



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

“ASOCIACIÓN DE DISTROFIA UNGUEAL CON ALTERACIONES  
CAPILAROSCÓPICAS, NIVELES DE ENDOTELINA-1, ACTIVIDAD Y  
CRONICIDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”.

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PRESENTA:

DRA. VIOLETA HIGUERA ORTIZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

REUMATOLOGÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR: DR. LUIS HUMBERTO SILVEIRA TORRE

CO ASESOR: DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL. AGOSTO DE 2012.



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.

Dr. Luis Humberto Silveira Torre

Asesor de Tesis

Investigador en Ciencias Médicas E

Profesor Adjunto del Curso

Departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Coasesor de tesis

Investigador en Ciencias Médicas

Departamento de Inmunología y Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Manuel Martínez-Lavín García-Lascurain  
Investigador en Ciencias Médicas  
Jefe y Profesor Titular del Curso  
Departamento de Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis maestros, Dr. Manuel Martínez-Lavín, Dra. Angélica Vargas, Dra. Aline Martínez, en especial a mis asesores de tesis Dr. Luis M Amezcua y Dr. Luis H Silveira, por que cada uno de ustedes es parte de mi formación, por enseñarme lo maravilloso de la reumatología.*

*Dr. Silveira no tengo palabras para agradecer cada uno de sus consejos, las tarjetas rojas, su dedicación, su infinita paciencia, siempre lo recordaré con especial cariño.*

*A mis padres por el amor que me han brindado cada día de mi vida, por ser un gran ejemplo de integridad, constancia y esfuerzo, por que cada uno de mis logros es gracias a ustedes.*

*A mi maravilloso y amado esposo, Gilberto, por tu amor y apoyo incondicional en todo momento, por impulsarme cada día, por sacar lo mejor de mí, por que a tu lado todo siempre es mejor.*

## ÍNDICE

I.	TÍTULO.....	6
II.	RESUMEN.....	7
III.	MARCO TEÓRICO.....	8
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	12
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
VI.	HIPÓTESIS .....	14
VII.	OBJETIVO .....	15
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
X.	RESULTADOS.....	20
XI.	DISCUSIÓN.....	24
XII.	CONCLUSIONES.....	26
XIII.	REFERENCIAS.....	27

## **I. TÍTULO**

Asociación de distrofia ungueal con alteraciones capilaroscópicas, niveles de endotelina -1, actividad y cronicidad en el lupus eritematoso sistémico

## II. RESUMEN

Existe una gran variedad de anomalías ungueales descritas en lupus eritematoso sistémico (LES), a las cuales en raras ocasiones se les considera un signo específico de la enfermedad. Sin embargo, estas han sido asociadas con un mayor grado de actividad. Existe muy poca información acerca de la asociación entre la distrofia ungueal en el LES y las manifestaciones clínicas, la capilaroscopia o la serología.

Objetivo: Evaluar la posible asociación entre la distrofia ungueal y un mayor grado de actividad, alteraciones capilaroscópicas y mayores niveles plasmáticos de endotelina-1 (ET) en pacientes con LES.

Metodología: Estudio observacional, prospectivo, analítico y transversal, de pacientes con LES de la consulta del Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Se dividió a los pacientes en dos grupos, uno con y el otro sin distrofia ungueal (grupo control). Se compararon las características clínicas, las demográficas, las serológicas, las capilaroscópicas, los niveles plasmáticos de ET, así como el grado de actividad y cronicidad de los pacientes con distrofia con las de los pacientes sin distrofia.

Resultados: Entraron 40 pacientes al estudio, 19 de ellos (47%) presentaron distrofia ungueal y 21 no la presentaron. Se encontró una asociación significativa con un mayor índice de cronicidad ( $p= 0.01$ ) y mayor edad ( $p= 0.03$ ) en los pacientes del grupo con distrofia. No se encontró asociación entre la serología y la distrofia ungueal. Se observaron alteraciones capilaroscópicas en 52% de los pacientes del grupo con distrofia y en 4.7% de los pacientes en el grupo control ( $p=0.001$ ). Las alteraciones más frecuentes en el grupo con distrofia fueron las dilataciones capilares (52%) y las tortuosidades (21%).

Conclusiones: La distrofia ungueal se asocia con un índice mayor de cronicidad, mayor edad y alteraciones capilaroscópicas, lo que sugiere que es causada por daño microvascular.



### III. MARCO TEÓRICO

Las alteraciones ungueales asociadas con las enfermedades sistémicas son importantes para el reumatólogo y pueden ser el signo inicial de presentación de dichas enfermedades. En raras ocasiones se les considera como manifestaciones específicas de las enfermedades del tejido conjuntivo. A pesar de que su presentación es muy común, existen pocos estudios sobre esta asociación. El mecanismo de estos cambios es desconocido, aunque se han asociado a vasculitis (1).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune multiorgánica y progresiva, de origen desconocido, asociada a activación policlonal de células B, lo que resulta en la producción de distintos patrones de autoanticuerpos (1). Es característica la presencia de un amplio espectro de manifestaciones clínicas, con curso crónico, con exacerbaciones y remisiones. Existen una gran variedad de anomalías ungueales descritas en LES; estas alteraciones se han detectado con una frecuencia de un 25 al 31% en distintos reportes de series de casos (2, 3, 4). Estos cambios representan defectos en el proceso de queratinización de la uña, lo que refleja además condiciones locales secundarias a trauma o infección. Estas alteraciones han sido asociadas en la mayoría de los casos a actividad de la enfermedad. Existen cambios específicos ungueales como las lesiones focales del lupus eritematoso discoide que producen distrofia, surcos longitudinales e hiperqueratosis del lecho asociada con hiperqueratosis palmoplantar. El lupus *unguium mutilans* es una presentación rara con destrucción ungueal, asociada con descalcificación y atrofia de las falanges distales (2, 5).

Urowitz y colaboradores (3) reportaron en un grupo de 165 pacientes con LES, que 42 (25%) de ellos presentaban alteraciones ungueales; clasificaron el espectro de cambios ungueales en 8 tipos: hoyuelos en la placa ungueal con afectación de una o más uñas, surcos longitudinales u horizontales a través de la

placa ungueal, leuconiquia con afectación en una o más uñas, uñas blancas, onicolisis proximal linear, onicolisis distal, onicolisis segmentaria y onicolisis completa. En los 42 pacientes en los que se encontraron lesiones, la alteración más común fue la onicolisis, que se reportó en 36 pacientes (4 proximal, 5 distal, 18 segmentaria y 9 completa). Se encontró asociación con enfermedad activa en 39 de los 42 pacientes que tenían lesiones. Otras series han reportado a la discromia ungueal difusa, del tipo hiperpigmentación negro-azulada, mezclada con bandas pigmentarias longitudinales, como la alteración más común en pacientes negros, con una frecuencia del 52%, sin relación con actividad (2). Otras alteraciones reportadas son el eritema del pliegue ungueal, las lúnulas rojas y las hemorragias en astilla (2, 5).

Entre las manifestaciones clínicas asociadas a las alteraciones ungueales, el fenómeno de Raynaud y las úlceras orales presentan una alta incidencia; no se ha encontrado asociación con otras manifestaciones en la piel o con la presencia de vasculitis. Por inmunofluorescencia directa se ha observado el patrón típico de depósito de complejos inmunes en la unión dermoepidérmica (2, 5).

El diagnóstico diferencial de los cambios ungueales específicos y no específicos del LES debe realizarse con otras enfermedades del tejido conjuntivo que presentan afectación vascular del pliegue ungueal proximal, como la dermatomiositis, la esclerosis sistémica, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y la artritis reumatoide. Asimismo, deben considerarse otras causas, como el uso de fármacos, el trauma y las infecciones (2).

Los antimaláricos han sido reconocidos como causa de alteraciones en la pigmentación de las uñas; producen en forma difusa hiperpigmentación o bandas pigmentadas transversas. Otros fármacos que pueden producir pigmentación son la ciclofosfamida, las sales de oro y el metotrexato. Entre los fármacos que producen onicolisis tenemos a las sales de oro, el ibuprofeno, la indometacina, el metotrexato, el piroxicam y la isotretinoína (2).

La onicolisis es más frecuente en las manos que en los pies. Es usualmente asintomática. Existen distintas causas de onicolisis, entre las más importantes están el trauma (accidental, ocupacional, autoinflingido) y la infección por *Candida albicans*, germen que es reponsable del 74% de los casos relacionados a infección. Tiene predominancia por el género femenino (2, 3, 5). Tlacuilo-Parra y colaboradores (4) realizaron un estudio la prevalencia de onicomycosis en una serie de 50 pacientes con LES. Se encontraron alteraciones ungueales en 32% de los pacientes; se confirmó la presencia de onicomycosis en 24% de los pacientes y se aisló el germen en 6 de éstos. Los organismos aislados fueron *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Microsporum canis*. *Trichophyton rubrum* se ha reportado como el germen más comúnmente aislado en pacientes con LES.

Se ha propuesto a la lesión vascular como el sitio primario de daño tisular en LES. Una gran cantidad de sustancias producidas por las células endoteliales juega un rol crucial en el daño endotelial; entre las más importantes tenemos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la endotelina-1 (ET), la trombomodulina (T) y la selectina E (SE) (6).

Se ha reportado que los niveles plasmáticos de ET están elevados en pacientes con LES (6, 7, 8). La elevación de la ET puede estar asociada con hipertensión pulmonar, la cual se ha encontrado en un 0.5 a 14% de los pacientes, además de que se ha relacionado con mayor grado de actividad, principalmente con afectación cardiovascular y renal en modelos murinos. En un estudio que comparó células cultivadas con suero de pacientes con LES, con células cultivadas con suero de controles sanos, se encontró que en el sobrenadante de las células cultivadas con el suero de los pacientes existían niveles mayores de ET, lo que pareció correlacionar con la presencia de complejos inmunes, anticuerpos contra células endoteliales, proliferación de células renales, fibrosis y atracción de monocitos, todo lo cual produce daño vascular (8). Dhaun y colaboradores (9) midieron los niveles séricos y urinarios de ET, y calcularon la fracción excretada de ET en 132 pacientes con insuficiencia renal crónica en estadios del 1 al 5; de estos 10 pacientes con LES, se obtuvieron mediciones

antes y después de 6 meses de tratamiento. Se reportó que los niveles de ET aumentaban en forma lineal e inversamente proporcional a la disminución de la función renal, por lo que se consideró que la ET podría ser un marcador útil de actividad.

En las enfermedades del tejido conjuntivo, el pliegue ungueal proximal es un sitio importante de alteraciones, por lo que la investigación del lecho ungueal constituye una parte esencial de la evaluación clínica. La capilaroscopia es un estudio simple, no invasivo y barato, que nos puede dar información útil sobre la existencia de alteraciones en la microcirculación (10,11). Las anomalías observadas en los capilares de pacientes con LES incluyen cambios morfológicos en las asas capilares, visibilidad venular, zonas avasculares, dilataciones y formación de depósitos. Se ha encontrado asociación entre anticuerpos contra U1RNP y anticardiolipina a títulos altos y las alteraciones capilares (11, 12, 13).

En un estudio de 80 pacientes con LES, Kuryliszyn-Moskal y colaboradores (14) evaluaron los cambios capilaroscópicos, los marcadores de activación endotelial (VEFG, ET, S, T) y el grado de actividad. Se encontraron alteraciones capilares en 74 pacientes (92.5%), que se asociaron con la presencia de afectación de órganos internos; se encontraron también niveles séricos mayores de ET, T y VEFG en aquellos que presentaban alteraciones capilaroscópicas graves y mayor grado de actividad.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

La información disponible sobre las asociaciones clínicas, serológicas y capilaroscópicas de la distrofia ungueal en el lupus es escasa. Se ha sugerido que la distrofia es debida a daño en la microcirculación, lo que es un marcador de gravedad y cronicidad.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La distrofia ungueal se asocia con alguna manifestación clínica, serológica o capilaroscópica en pacientes con LES?

## **VI. HIPÓTESIS**

La distrofia ungueal está asociada con un mayor grado de actividad, con alteraciones capilaroscópicas y con niveles plasmáticos elevados de ET en pacientes con LES.

## **VII. OBJETIVO**

Evaluar la posible asociación entre la distrofia ungueal y un mayor grado de actividad, alteraciones capilaroscópicas y mayores niveles plasmáticos de ET en pacientes con LES.



## VIII. METODOLOGÍA

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo, analítico y transversal, que incluyó pacientes con LES de la consulta del Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el período comprendido entre abril y junio de 2012.

Se dividió a los pacientes en dos grupos, uno con y el otro sin distrofia ungueal; este último sirvió de grupo control. Se contrastaron las características clínicas, las demográficas, las serológicas, las capilaroscópicas, los niveles plasmáticos de ET, así como el grado de actividad y cronicidad de los pacientes con distrofia con las de los pacientes del grupo control.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes ambulatorios, consecutivos, de la consulta del Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, con diagnóstico de LES, que cumplieran los criterios de 1982 del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés), actualizados en 1997. La información sobre los medicamentos empleados, las dosis acumuladas, las manifestaciones clínicas y la serología, se obtuvieron del expediente clínico.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Cumplir al menos cuatro de los once criterios de clasificación de 1982 del ACR, actualizados en 1997.
- Aceptar participar en el estudio.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No aceptar participar en el estudio.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Datos incompletos del paciente.

## VARIABLES

- **VARIABLES DE DESENLACE:** Presencia de distrofia ungueal.
- **VARIABLES PREDICTORAS:** En los pacientes con LES, con o sin distrofia, se determinarán los años de evolución, los medicamentos empleados, el perfil inmunológico en el suero (anticuerpos antinucleares, anti DNA de doble cadena, anti Ro, anti La, anti Sm y anti RNP), así como los niveles plasmáticos de ET. Se realizó revisión capilaroscópica del lecho ungueal y se reportó la presencia de distintos patrones. Se calculó el grado de actividad por medio del “Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000” (SLEDAI-2K) y los datos de cronicidad por el “Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index” (SLICC/ACR).
- **VARIABLES DISCRETAS:** género; alteraciones capilaroscópicas; uso de glucocorticoides, hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y micofenolato de mofetilo; presencia de anticuerpos antinucleares, anti DNA nativo de doble cadena, anti Ro, anti La, anti Sm, anti RNP, anti cardiolipina isotipos IgG e IgM, anti  $\beta$ 2 glucoproteína I isotipos IgG e IgM, anticoagulante lupico; síndrome por anticuerpos antifosfolípido; síndrome de Sjögren; esclerosis sistémica; fenómeno de Raynaud y distrofia ungueal.
- **VARIABLES CONTINUAS:** edad, años de evolución, SLEDAI, SLICC y niveles de ET.

## TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### \*Hoja de recolección de datos

- Se registraron parámetros demográficos, tratamiento médico, criterios de clasificación de 1982 del ACR, actualizados en 1997, patrón de anticuerpos antinucleares y especificidades, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti  $\beta$ 2 glucoproteína I, anticoagulante lúdico, niveles de ET, presencia de distrofia ungueal y patrón de capilaroscopia, así como el grado de actividad por medio del SLEDAI-2K y los datos de cronicidad por el SLICC/ACR (15).
- La capilaroscopia se realizó con un dermatoscopio DermliteFoto, con sistema de epiluminiscencia 24 LED (Light-Emitting Diodes, por sus siglas en inglés), sin aceite de inmersión. La exploración capilaroscópica se realizó sobre el lecho ungueal de los diez dedos de las manos; se inició con los dedos de la mano derecha (primero a quinto) y posteriormente se continuó con los de la mano izquierda. Se evaluó la presencia de dilataciones, tortuosidad y ramificación de capilares, así como la presencia hemorragias y zonas avasculares (16).
- Se realizaron raspados de la uñas y se obtuvieron muestras para cultivos y tinción de KOH para identificación de hongos (17).
- Los niveles de ET se determinaron por la técnica de ELISA en “sándwich”, con reactivo comercial, en el plasma.
- El tiempo de evacuación de cada paciente fue de 45 minutos.

## **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables discretas se describieron mediante porcentajes y las continuas mediante promedios con una desviación estándar. Las diferencias entre los grupos se contrastaron mediante la prueba exacta de Fisher o la prueba de la t no pareada, según correspondiera. Todos los análisis se realizaron a dos lados y se fijó un valor de significancia menor a 0.05. Los cálculos estadísticos se realizaron en el paquete estadístico GraphPad Prism v 4.02 (GraphPad Inc, San Diego CA).

## X. RESULTADOS

Se incluyeron en este estudio 40 pacientes (32 mujeres y 8 hombres). Las características demográficas de los 40 pacientes se muestran en la tabla 1. La edad promedio ( $\pm$  DE) de los pacientes del grupo con distrofia fue de 44.2 ( $\pm$ 12.8) años y la del grupo control de 36.04 ( $\pm$ 11.14) años ( $p=0.03$ ). El tiempo de evolución fue discretamente mayor en el grupo de los pacientes con distrofia que en el de los controles (9.9  $\pm$  8.16 años vs 7.1  $\pm$  7.04 años), sin mostrar significancia estadística.

Las características clínicas, las enfermedades autoinmunes asociadas, el tratamiento y los índices de actividad y cronicidad se muestran en la tabla 2. Los pacientes del grupo con distrofia presentaron en mayor porcentaje lívido reticularis (47% vs 28%), fenómeno de Raynaud (36% vs 23%) y vasculitis cutánea (15.7% vs 0%) en comparación con el grupo control, aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística. Además, los pacientes del grupo con distrofia presentaron mayor índice de cronicidad ( $p=0.01$ ).

<b>Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes.</b>			
	<b>Pacientes sin DU</b>	<b>Pacientes con DU</b>	<b>P</b>
<b>Total de pacientes (n)</b>	21	19	
<b>Género</b>			
<b>Femenino (n, %)</b>	18 (85%)	14 (73%)	NS
<b>Masculino (n, %)</b>	3 (14.7%)	5 (26.3%)	NS
<b>Edad (promedio <math>\pm</math> DE)</b>	36.04 $\pm$ 11.14	44.2 $\pm$ 12.8	0.03
<b>Años de evolución (promedio <math>\pm</math> DE)</b>	7.11 $\pm$ 7.04	9.9 $\pm$ 8.16	NS
<b>DU: Distrofia Ungueal. DE : Desviación estándar</b>			

La presencia de anticuerpos antinucleares y especificidades, anticuerpos antifosfolípido y niveles plasmáticos de ET, se pueden observar en la tabla 3. No se encontró asociación entre la presencia de estos y la distrofia ungueal o las alteraciones capilaroscópicas, con reportes similares en ambos grupos.

**Tabla 2. Comparación de manifestaciones clínicas, enfermedades autoinmunes asociadas, tratamiento, SLEDAI y SLICC.**

	<b>Pacientes sin DU (n=21)</b>	<b>Pacientes con DU (n=19)</b>	<b>P</b>
<b>Manifestaciones clínicas</b>			
<b>Renales (n,%)</b>	8(38%)	8 (42%)	NS
<b>Trombosis (n,%)</b>	4(19%)	3 (15%)	NS
<b>Lívedo Reticularis</b>	6 (28%)	9 (47%)	NS
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	5(23%)	7(36%)	NS
<b>Neurolupus</b>	0	1(5.2%)	NS
<b>Vasculitis cutánea</b>	0	3(15.7%)	NS
<b>HAP (mmHg, promedio, DE)</b>	33.6±19	38.2±24.21	NS
<b>SAAF (n,%)</b>	4 (19%)	2(10%)	NS
<b>Sjögren (n,%)</b>	1(4.7%)	1(5.2%)	NS
<b>Esclerosis sistémica (n, %)</b>	0	1(5.2%)	NS
<b>GC (n, %)</b>	12(57%)	12(63%)	NS
<b>Antimaláricos (n,%)</b>	20(95%)	18(94%)	NS
<b>CIF (n,%)</b>	5(23%)	8(42%)	NS
<b>AZA (n,%)</b>	11(52%)	5(26%)	NS
<b>MMF (n,%)</b>	6(28%)	6(31%)	NS
<b>MTX (n,%)</b>	5(23%)	3(15%)	NS
<b>SLEDAI (promedio, DE)</b>	3.15 ± 2.59	2.9 ± 2.87	NS
<b>SLICC (promedio, DE)</b>	0.5±0.74	1.42±1.46	0.01
<p><b>GC: Glucocorticoide. CIF: Ciclofosfamida. AZA: Azatioprina. MMF: Micofenolato de mofetilo. MTX: Metotrexato. SAAF: Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos. DU: Distrofia ungueal. HAP: Hipertensión arterial pulmonar. DE: Desviación estándar.</b></p>			

<b>Tabla 3. Comparación de anticuerpos presentes y niveles de endotelina-1</b>			
	<b>Pacientes sin DU (n=21)</b>	<b>Pacientes con DU (n=19)</b>	<b>P</b>
<b>Anticuerpos antinucleares</b> (n,%)	21 (100%)	17 (89%)	NS
<b>Anti DNA dc</b> (n,%)	15 (71%)	10 (52%)	NS
<b>Anti Ro</b> (n,%)	9 (42%)	10 (52%)	NS
<b>Anti La</b> (n,%)	6 (28%)	4 (21%)	NS
<b>Anti RNP</b> (n,%)	8 (38%)	9 (47%)	NS
<b>Anti Sm</b> (n,%)	7 (33%)	8 (42%)	NS
<b>Anticardiolipina IgG</b> (n,%)	5(23%)	2 (10%)	NS
<b>Anticardiolipina IgM</b> (n,%)	5(23%)	1 (5.2%)	NS
<b>Anticoagulante Lupico</b> (n,%)	2(9%)	3(15%)	NS
<b>AntiB2 glicoproteína I IgG</b> (n, %)	4(19%)	2(10%)	NS
<b>AntiB2 glicoproteína I IgM</b> (n,%)	3(14%)	1(5.2%)	NS
<b>Endotelina</b> (pg/mL, promedio, DE)	11.09±3.062	10.84±4.2078	NS

Se detectaron alteraciones ungueales en 22 pacientes (55%), en 3 (13.6%) de los cuales se confirmó la presencia de onicomycosis, por lo que fueron excluidos del grupo con distrofia, con lo que quedaron un total de 19 pacientes (47%). La alteración más frecuentemente encontrada fue la onicolisis (52%) y en segundo lugar la presencia de líneas longitudinales (42.1%); otros hallazgos fueron coloración amarilla (15.7%), coloración negro azulada (10.5%) y eritema periungueal (5.2%) ( Ver Tabla 4).

<b>Cambio ungueal (n, %)</b>	<b>Número de Pacientes</b>
<b>Coloración amarilla</b>	3 (15.7%)
<b>Coloración negro-azulada</b>	2 (10.5%)
<b>Eritema periungueal</b>	1 (5.2%)
<b>Líneas longitudinales</b>	8 (42.1%)
<b>Líneas horizontales</b>	0
<b>Hoyuelos</b>	0
<b>Leuconiquia</b>	0
<b>Onicólisis</b>	10(52%)

Las alteraciones capilaroscópicas en el grupo con distrofia ungueal fueron significativamente mayores ( $p < 0.0001$ ) en comparación con el grupo control. Los cambios morfológicos en la capilaroscopia se observaron en 10 (52%) pacientes del grupo con distrofia contra 1 (4.7%) paciente del grupo control. Las alteraciones más frecuentes en el grupo con distrofia fueron las dilataciones capilares (52%) y las tortuosidades (21%). Otros hallazgos encontrados fueron hemorragias (15.7%) y ramificaciones (5.2%) (Ver Tabla 5).

	<b>Pacientes sin DU (n=21)</b>	<b>Pacientes con DU (n=19)</b>	<b>P</b>
<b>Dilataciones capilares (n,%)</b>	1(4.7%)	10(52%)	0.001
<b>Ramificaciones (n, %)</b>	0	1(5.2%)	NS
<b>Hemorragias (n,%)</b>	0	3(15.7%)	NS
<b>Tortuosidades (n,%)</b>	0	4(21%)	0.04
<b>Zonas avasculares (n,%)</b>	0	0	NS



## **XI. DISCUSIÓN**

Se han detectado gran variedad de anomalías ungueales en LES; estas alteraciones se han reportado con una frecuencia de un 25 al 31% en distintos reportes de series de casos (2, 3, 4). En nuestro estudio la presencia de distrofia ungueal se reportó en un 47% de la población estudiada; ésta se presentó en pacientes con mayor edad, mayor índice de cronicidad y alteraciones capilaroscópicas, en comparación con el grupo control. En diversos estudios se ha sugerido que estos cambios representan defectos en el proceso de queratinización de la uña, lo que refleja además condiciones locales secundarias a trauma, infección o manifestaciones de enfermedad sistémica. Previamente se ha postulado que el daño vascular juega un rol crucial en la patogénesis del LES, por lo que muchos estudios se han concentrado en el rol de la angiogénesis, los marcadores de actividad y el daño endotelial. Sugerimos que la distrofia ungueal es provocada por daño en la microvasculatura en los pacientes con LES. Además, en los pacientes con distrofia se encontró con mayor frecuencia la presencia de livedo reticularis, fenómeno de Raynaud y antecedente de vasculitis cutánea.

Gran evidencia ha surgido acerca del valor diagnóstico de la capilaroscopia en enfermedades reumáticas. El patrón capilaroscópico en LES incluye múltiples cambios microvasculares, sin embargo no existe un patrón característico (10, 11, 18). En el presente estudio en los pacientes que presentaron distrofia, se encontraron alteraciones capilaroscópicas en un 52% ( $p < 0.0001$ ), principalmente dilatación y tortuosidad de capilares. Estudios previos han encontrado asociación entre anticuerpos contra U1RNP y anticardiolipina a títulos altos y las alteraciones capilaroscópicas; esto no fue encontrado en este estudio (11, 12, 13).

Se ha reportado en otros estudios que los niveles plasmáticos de ET se encuentran elevados en pacientes con LES, en especial, se ha encontrado asociación con hipertensión arterial pulmonar, afectación renal y mayor índice de actividad (7, 8, 9). Nuestro estudio no encontró diferencias significativas en los niveles plasmáticos de ET entre el grupo de distrofia y el grupo control; tampoco se encontró correlación con afectación renal o mayor grado de hipertensión arterial pulmonar.

Nuestro estudio tiene una limitación importante que es el tamaño de la muestra, sin embargo, lo continuaremos con un mayor número de pacientes. No obstante se obtuvieron conclusiones importantes.

## **XII. CONCLUSIONES**

En pacientes con LES, la distrofia ungueal se asocia con una mayor índice de cronicidad y mayores alteraciones capilaroscópicas; además, el grupo con distrofia presentó con mayor frecuencia livedo reticularis, fenómeno de Raynaud y vasculitis cutánea. Esto sugiere que el daño microvascular juega un papel patogénico o, al menos facilitador, en la distrofia ungueal por mecanismos diferentes a los asociados con ET.

## REFERENCIAS

1. Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity*. 2006;39:433-44.
2. Trüeb RM. Involvement of scalp and nails in lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:1078-86.
3. Urowitz MB, Gladman DD, Chalmers A, Ogryzlo MA. Nail lesions in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1978;5:441-7.
4. Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutierrez E, Mayorga J, Garcia-De La Torre I, Salazar-Paramo M. Onychomycosis in systemic lupus erythematosus: a case control study. *J Rheumatol*. 2003;30:1491-4.
5. Tunc SE, Ertam I, Pirildar T, Turk T, Ozturk M, Doganavsargil E. Nail changes in connective tissue diseases: do nail changes provide clues for the diagnosis?. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:497-503.
6. Ciołkiewicz M, Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA. Analysis of correlations between selected endothelial cell activation markers, disease activity, and nailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2010;29:175-80.
7. Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it?. *Lupus*. 2008;17:274-7.
8. Ferraccioli G, Romano G. Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers for old factors. *Lupus*. 2008;17:533-40.
9. Dhaun N, Lilitkarntakul P, Macintyre IM, Muilwijk E, Johnston NR, Kluth DC, et al. Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:F1477-83.

10. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:1093-108.
11. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:1093-108.
12. Ricciari V, Spadaro A, Ceccarelli F, Scrivo R, Germano V, Valesini G. Nailfold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity and autoantibody profile. *Lupus.* 2005;14:521-5.
13. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement. *Rheumatology.* 2006;45, Suppl 4: iv43-6.
14. Kuryliszyn-Moskal A, Ciolkiewicz M, Klimiuk PA, Sierakowski S. Clinical significance of nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: correlation with endothelial cell activation markers and disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:38-45.
15. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:685-708.
16. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and Management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:578-87.
17. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010;28:151-9.
18. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: What we still have to learn?. *Rheumatol Int.* 2012. DOI: 10.1007/s00296-012-2434-0.