cutáneas.

BIBLIOGRAFÍA

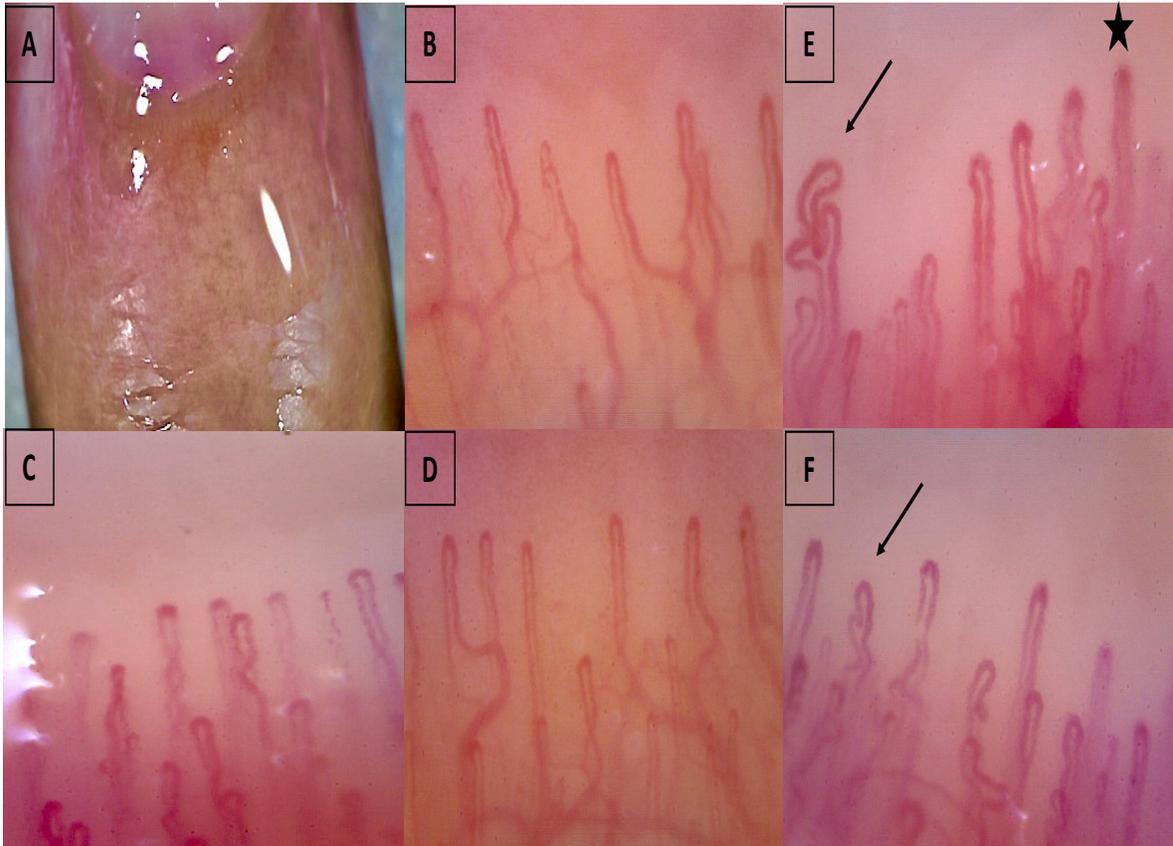
1. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(2):165-70.
2. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):857-69.
3. Aspe Unanue L, González Hermosa MR, Gardeazabal García J. Esclerodermia (esclerosis sistémica). *Piel*. 2010; 25(5):252-66.
4. Mannetti M, Guiducci S, Ibbá-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(6A):1241-54.
5. Gigante A, Navarini L, Margiotta D, Barbano B, Afeltra A, Rosato E. In systemic sclerosis, microvascular and hands digital arteries damage correlates with serum levels of endostatin. *Microcirculation*. 2018; 25(4):e12449.
6. Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, Del Cid CC, Imamura PM, Catoggio LJ. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17(2):59-63.
7. Graña D, Vargas A, Bérez A, Goñi M, Danza A. Esclerosis sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico. Experiencia de un grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. *Rev Urug Med Interna*. 2018; 3(1):15-22.

8. De Martinis M, Ginaldi L. Capillaroscopy opens a window to look inside. *Rheumatol Curr res.* 2014; 4(1): 4e-112.
9. Pizzorni C, Sulli A, Smith V, Lladó A, Paolino S, Cutolo M, et al. Capillaroscopy in 2016: new perspectives in systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port.* 2016; 41:8-14.
10. Etehad M, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? *Biomed Res Int.* 2015;974530.
11. Mihai C, Smith V, Dobrota R, Gheorghiu AM, Cutolo M, Distler O. The emerging application of semi-quantitative and quantitative capillaroscopy in systemic sclerosis. *Microvasc Res.* 2018;118:113-20.
12. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, Piette Y, et al . Nailfold capillaroscopy and clinical applications in systemic sclerosis. *Microcirculation.* 2016; 23(5):364-72.
13. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, Alvaro S, Ruscitti P, Giancomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(10):590-4.
14. Silva I, Almeida C, Teixeira A, Oliveira J, Vasconcelos C. Impaired angiogenesis as a feature of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2016; 35(7):1743-51.
15. Garía-Pozo L, Miquilena-Colina ME, Lozano-Rodríguez T, García-Monzón C. Endoglin: estructura, funciones biológicas y papel en la fibrogenesis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100(6):355-60.

16. Trentin Brum S, Demasi AP, Fantelli Stelini R, Cintra ML, Cavalcanti de Araujo V, Borges Soares A. Endoglin is highly expressed in human mast cells. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018; 15:616-23.
17. Coral-Alvarado PX, Garces MF, Caminos JE, Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF, Quintana G. Serum endoglin levels in patients suffering from systemic sclerosis and elevated systolic pulmonary arterial pressure. *Int J Rheumatol*. 2010;969383.
18. Chora I, Guiducci S, Manetti M, Romano E, Mazzotta C, Bellando-Randone S, et al. Vascular biomarkers and correlation with peripheral vasculopathy in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(4):314-22.
19. Velasco González S. Las isoformas del Endoglina en la señalización del TGF1 [Tesis doctoral]. España: Universidad de Salamanca; 2009. 224 p.
20. Muñoz-Felix J, Oujo B, López-Novoa JM. The role of endoglin in kidney fibrosis. *Expert Rev Mol Med*. 2014; 16: e18.
21. Silva I, Teixeira A, Oliveira J, Almeida I, Almeida R, Águas A, et al. Endothelial dysfunction and nailfold videocapillaroscopy pattern as predictors of digital ulcers in systemic sclerosis: a cohort study and review of the literature. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015; 49(2):240-52.
22. Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(2):140-52.

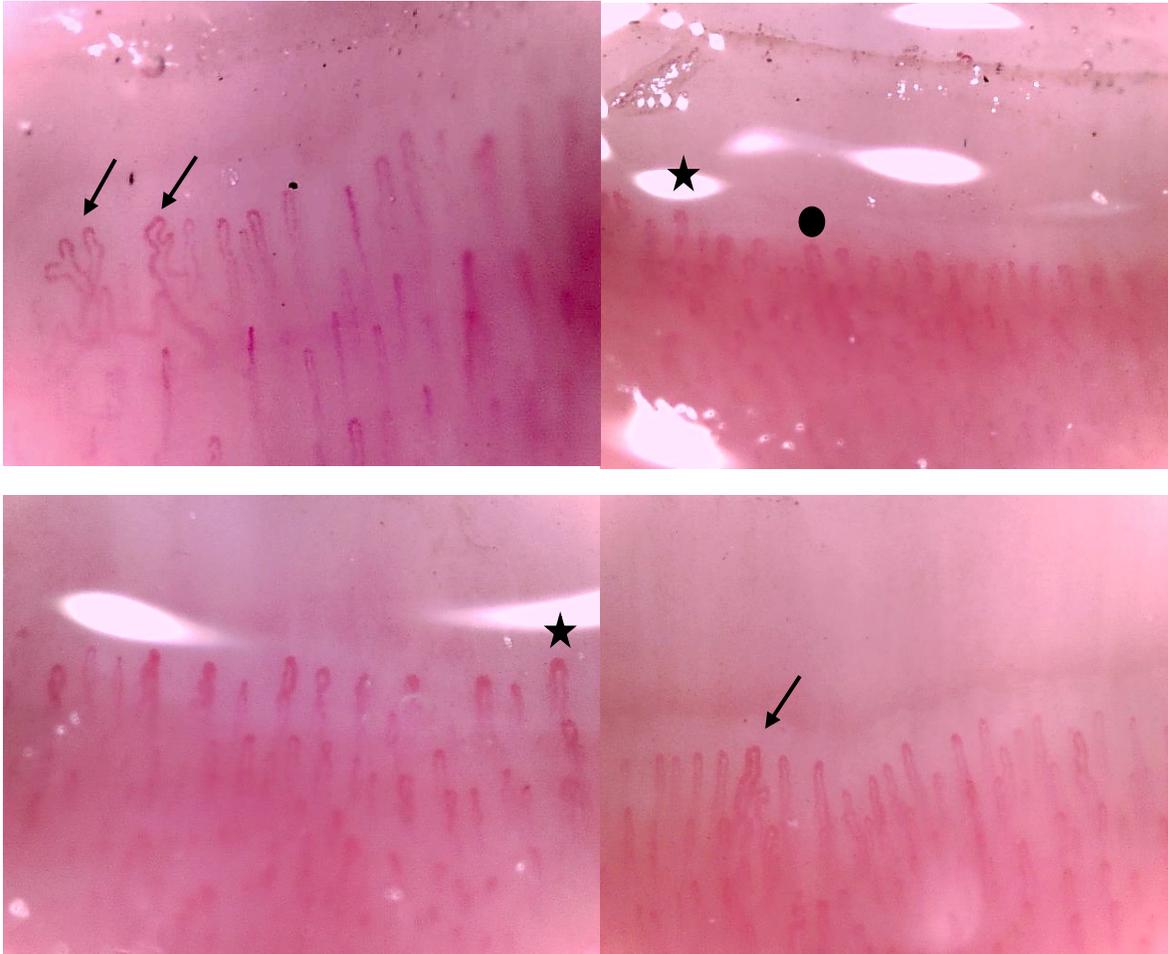
ANEXO ICONOGRÁFICO DE PATRONES CAPILAROSCÓPICOS.

PATRÓN NORMAL



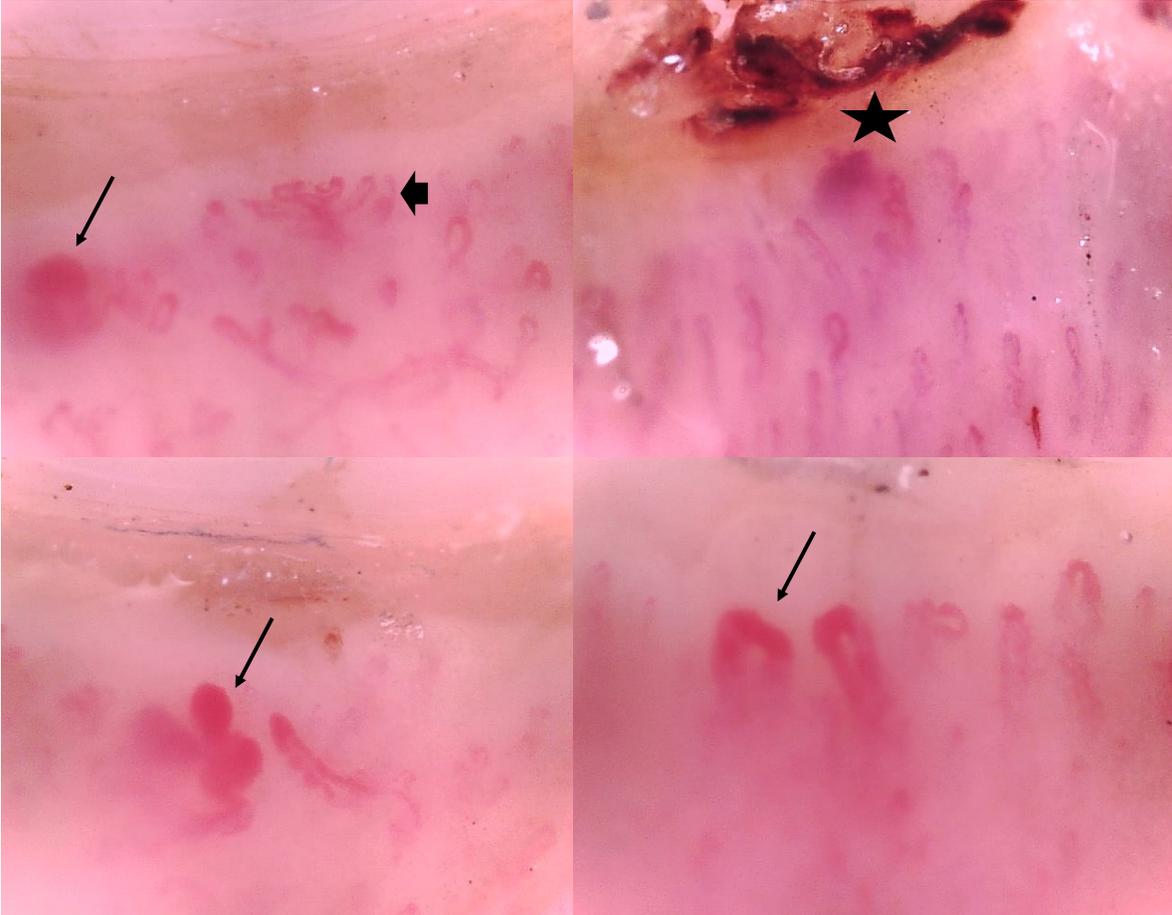
A.Vista macroscópica de cutícula y pliegue proximal. B, C y D. Patrón normal. Capilares en forma de peine, densidad conservada. E y F. Patrón normal con anomalías funcionales en 2 pacientes femeninos sin comorbilidades. La flecha señala capilares ramificados. La estrecha los capilares elongados.

PATRÓN TEMPRANO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA



Imágenes que muestra la densidad capilar conservada. Fechas señalan los capilares ramificados. Las estrellas los capilares elongados. Los círculos capilares dilatados.

PATRÓN ACTIVO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA



Las imágenes muestran disminución de la densidad capilar, con flechas los capilares gigantes y dilatados, las cabezas de flecha la desorganización estructural, la estrella hemorragias activas y depósitos de hemosiderina.

PATRÓN TARDÍO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA



Las imágenes muestran con flechas hemorragias, las estrellas los campos avasculares mayores del 50% por mm.

ANEXO 2.

Hoja de recolección de datos
Protocolo de investigación

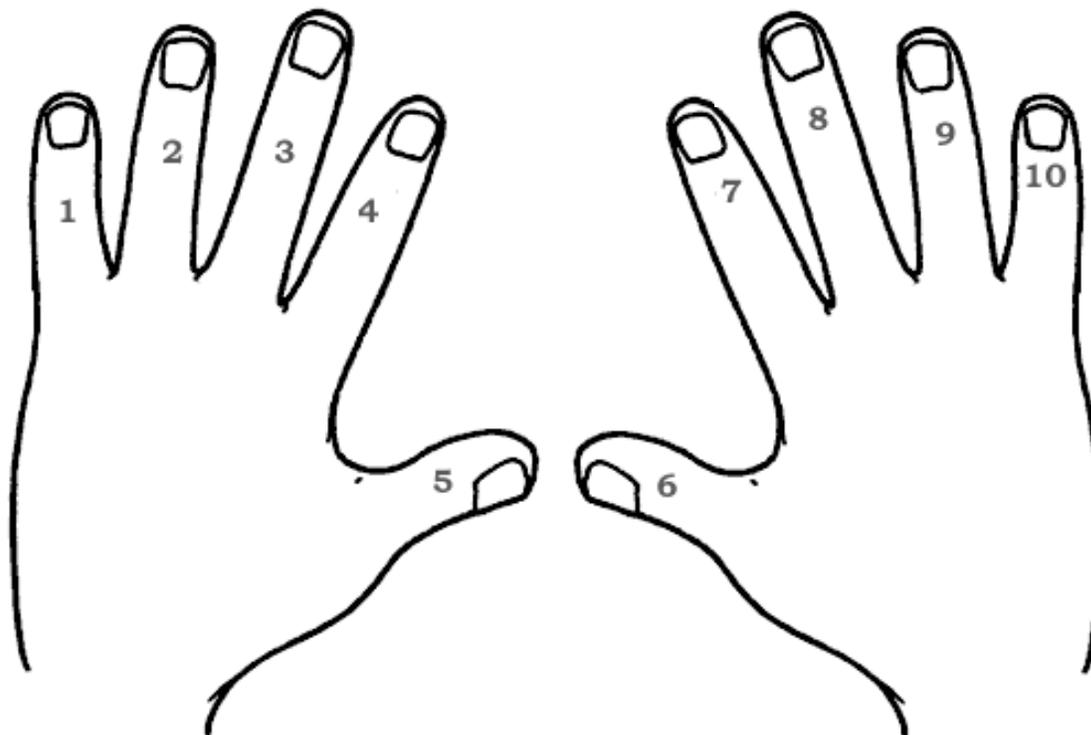
Asociación de patrones capilaroscópicos con endoglinas séricas en adultos con esclerodermia sistémica.

Nombre: _____ NSS: _____
Edad: _____ Teléfono: _____

Fecha del estudio ____/____/____	No. Progresivo _____		
Fecha de nacimiento ____/____/____	Genero M:___ F:___	Edad de Inicio de los síntomas (años):	Fenómeno de Raynaud Si:___ No:___
Talla:	Peso:	Años de diagnóstico:	Subtipo clínico EScd____. EScl____
Sjögren: Si ___ No ___ AR: Si ___ No ___	CBP: Si ___ No ___ LES: Si ___ No ___ SAF: Si ___ No ___ Cáncer: Si ___ No ___	DM 2: Si ___ No ___ HAS: Si ___ No ___ Otra enfermedad: Si ___ No ___	Ulceras digitales: Si ___ No ___ Clacnosis: Si ___ No ___ Esclerodactilia: Si ___ No ___ Telangiectasias: Si ___ No ___ HAP: Si ___ No ___
Normal _____ Rodnan1-14 _____ Rodnan 15-29 _____ Rodnan 30-39 _____ Rodnan > 40 _____	PCR: mm/hr VSG: mg/L ANA: AntiScl-70: ACA:	Involucro de órganos Pulmón: Si ___ No ___ Esófago: Si ___ No ___ Articulación: Si ___ No ___ Cardiaco: Si ___ No ___ Renal: Si ___ No ___	Calciantagonistas: Si ___ No ___ Esteroides Si ___ No ___ Ninguno: Si ___ No ___
Nivel de endoglina _____ ng/mL	Densidad de capilares: ___/mm Capilares ramificados: Si ___ No ___ Score capilaroscópico: 1: ___ 2: ___ 3: ___	Anormalidades capilaroscópicas Capilares gigantes: Si ___ No ___ Dilatación de Capilares: Si ___ No ___ Capilares elongados: Si ___ No ___ Microhemorragias: Si ___ No ___ Campo avascular: Si ___ No ___ Desorganización vascular: Si ___ No ___	Diámetro arteriolar: ___ µm Diámetro venoso: ___ µm Diámetro total: ___ µm

ANEXO 3.
EVALUACIÓN MORFOLÓGICA GLOBAL

Nombre: _____ Fecha: _____



Mano izquierda

Mano derecha