



Universidad
Zaragoza



TRABAJO FIN DE GRADO

Correlación entre autoanticuerpos,
enfermedades autoinmunes sistémicas
y
alteraciones en la capilaroscopia

Autora:

Elena Gambó Ruberte

Director:

Luis Sáez Comet

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina de Zaragoza

2015

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. RESUMEN.....	2
4. INTRODUCCIÓN	3
5. APLICACIONES CPU	4
5.1 Correlaciones descritas entre las diferentes EAIS y las anomalías capilaroscópicas.....	6
5.2 Correlaciones entre autoanticuerpos y anomalías capilaroscópicas concretas	8
6. OBJETIVOS	9
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
7.1 Pacientes.....	9
7.2 Técnica capilaroscópica.....	9
7.3 Autoanticuerpos	10
7.4 Análisis estadístico.....	10
7.5 Normas éticas	10
8. RESULTADOS	10
9. DISCUSIÓN.....	21
10. CONCLUSIONES.....	23
11. BIBLIOGRAFÍA	24

1. ABREVIATURAS

HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
UEAI	Unidad Enfermedades Autoinmunes
CPU	Capilaroscopia periungueal.
SSc	Systemic sclerosis
MCTD	Mixed connective tissue disease
EAIS	Enfermedad autoinmune sistémica.
FR	Fenómeno de Raynaud
LES	Lupus eritematoso sistémico
SAF	Síndrome antifosfolípido
ESP	Esclerosis sistémica progresiva
DM/PM	Dermatomiositis/ Polimiositis
EMTC	Enfermedad mixta de tejido conectivo
UCTD	Undifferentiated connective tissue disease
ANA	Anticuerpos antinucleares
ACA	Anticuerpo anticentrómero
n-DNA	Anticuerpos anti DNA
ENA	Anticuerpos anti antígenos
AL	Anticoagulante lúpico
IgG Acl	IgG anticardiopina
IgM Acl	IgM anticardiopina
IgG Ab2	IgG beta2 glicoproteína
IgM Ab2	IgM beta2 glicoproteína
C-ANCA	Anticuerpo citoplásmico anticitoplasma de neutrófilos
P-ANCA	Anticuerpo perinuclear anti citoplasma de neutrófilos
APA	Anticuerpos antifosfolípido
ELISA	Enzimoimmunoassay
CIA	Inmunoanálisis quimioluminiscente

2. ABSTRACT

Background: Nailfold capillaroscopy is an innocuous, low-cost, non-invasive technique easy to carry out. This technique tries to detect microvascular early hurt. Nowadays, nailfold capillaroscopy has become a diagnosis complementary technique, since it's really useful in the prognosis and diagnosis of patients with Raynaud's phenomenon and clinical or analytical suspicion of systemic autoimmune disease.

Objectives: Looking for possible associations between capillaroscopy abnormalities, on the one hand with the antibodies and, for other one, with autoimmune systemic diseases.

Methods: Retrospective descriptive study with 718 patients. A nailfold capillaroscopy was realized to all these patients between 2008 and 2015. Also a capillaroscopic report was completed. This report contains capillaroscopy abnormalities and immunological profile of every patient.

Results: Capillaroscopy abnormalities present in scleroderma pattern and his association or not, as well as the magnitude of this one if it exists, with the antibodies and EAIS with a larger number of results are showed.

	ANA	RO	SCL70	ACA	PSS	DM/PM	MCTD
Megacapillaries	+	-	++	+++	++++	+++	+++
Hemorrhages	-	-	-	+	+++	-	-
Capillary destructure	+	+	-	+++	++++	+++	-
Capillary loss	++	++	+++	+++	++++	+++	-
Capillary ramifications	-	-	-	++	+	-	+++
Avascular zones	++	-	-	+++	++++	++++	-

Discussion: Despite of the limitations of the study, associations found between capillaroscopy abnormalities and systemic autoimmune diseases agree with the bibliography, and in regards to autoantibodies, the bibliography shows limited associations with specific capillaroscopy findings, while in this study these associations are present. This relation should be confirmed in subsequent studies

Conclusions: Scleroderma pattern associates to SSc, inflammatory myopathies and MCTD. In the sample, autoantibodies are associated with specific capillaroscopy findings, especially autoantibodies ANA, ACA and SCL70.

Keywords: Periungual capillaroscopy, Raynaud's phenomenon, autoantibodies and systemic autoimmune disease.

3. RESUMEN

Introducción: La CPU es una técnica no invasiva, inocua, de fácil realización y bajo costo, que busca detectar el daño microvascular precoz. Se ha implantado como una herramienta diagnóstica complementaria útil en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con FR y sospecha clínica o analítica de EAIS.

Objetivos: buscar posibles asociaciones entre las anomalías capilaroscópicas por un lado con los anticuerpos y, por otro, con las enfermedades autoinmunes sistémicas presentes en los pacientes de la muestra.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo con 718 pacientes a los que se les realizó una capilaroscopia en la UEAI del HUMS entre los años 2008 y 2015. Se redactó un informe

capilaroscópico donde se incluyeron las anomalías capilaroscópicas detectadas así como el perfil inmunológico de cada paciente.

Resultados: Se muestran las anomalías capilaroscópicas presentes en el patrón esclerodermiforme y su asociación o no, así como la magnitud de ésta si la hay, con los anticuerpos y EAIS que más resultados han presentado.

	ANA	RO	SCL70	ACA	ESP	DM/PM	EMTC
Megacapilares	+	-	++	+++	++++	+++	+++
Hemorragias	-	-	-	+	+++	-	-
Desestructuración cap	+	+	-	+++	++++	+++	-
Pérdida capilar	++	++	+++	+++	++++	+++	-
Ramificaciones	-	-	-	++	+	-	+++
Zonas avasculares	++	-	-	+++	++++	++++	-

Discusión: Pese a las limitaciones del estudio, las asociaciones halladas entre anomalías en la CPU y EAIS concuerdan con la bibliografía analizada. Se habían encontrado limitadas asociaciones entre autoanticuerpos y anomalías capilaroscópicas concretas, mientras que en el presente estudio sí las hay, lo que sugiere una relación que debería confirmarse en estudios posteriores.

Conclusiones: El patrón esclerodermiforme se ha asociado, no solo a la ESP, sino también a las miopatías inflamatorias y EMTC. Se han asociado los anticuerpos a anomalías concretas en la CPU, sobre todo con ANA, ACA y SCL70.

Palabras clave: Capilaroscopia periungueal, fenómeno de Raynaud, anticuerpos, enfermedad autoinmune sistémica.

4. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas se realiza mediante la combinación de diferentes parámetros: datos clínicos, analíticos, pruebas de imagen o incluso, datos histológicos. En ocasiones estos datos no son resolutivos, siendo necesario recurrir a otro tipo de parámetros que nos ayuden a orientar un diagnóstico. En los últimos años, la capilaroscopia del pliegue ungueal ha sido utilizada como herramienta diagnóstica complementaria, permitiendo detectar el daño microvascular precoz mediante el análisis de la arquitectura y funcionalidad de la microcirculación¹.

Dependiendo del tipo de instrumento con que se realice, se podrán obtener datos anatómicos o funcionales. En la práctica clínica, el dermatoscopio manual (microscopía de epiluminiscencia) es el utilizado con mayor frecuencia.

El estudio puede realizarse en diferentes localizaciones, pero el sitio más práctico para su realización son los pliegues ungueales proximales de los dedos. La uña debe estar en buenas condiciones, sin esmalte de uñas, ni patología que distorsione su arquitectura.

Deben examinarse del segundo al quinto dedo de ambas manos. Es importante remarcar que, debido a una mayor transparencia de la piel, los dedos dónde se visualizan mejor los capilares son el cuarto y quinto dedo¹.

La peculiaridad de esta zona es que el pliegue ungueal se caracteriza por una disposición capilar paralela a la superficie cutánea, tal y como se muestra en la figura 1. Por tanto en condiciones normales los capilares se disponen en empalizada paralelos entre sí, distribuyéndose en forma de horquilla o de "U", con una densidad de entre 9 y 14 capilares/mm.



Figura 1: Capilaroscopia normal

Sin embargo hay que tener en cuenta que hasta un 10% de los sujetos sanos presentan alguna alteración, por lo que la detección de alteraciones aisladas en la capilaroscopia puede ser fisiológica y no implicar por tanto patología subyacente¹.

La CPU, en la actualidad, contribuye al estudio de diversos aspectos de las enfermedades autoinmunes sistémicas:

- Orientación etiológica del fenómeno de Raynaud: actualmente se ha implantado como una herramienta diagnóstica en el diagnóstico diferencial del fenómeno de Raynaud.
- Diagnóstico precoz de esclerodermia, en pacientes que han debutado con un fenómeno de Raynaud, e identificación de los patrones o evolución típica de esclerodermia (precoz, activa y tardía), los cuales se correlacionan con patrones concretos de la CPU.
- Identificación de un patrón esclerodermiforme ya que, en el contexto de patologías autoinmunes, su detección está relacionada con la presencia de esclerosis sistémica, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo o síndromes de superposición con esclerodermia.

Al contrario que en la esclerodermia, el rol de la CPU en otras enfermedades autoinmunes es controvertido y se dispone de menos evidencias, siendo los hallazgos generalmente inespecíficos e inclasificables dentro de los patrones clásicos¹.

Cabe destacar que, el uso de esta técnica junto con hallazgos clínicos y marcadores biológicos adecuados, adquiere valor y especificidad en el diagnóstico y pronóstico, debiendo formar parte de la valoración clínica de pacientes con fenómeno de Raynaud y sospecha clínica o analítica de enfermedades autoinmunes sistémicas¹.

En resumen, la CPU tiene la ventaja de ser una técnica no invasiva, inocua, de fácil realización y bajo costo, presentando como desventajas la falta de estandarización del método así como la larga curva de aprendizaje².

5. APLICACIONES CPU

Es importante aclarar que la capilaroscopia se utiliza como una técnica diagnóstica complementaria. La aplicabilidad de esta técnica se centra principalmente en las enfermedades autoinmunes sistémicas, sobre todo en las colagenopatías.

Como ya he mencionado en la introducción, la CPU se encuentra actualmente incluida en el algoritmo diagnóstico del fenómeno de Raynaud, según se muestra en la figura 2. Pese a que

aproximadamente el 70% de pacientes que lo presentan tienen un fenómeno de Raynaud primario, la mitad del 30% restante padecen un fenómeno de Raynaud secundario a una conectivopatía³.

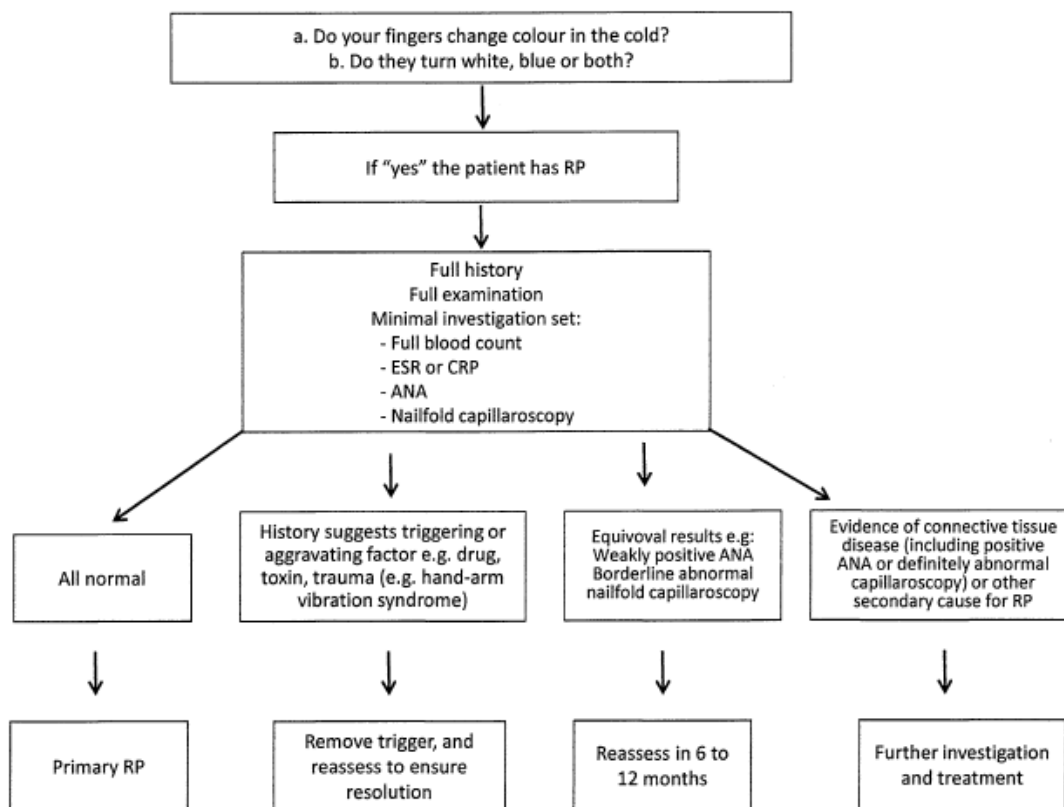


Figura 2. Algoritmo diagnóstico FR⁴

La CPU se ha impuesto como una prueba complementaria necesaria para realizar el diagnóstico diferencial entre la forma primaria y secundaria de fenómeno de Raynaud, tal como se muestra en la tabla 1. Dentro de los hallazgos que pueden encontrarse en la capilaroscopia, ha quedado demostrado que algunos de ellos se asocian con un mayor riesgo de fenómeno de Raynaud secundario. Revisada la bibliografía estos hallazgos son: el número de capilares por milímetro lineal, la presencia de microhemorragias y la presencia de megacapilares⁵.

Tabla 1: Diagnóstico diferencial FR primario vs secundario

	Primario	Secundario
Sexo (mujer/varón)	20/1	4/1
Edad de inicio	Pubertad	Mayor de 25 años
Frecuencia	10 o más episodios/día	Menos de 5 episodios/día
Forma	Simétrica	Simétrica o asimétrica
Precipitantes	Frío, estrés emocional	Frío
Daño isquémico	No	Frecuente
Causa secundaria	Ausente	Presente (a veces no al inicio)
VSG	Normal	Normal o elevada
ANA	Negativos	Positivos (90-95%)
Anticuerpos anticentrómero	Negativos	50-60%
Scl 70	Negativo	20-30%
Capilaroscopia	Sin alteraciones	Con alteraciones

ANA: anticuerpos antinucleares; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Pero no solo la capilaroscopia se ha instaurado como una herramienta útil para intentar discernir si existe una causa secundaria que dé lugar a dicho fenómeno, también los autoanticuerpos constituyen una herramienta complementaria. De hecho, se ha demostrado que la sensibilidad aumenta si se incluye un estudio inmunológico negativo (autoanticuerpos negativos).

Según los expertos, la investigación de autoanticuerpos debería realizarse en la evaluación clínica inicial de aquel paciente, donde hay otras manifestaciones clínicas, que aumentan la sospecha de enfermedad autoinmune sistémica. De este modo, cuando este estudio muestra títulos altos de autoanticuerpos antinucleares u otros autoanticuerpos específicos, pero no se consigue un diagnóstico definitivo de una enfermedad sistémica autoinmune, se debería monitorizar a los pacientes para vigilar el progreso de la enfermedad, lo que permitiría identificar la posible evolución a un fenómeno de Raynaud secundario en un estadio precoz⁶.

5.1 Correlaciones descritas entre las diferentes EAIS y las anomalías capilaroscópicas

La esclerosis sistémica es la patología autoinmune sistémica en la que la capilaroscopia tiene más valor y aporta mayor información. Esto se debe a dos características fundamentalmente.

- En primer lugar que el FR da en prácticamente un 95% de pacientes con ESP (depende en función de la serie observada) y muchas veces constituye la primera manifestación de la enfermedad.
- En segundo lugar, según la bibliografía analizada, más del 80% de los pacientes, hasta un 90% en algunas series, presentan un patrón esclerodermiforme en la CPU.

El patrón esclerodermiforme se caracteriza por la presencia de capilares dilatados o megacapilares, microhemorragias y destrucción vascular, la cual condiciona la formación de espacios avasculares¹. Los diferentes patrones capilaroscópicos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Patrones capilaroscópicos: diferencias y características²

MORFOLOGÍA	DIÁMETRO	DENSIDAD	PATRÓN
Normal	Normal	Normal	Normal (Inespecífico)
Alteraciones inespecíficas/anomalías	Normal/ Alteraciones inespecíficas	Normal/ Disminuida	Conectivopatía
Anomalías (Neoangiogénesis)	Megacapilares	Disminuida	Patrón esclerodermia

Considerándose como alteraciones inespecíficas o fisiológicas las tortuosidades, patrón de asa corta y sinusoidales y como anomalías capilaroscópicas (asociadas a un patrón esclerodermiforme) la ectasia o dilatación capilar, megacapilares, ramificaciones, desestructuración capilar, pérdida capilar y zonas avasculares.

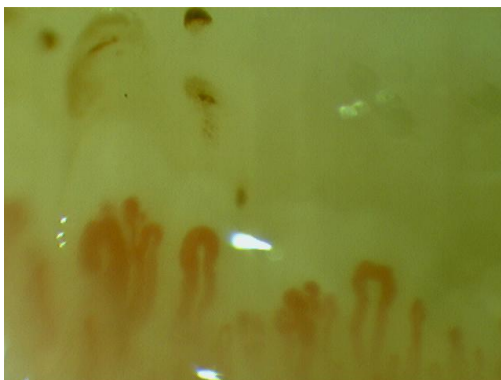
A su vez el patrón esclerodermiforme se ha dividido en tres fases evolutivas concretas con cambios característicos en la CPU, tal como se muestra en la tabla 3 y en la figura 3.

Tabla 3: Patrones capilaroscópicos en la evolución de la esclerosis sistémica²

PATRONES (Cutolo et al)	PRECOZ	ACTIVO	TARDÍO
Megacapilares	+/-	+++	+
Hemorragias	+/-	+++	+
Desestructuración capilar	-	+	+++
Pérdida capilar	-	+	+++
Ramificaciones	-	+/-	+++



Patrón conectivopatía CPU



Patrón CPU ESP activa



Patrón CPU ESP tardía

Figura 3: Fotos procedentes de la base de archivos de la UEAI (HUMS)

El Colegio Americano de Reumatología ya demostró, en 2007, un aumento de la sensibilidad de los criterios diagnósticos de esclerosis sistémica, al incluir el patrón y evolución esclerodermiforme de la CPU como parte del diagnóstico, aunque sí es cierto que no aumentó la especificidad⁷.

En 2008 se propuso el índice pronóstico PRINCE (Prognostic Index Nailfold Capillaroscopic Examination): Se trata de un índice pronóstico, capaz de predecir la transición en 5 años de un fenómeno de Raynaud aislado a un fenómeno de Raynaud secundario a trastornos del espectro de la esclerodermia. Son tres los parámetros de la capilaroscopia que jugaron un papel pronóstico significativo: los bucles gigantes (hazard ratio [HR] 2,64, $P = 0,008$), las microhemorragias (HR 2,33, $P = 0,01$), y el número de capilares (analizada como una variable continua)⁸.

En definitiva, la CPU en la esclerosis sistémica tiene varias utilidades: En la fase precoz de la enfermedad, junto a los datos clínicos, apoya el diagnóstico permitiendo un diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento precoz. Por otro lado, los cambios evolutivos que se

producen en la capilaroscopia, nos permiten conocer si la enfermedad se encuentra en un estadio precoz o tardío, siempre en consonancia con los datos clínicos. Por último, la capilaroscopia ayuda junto a la clínica a saber si la enfermedad se encuentra en una fase activa⁹.

En la actualidad, la detección temprana de ESP, en pacientes con fenómeno de Raynaud, es importante e incluso esencial para obtener mejores resultados terapéuticos así como un mejor pronóstico³.

Sin embargo, pese a que el patrón esclerodermiforme es muy característico de la ESP, no es patognomónico, ya que puede aparecer en otras patologías, entre las que cabe destacar la miopatía inflamatoria idiopática y la enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC).

En la EMTC existe una alta prevalencia de FR, hasta un 90%, similar a lo observado en esclerosis sistémica. Los datos apuntan a que hasta un 56% de pacientes exhibirían un patrón esclerodermiforme, en particular un patrón tardío con capilares gigantes o megacapilares y hemorragias.

Por el contrario, en el lupus eritematoso sistémico (aproximadamente la mitad presentan FR), síndrome antifosfolípido, vasculitis y enfermedad de Sjögren no se ha encontrado ningún patrón capilaroscópico característico que facilite su diagnóstico.

Pese a esto, cabe destacar que en LES la CPU sigue siendo útil, ya que la presencia de alteraciones importantes en la capilaroscopia parece que se asocia a un curso más grave de la enfermedad. En consecuencia a estos hallazgos, se ha propuesto una relación entre el índice SLEDAI (índice de actividad del LES) y la gravedad de los hallazgos de la capilaroscopia. Respecto al síndrome de Sjögren, algunos estudios apoyan la realización de CPU en busca de anomalías que puedan indicar la presencia de un "patrón tipo esclerodermia"¹⁰.

5.2 Correlaciones entre autoanticuerpos y anomalías capilaroscópicas concretas

En primer lugar, respecto a la patogénesis del FR, se ha propuesto la relación entre los autoanticuerpos ACL como posibles causantes directos de la disfunción vascular. Se atribuye a la activación plaquetaria e inhibición de la proteína C reactiva, lo que da lugar a microtrombosis.

Los ANA suelen ser positivos en la mayoría de los enfermos, aunque son muy inespecíficos. La presencia de los mismos no muestra significación estadística con la presencia de anomalías vasculares o hemorragias.

En la ESP los autoanticuerpos anti-Sci70 y ACA no parece que se asocien a alteraciones concretas en la CPU, en cambio sí que parecen relacionarse con el grado de progresión de daño microvascular.

Los autoanticuerpos anti-Sci70 se han detectado más frecuentemente en pacientes con afectación cutánea difusa, duración de la enfermedad más larga y patrón tardío en la CPU. Por el contrario los autoanticuerpos ACA se encuentran más frecuentemente en pacientes con afectación cutánea limitada, duración corta de la enfermedad y patrón precoz o activo¹¹.

Además, la presencia de ACA se ha asociado a un patrón esclerodermiforme en la CPU^{2, 12}.

En cuanto a la miopatía inflamatoria idiopática los niveles de anticuerpo anti Jo-1 se asociaron con una reducción de la densidad capilar. Además, se ha descrito un aumento de frecuencia de FR cuando la miopatía se asocia a anti Jo-1 positivos¹³.

Según estudios realizados, en pacientes con LES, es frecuente encontrar más anomalías en la capilaroscopia cuando se asocian autoanticuerpos anti U1-RNP (ya lo sugirió Furtado et al), aunque esta asociación sigue en estudio. Se ha propuesto esta misma situación cuando se asocian los autoanticuerpos ACL, pero otros estudios lo contradicen. La asociación entre ambos autoanticuerpos y anomalías en la capilaroscopia no ha sido aclarada en estudios recientes^{14, 15}.

En cuanto al SAF, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocia con una mayor disfunción vascular periférica, lo que se traduce en un mayor número de anomalías en la CPU¹⁶. Respecto a la asociación con anomalías concretas, tan solo en un estudio se describen microhemorragias simétricas en la CPU, principalmente en los pacientes con anticardiolipinas IgG e IgM positivas¹⁷.

Por último no se ha encontrado asociación entre la presencia de antiRo/ antiLa y la presencia de resultados cualitativos o cuantitativos en la CPU microscópica^{17,18}

6. OBJETIVOS

- Evaluar la utilidad de la capilaroscopia en pacientes que padecen fenómeno de Raynaud y sospecha de enfermedad autoinmune sistémica, especialmente en pacientes sin esclerodermia.
- Investigar la presencia de asociaciones entre los diferentes perfiles inmunológicos y hallazgos capilaroscópicos concretos.
- Buscar posibles patrones capilaroscópicos asociados a las enfermedades autoinmunes sistémicas más frecuentemente asociadas a FR.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Pacientes

Han sido incluidos para el presente estudio 718 pacientes a los que se les realizó una capilaroscopia en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del HUMS entre los años 2008 y 2015. Pese a que a algunos de los pacientes incluidos, se les haya realizado más de una capilaroscopia durante su seguimiento, únicamente se han utilizado los datos de la primera capilaroscopia realizada.

7.2 Técnica capilaroscópica

El equipo utilizado para la realización de las capilaroscopias incluidas en la base de datos fue un estereomicroscopio marca Zuzi, referencia 50234200, cuyas características son: cabezal trinocular, corrección +/- 5 dioptrías, oculares WF 10x-23 mm, objetivos 1x, zoom 1x-4x, distancia de trabajo 85 mm.

La prueba se realizó observando los pliegues ungueales proximales del segundo al quinto dedo de ambas manos, siendo el cuarto y el quinto dedo los que ofrecieron una visión más nítida gracias a una mayor transparencia de la piel. Los dedos se encontraban limpios, sin esmalte de uñas ni alteraciones que modificaran su arquitectura. Previamente a la realización de la capilaroscopia los pacientes permanecieron en reposo aproximadamente 15 minutos. Se realizó a una temperatura entre 20°C y 23°C. Se aplicó una gota de aceite de inmersión sobre cada dedo para aumentar la visibilidad de los capilares de la epidermis.

Tras la realización de la capilaroscopia se redactó un informe capilaroscópico con el objeto de obtener la base de datos utilizada en el presente estudio. En él se evaluaron variables cualitativas: tamaño medio capilar, anomalías morfológicas, ramificaciones, sinusoidales, teleangiectasias, color de fondo, presencia de halo, plexo venoso visible, pérdida capilar, desestructuración capilar, zonas avasculares, trombosis, dilatación de los capilares (capilares con un tamaño entre 25 y 50 micras) y microhemorragias. Como variable cuantitativa se cuantificaron los megacapilares (tamaño >50 micras). El informe concluye asignando un patrón capilaroscópico a los hallazgos observados: patrón inespecífico, conectivopatía y esclerodermia. En el caso de que se tratara de un patrón tipo esclerodermia se valoró la fase en la que se encontraba en función de los hallazgos capilaroscópicos más significativos: precoz, activa y tardía. Las zonas donde se situaban las anomalías más representativas fueron fotografiadas y archivadas.

7.3 Autoanticuerpos

Además de las anomalías capilaroscópicas se incluyó en el informe el perfil inmunológico de cada paciente. La obtención de anticuerpos por el servicio de inmunología y hematología se realizó a través de los kits comerciales proporcionados al Hospital Universitario Miguel Servet entre los años 2008 y 2015. Los anticuerpos ANA se visualizaron mediante inmunofluorescencia indirecta. ANCA, ENA y Ro con ELISA. Ro52 y Ro60 se realizaron con CIA. Anti La, DNA, ACA, RNP, SM, SCL70, Jo1, IgG ACL, IgM ACL, IgG AB2, e IgM AB2 se han obtenido con ELISA y CIA, ya que el método ha cambiado en los últimos años en el HUMS. El anticoagulante lúpico se obtuvo mediante ensayos de coagulación. Los kits usados pertenecen a Inova Diagnostics Inc.

7.4 Análisis estadístico

Se exportó la base de datos a SPSS versión 22.0, propiedad de IBM statistics (Armonk, NY). En primer lugar se realizó la caracterización de la muestra: distinción por sexo, edad, número de capilaroscopias realizadas cada año, lugar de procedencia, motivo de realización de la capilaroscopia y patrón sugestivo más frecuente.

Una vez caracterizada la muestra se han buscado posibles asociaciones entre los autoanticuerpos y las EAIS con las anomalías capilaroscópicas descritas, mediante la prueba de independencia chi cuadrado P significación estadística <0.005. Como medida de asociación se obtuvo OR IC95%. En el caso de que una de las casillas presentara una frecuencia esperada menor de 5 se ha utilizado el test exacto de Fisher, P significación estadística <0.005 IC95%

Para buscar asociaciones entre la única variable cuantitativa del estudio (megacapilares) y los autoanticuerpos y EAIS se ha usado contraste de medias entre dos muestras independientes mediante la t-Student, junto al contraste de varianzas entre dos muestras independientes con la prueba de Levene. P significación estadística <0.005 IC95%.

7.5 Normas éticas

El estudio se ha realizado conforme a la Declaración de Helsinki. Previamente a ser incluidos en el estudio los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado.

8. RESULTADOS

Muestra de 718 pacientes a los que se les realizó una capilaroscopia en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del HUMS. De los 718 pacientes que componen la muestra 583 (81.2%) fueron mujeres frente a 135 (18.8%) varones. El rango de edad se sitúa entre 15 y 88 años, siendo la edad media de la muestra de 48.4 +/- 16.4 años.

Las capilaroscopias se llevaron a cabo entre 2008 y 2015, el número y porcentaje de capilaroscopias por año se muestra en la figura 4.

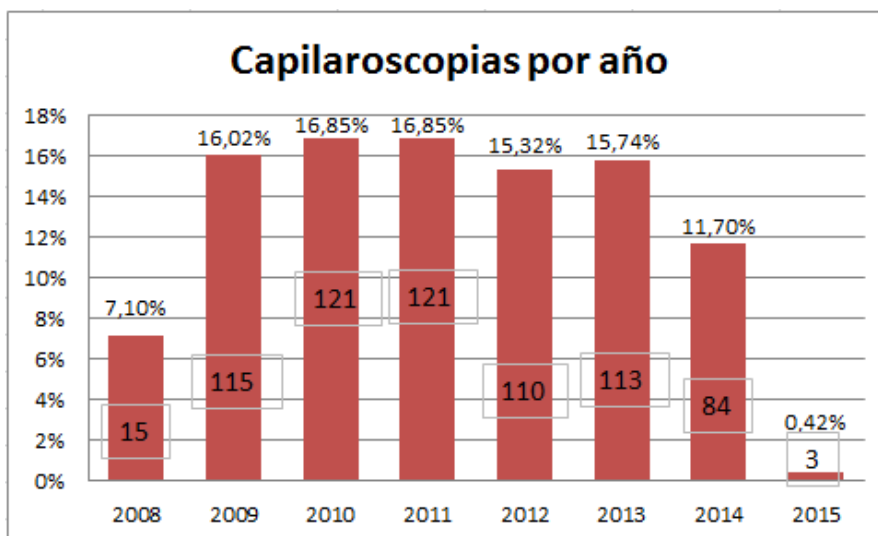


Figura 4: Capilaroscopias por año

En cuanto al origen de los pacientes, 682 (97.42%) viven en la provincia de Zaragoza, 9 son de Teruel (1.28%), 6 son de la provincia de Huesca (0.857%) y 2 (0.28%) pacientes de la Rioja.

La indicación más frecuente para la realización de la capilaroscopia en la muestra estudiada es el fenómeno de Raynaud. De los 718 pacientes 614 (85.5%) presentaron FR. Los años de evolución de FR en estos pacientes se encuentran entre 1 y 60 años, siendo la media de 7.5 +/- 8.3 años. En cuanto al patrón sugestivo de la capilaroscopia, el más frecuente fue el patrón inespecífico 376 (52.4%), a continuación la conectivopatía 190 (26.5%) y por último la esclerodermia 132 (18.4%).

Dentro de las EAIS diagnosticadas a los pacientes de la muestra, la que se vio con más frecuencia fue la UCTD, presente en 189 (26.3%) pacientes, en segundo lugar se sitúa el SAF con 183 (25.5%) y en tercero LES con 139 (19.4%). A continuación encontramos la ESP en 110 (15.3%) pacientes, como se ve en la figura 5.

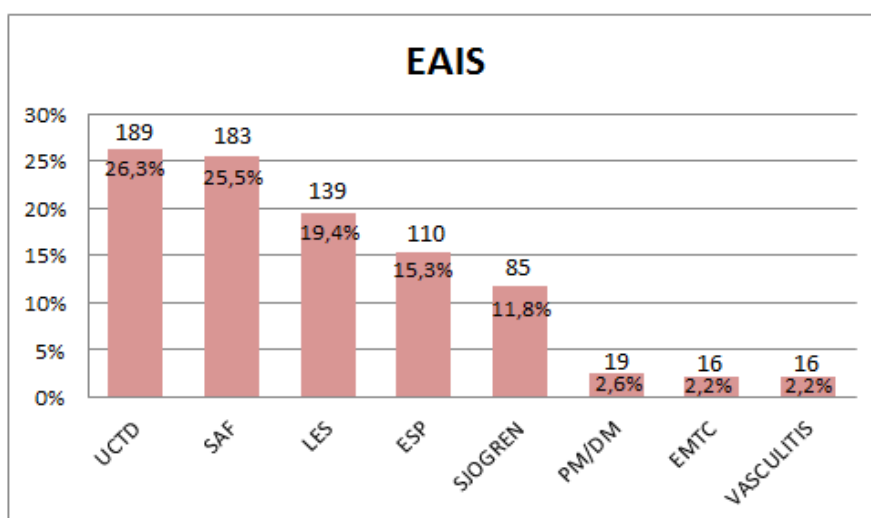


Figura 5: EAIS diagnosticados en los pacientes de la muestra. Frecuencias y porcentajes

Como se observa en la figura 6, las anomalías en la capilaroscopia detectadas con mayor frecuencia fueron las anomalías morfológicas, detectadas en 538 pacientes (74.9%). A su vez se vieron sinusoidales en 501 (69.8%) entre las que se incluyen las tortuosidades simples, en S y en tirabuzón, se vieron ramificaciones en 393 (54.7%), donde se han englobado ramificaciones simples, en cactus, en almena y en trébol. Tras examinar el tamaño de los capilares se han encontrado capilares dilatados en 258 (35.9%) pacientes, se han considerado como capilares dilatados aquellos que han presentado al menos una de las siguientes características: dilatación difusa, limitada, moderada, simétrica, asimétrica o apical. Se encontró al menos un megacapilar (>50 micras) en 230 (32%) pacientes. También se vio un plexo venoso visible en 223 (31.1%), desestructuración capilar en 155 (21.6%), pérdida capilar en (17.3%) y zonas avasculares en 64 (8.9%) pacientes.

Respecto a las hemorragias, se han visto en 315 (43.9%) pacientes, dentro de las microhemorragias se cuantificaron las microhemorragias traumáticas, en pila de moneda, lineales y en banda.

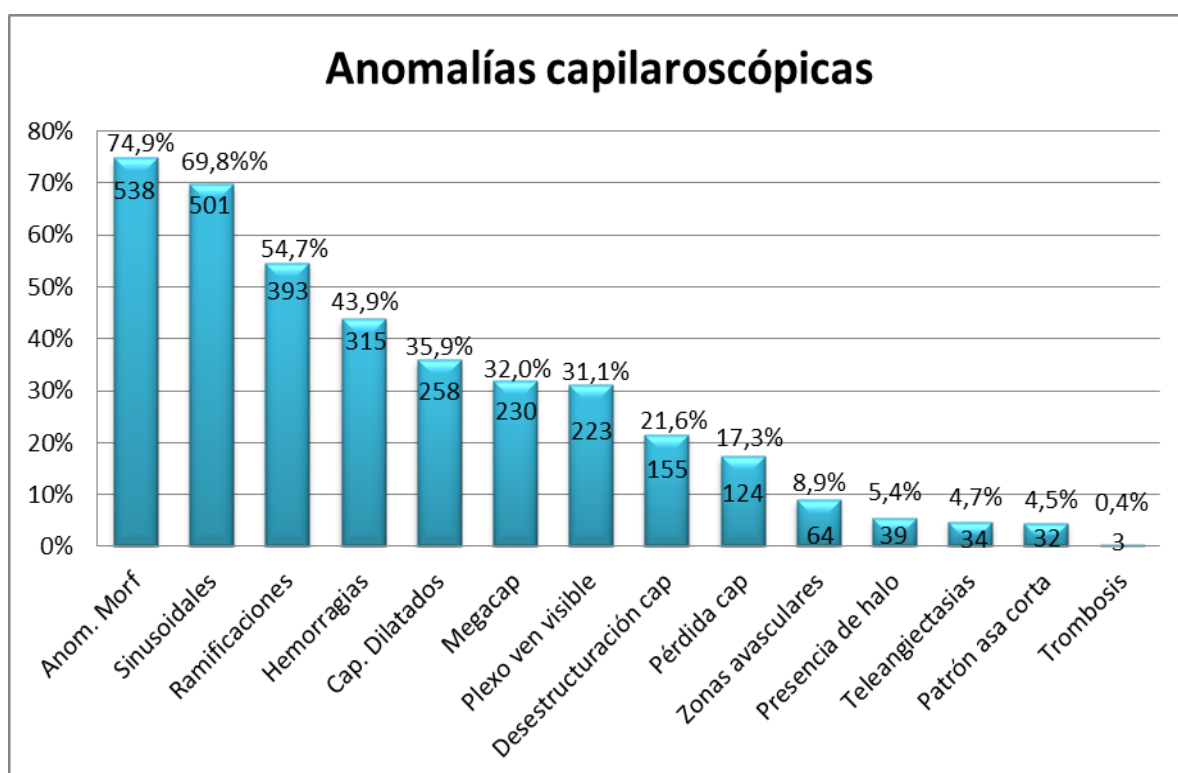


Figura 6: Anomalías capilaroscópicas más representativas. Variables dicotómicas: frecuencias y porcentajes

Por otro lado se tuvo en cuenta el tamaño medio capilar, la pérdida capilar y el color de fondo, en todos ellos lo más frecuente fue la normalidad, con 476 (66.3%), 571 (79.5%) y 443 (61.7%) pacientes respectivamente, como se observa en la figura 7.

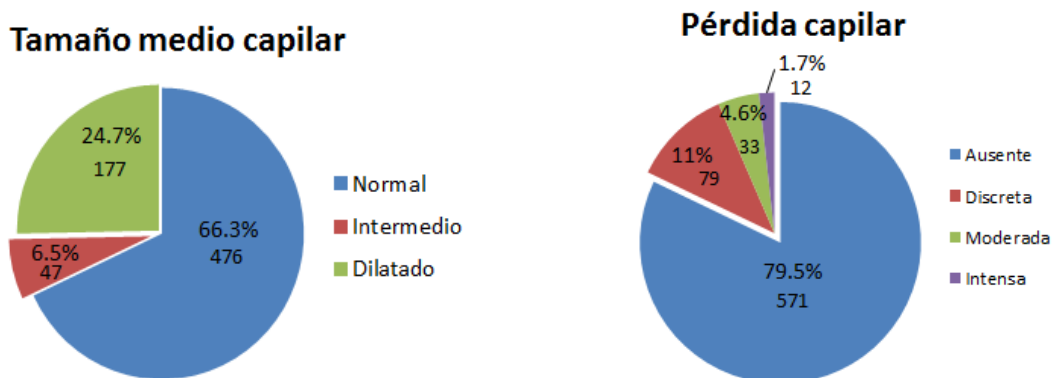


Figura 7: Tamaño medio y pérdida capilar

Al clasificar la capilaroscopia según los hallazgos, el patrón sugestivo más frecuente fue inespecífico 376 (52.4%). Se muestra en la figura 8.

Patrón capilaroscópico sugestivo

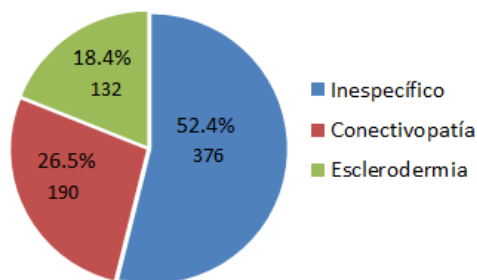


Figura 8: Patrón capilaroscópico sugestivo

En aquellos pacientes con esclerodermia se determinó el tipo: ESP limitada en 81 (11.3%) frente a 11 (1.5%) ESP difusa, además se vieron 27 (3.8%) pacientes con pre-esclerodermia. Dentro del patrón ESP lo más frecuente fue encontrar un patrón activo 66(45%) como se muestra en la figura 9.

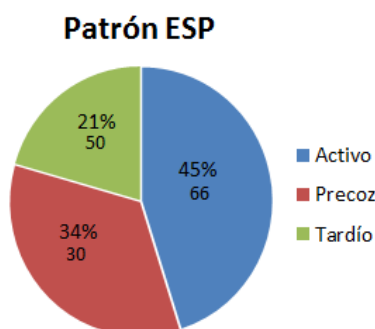


Figura 9: Patrón ESP

En cuanto al número de megacapilares, la única variable cuantitativa estudiada, la media fue de 6.25 +/- 18.86 megacapilares. El rango osciló entre 0 y 240 megacapilares.

Para acabar con la caracterización de la muestra, dentro del perfil inmunológico, el autoanticuerpo detectado con mayor frecuencia es ANA presente en 389 (54.2%) pacientes, a continuación 253 (35.2%) presentaron APA positivos (como mínimo uno de los siguientes

anticuerpos: AL, IgM ACL, IgG ACL, IgG AB2 o IgM AB2)y, en tercer lugar, se detectó Ro en 110 (15.3%), seguido de ACA en 60 (8.4%) pacientes. Las frecuencias y porcentajes de los anticuerpos se muestran en la figura 10.

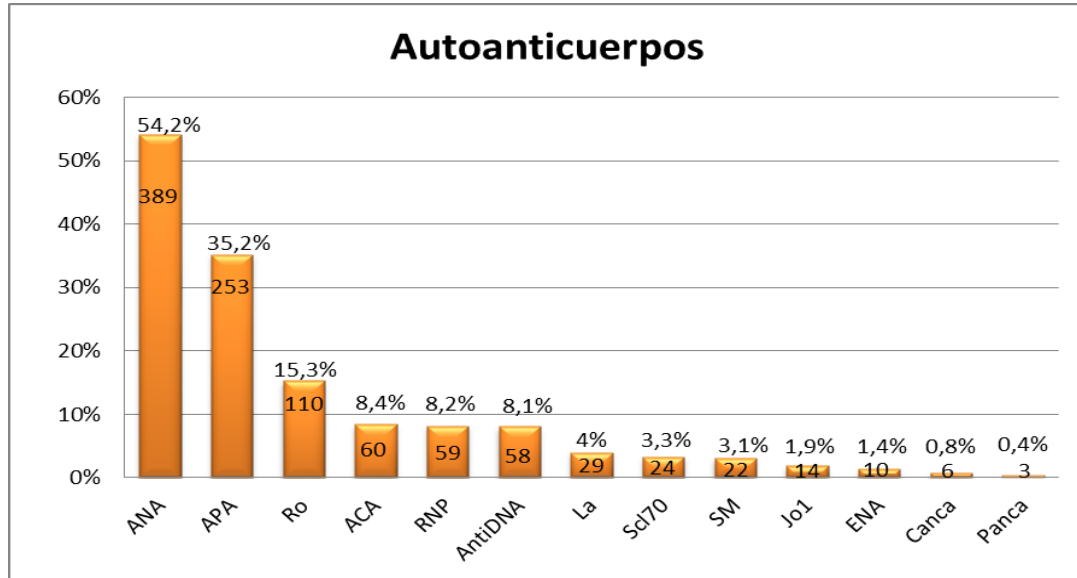


Figura 10: Representación de los autoanticuerpos utilizados en este estudio. Frecuencias y porcentajes

Tras la caracterización de la muestra se realizó un contraste de hipótesis entre las variables expuestas. Respecto a los resultados, se van a destacar aquellas alteraciones consideradas como anomalías capilaroscópicas: Ectasia o dilatación capilar, megacapilares, ramificaciones, desestructuración capilar pérdida capilar y zonas avasculares.

En primer lugar, el contraste de hipótesis se realizó entre los autoanticuerpos (recogidos en la figura 10) y las anomalías capilaroscópicas dicotómicas expuestas en la figura 6, mediante la prueba de independencia chi cuadrado. Grado significación estadística <0.05. En los casos en los que una de las casillas de la tabla de contingencia presentaba un número de frecuencias esperadas menor de 5 se utilizó el test exacto de Fisher, con el mismo grado de significación estadística <0.05. Medida de asociación OR con un IC 95%. Los resultados estadísticamente significativos se muestran en las tablas siguientes.

Como se ve en la tabla 4 y en la figura 11, la presencia de ANA+ se ha asociado a una mayor presencia de megacapilares p <0.001 OR 1.81 (IC95% 1.30 - 2.52), pérdida capilar p <0.001 OR 2.65 (IC95% 1.72-4.08), desestructuración capilar p 0.001 OR 1.85 (IC95% 1.27-2.68) y zonas avasculares p 0.001 OR 2.52 (IC95% 1.41-4.48).

Tabla 4: Asociaciones estadísticamente significativas ANA

	Anomalías capilaroscópicas	Sig estadística p Chi cuadrado	OR	IC 95%
ANA	Megacapilares	<0.001	1.81	1.30 - 2.52
	Presencia de halo	0.023	2.24	1.09 – 4.57
	Pérdida capilar	<0.001	2.65	1.72 - 4.08
	Desestructuración capilar	0.001	1.85	1.27 – 2.68
	Zonas avasculares	0.001	2.52	1.41 - 4.48

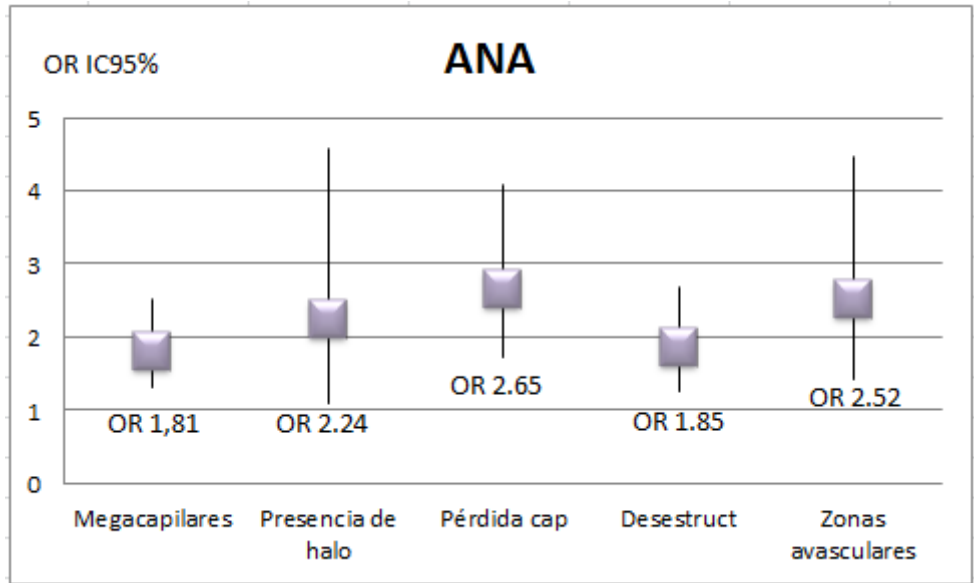


Figura 11: OR IC95% ANA

En cuanto a los anticuerpos anti-DNA únicamente se ha encontrado una correlación negativa con la presencia de anomalías morfológicas en la capilaroscopia $p=0.041$ OR 0.55 (IC95% 0.31-0.98), según se ve en la tabla 5.

Tabla 5. Asociaciones estadísticamente significativas antiDNA

Anomalías capilaroscópicas	Sig estadística p Chi cuadrado	OR	IC 95%
DNA Anomalías morfológicas	0.041	0.55	0.31 – 0.98

Dentro de los ENA, los anticuerpos SM, RNP y La no mostraron ninguna asociación significativa. Destacar el anticuerpo Scl70, que se asoció con la presencia de megacapilares $p=0.042$ OR 2.28 (IC95% 1.008-5.19) y pérdida capilar $p=0.002$ OR 3.49 (IC95% 1.51-8.05). Por otro lado, los anticuerpos anticentrómero lo han hecho con la presencia de megacapilares $p<0.001$ OR 4.97 (IC95% 2.74-9.01), ramificaciones $p=0.013$ OR 2.04 (IC95% 1.15-3.62), hemorragias $p=0.037$ OR 1.75 (IC95% 1.02-2.99), pérdida capilar $p<0.001$ OR 4.68 (IC95% 2.68-8.17), desestructuración capilar $p<0.001$ OR 4.26 (IC95% 2.47-7.33) y zonas avasculares $p<0.010$ OR 3.70 (IC95% 1.90-7.19). Por el contrario, se ha encontrado una correlación negativa entre la presencia de ACA + y la presencia de sinusoidales $p=0.044$ OR 0.057 (IC95% 0.33-0.99), como se ve en la tabla 6 y en la figura 12.

Tabla 6: Asociaciones estadísticamente significativas ENA

	Anomalías capilaroscópicas	Sig estadística p Chi cuadrado/ Fisher*	OR	IC 95%
Ro	Teleangiectasias	0.019	2.43	1.12 - 5.24
	Pérdida capilar	0.001	2.23	1.39 - 3.59
	Desestructuración capilar	0.038	1.61	1.02 - 2.55
Jo1	Anomalías morfológicas	0.027*	0.74	0.71 - 0.77
Scl-70	Megacapilares	0.042	2.28	1.008 - 5.19
	Pérdida capilar	0.002	3.49	1.51 - 8.05
ACA	Megacapilares	<0.001	4.97	2.74 - 9.01
	Ramificaciones	0.013	2.04	1.15 - 3.62
	Teleangiectasias	0.005*	3.74	1.61 - 8.67
	Presencia de halo	0.003*	3.69	1.66 - 8.20
	Hemorragias	0.037	1.75	1.02 - 2.99
	Pérdida capilar	<0.001	4.68	2.68 - 8.17
	Desestructuración capilar	<0.001	4.26	2.47 - 7.33
	Zonas avasculares	<0.001	3.70	1.90 - 7.19
	Sinusoidales	0.044	0.057	0.33 - 0.99

*Resultado según el test exacto de Fisher por frecuencia esperada menor de 5 en alguna de las casillas de la tabla de contingencia.

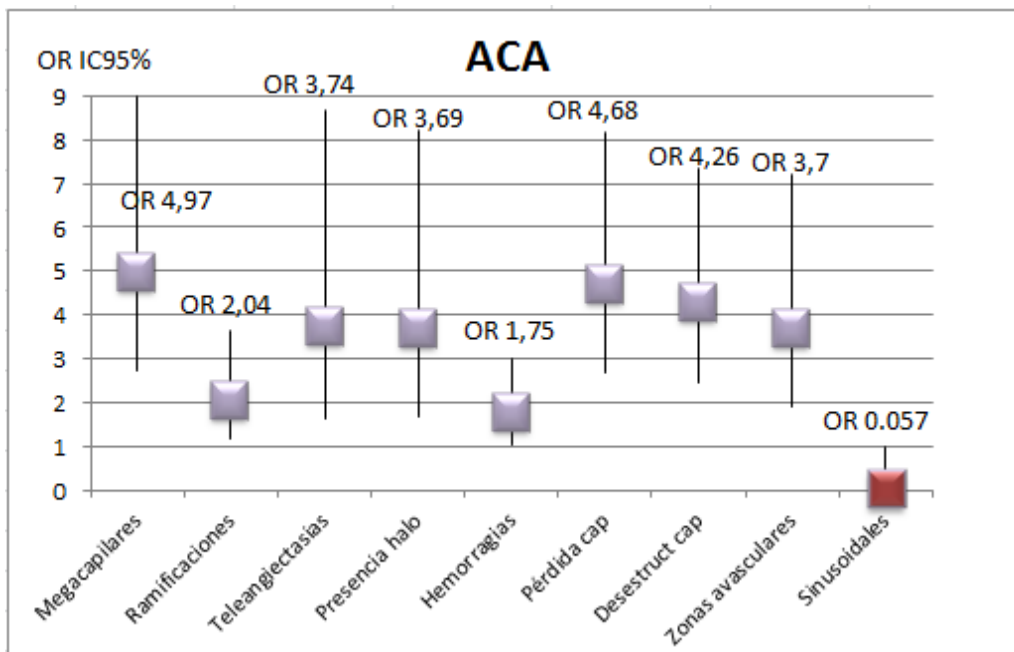


Figura 12: OR IC95% anticuerpos anticentrómero

En la tabla 7 se muestran los resultados de los anticuerpos antifosfolípido.

Tabla 7: Asociaciones estadísticas anticuerpos antifosfolípido. Incluyen AL, ACL y AB2 microglobulina

	Anomalías capilaroscópicas	Sig estadística p Chi cuadrado	OR	IC 95%
APA	Anomalías morfológicas	0.016	1.57	1.08 – 2.28

En cuanto a los anticuerpos ANCA, debido al escaso número de pacientes (n=9) consideramos que los resultados obtenidos no son concluyentes.

En segundo lugar se realizó contraste de hipótesis entre las enfermedades autoinmunes (Figura 5) y las mismas anomalías capilaroscópicas ya mencionadas (Figura 6) de nuevo mediante la prueba de independencia chi cuadrado o test exacto de Fisher en función de las variables esperadas. Medida de asociación OR IC 95%. Los resultados significativos se muestran en la tabla 8.

Destacar las asociaciones encontradas para ESP y las miopatías inflamatorias autoinmunes. En cuanto al LES, no aparece en la figura ya que no se encontró ninguna alteración significativa.

En la muestra estudiada, destacar que la ESP presentó una asociación estadísticamente significativa con la presencia de megacapilares $p < 0.001$ OR 16.07 (IC95% 9.12 – 28.30), pérdida capilar $p < 0.001$ OR 13.97 (IC95% 8.73 – 22.36), zonas avasculares $p < 0.001$ OR 8.61 (IC95% 4.99 – 14.88), hemorragias $p < 0.001$ OR 3.28 (IC95% 2.13-5.06), ramificaciones $p 0.008$ OR 1.77 (IC95% 1.15-2.72), y desestructuración capilar $p < 0.001$ OR 11.98 (IC95% 7.59-18.91). Por el contrario presentó una correlación negativa con la presencia de sinusoidales $p 0.002$ OR 0.52 (IC95% 0.34-0.79) según se observa en la figura 13.

La PM/DM se ha asociado de manera significativa con la presencia de megacapilares $p 0.017$ OR 3.04 (IC95% 1.16-7.95), pérdida capilar $p 0.027$ (test exacto de Fisher) OR 3.04 (IC95%1.15-8.02), desestructuración capilar $p 0.010$ (test exacto de Fisher) OR 3.40 (IC95%1.36-8.54) y zonas avasculares $p < 0.001$ OR 8.35 (IC95% 1.92-19.73). En cambio, se ve una correlación negativa entre la PM/DM y la presencia de sinusoidales $p 0.008$ OR 0.30 (IC95% 0.12-0.76)

La EMTC únicamente se asoció a una mayor presencia de megacapilares $p 0.001$ OR 5.87 (IC95% 1.87-18.43) y ramificaciones $p 0.031$ OR 3.67 (IC95% 1.03-12.99). En cuanto a las vasculitis únicamente se asociaron a mayor presencia de zonas avasculares $p 0.046$ (test exacto de Fisher) OR 3.56 (IC95% 1.11-11.40).

Tabla 8: Asociaciones estadísticamente significativas EAIS

EAIS	Anomalías capilaroscópicas	Sig estadística p Chi cuadrado/ Fisher*	OR	IC 95%
SAF	Anomalías morfológicas	0.019	1.64	1.08 – 2.49
	Ramificaciones	0.027	1.47	1.04 – 2.07
Sjögren	Pérdida capilar	0.024	1.83	1.07 – 3.12
	Dilatación	0.040	0.58	0.35 – 0.98
ESP	Megacapilares	<0.001	16.07	9.12 – 28.30
	Ramificaciones	0.008	1.77	1.15 – 2.72
	Teleangiectasias	<0.001	4.89	2.40 – 9.96
	Presencia de halo	<0.001	6.13	3.15 – 11.94
	Hemorragias	<0.001	3.28	2.13 – 5.06
	Pérdida capilar	<0.001	13.97	8.73 – 22.36
	Desestructuración capilar	<0.001	11.98	7.59 – 18.91
	Zonas avasculares	<0.001	8.61	4.99 – 14.88
	Sinusoidales	0.002	0.52	0.34 – 0.79
	Patrón de asa corta	0.009*	0.94	0.93 – 0.96
DM/PM	Megacapilares	0.017	3.04	1.16 – 7.95
	Sinusoidales	0.008	0.30	0.12 – 0.76
	Teleangiectasias	0.010	5.94	1.86 – 19.0
	Pérdida capilar	0.027*	3.04	1.15 – 8.02
	Desestructuración capilar	0.010*	3.40	1.36 – 8.54
	Zonas avasculares	<0.001	8.35	3.22 – 21.60
EMTC	Megacapilares	0.001	5.87	1.87 – 18.43
	Ramificaciones	0.031	3.67	1.03 – 12.99
UTCD	Sinusoidales	0.025	1.54	1.05 – 2.25
	Pérdida capilar	0.007	0.50	0.30 – 0.83
	Desestructuración capilar	0.044	0.64	0.41 – 0.98
	Zonas avasculares	0.003	0.31	0.14 – 0.71
	Dilatación	0.023	0.65	0.46 – 0.94
Vasculitis	Zonas avasculares	0.046*	3.56	1.11 – 11.40

*Resultado según el test exacto de Fisher por frecuencia esperada menor de 5 en alguna de las casillas de la tabla de contingencia.

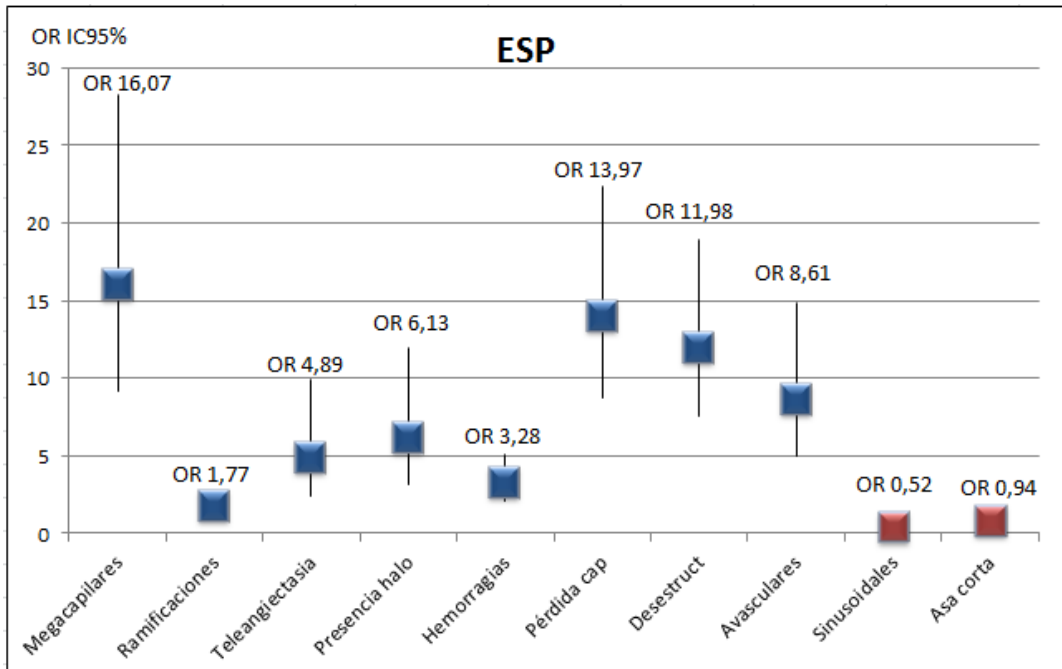


Figura 13: OR IC 95% esclerodermia

En tercer lugar, de nuevo a través de chi cuadrado ($p < 0.05$), se realizó contraste de hipótesis entre los autoanticuerpos (Figura 10) y las variables politómicas: tamaño medio capilar, patrón sugestivo, tipo y patrón ESP (Figuras 7, 8 y 9). En este caso, al no poder obtenerse OR como medida de asociación, se ha interpretado la tabla de contingencia buscando, en aquellos casos en los que el grado de significación estadística era significativo (< 0.05), en que casilla se encontraba la mayor diferencia entre la frecuencia observada y la esperada, así como el residuo estandarizado corregido con mayor valor absoluto.

Tras encontrar posibles asociaciones, se ha procedido a recodificar las variables patrón sugestivo, patrón ESP y tipo ESP en variables dicotómicas para obtener la OR IC95% obteniendo los resultados mostrados en las tablas 9 y 10.

Tabla 9: Asociaciones estadísticamente significativas patrón CPU y autoanticuerpos

	ANA	SCL70	ACA
Inespecífico	NS	NS	NS
Conectivopatía	NS	NS	NS
Esclerodermia	OR 2.31 (IC95% 1.5-3.5) p < 0.001	OR 3.9 (IC95% 1.7-8.8) p 0.002 (Test Fisher)	OR 9.2 (IC95% 5.2-16.1) p < 0.001
Limitada	OR 2.1 (IC95% 1,2-3,4) p 0.003	NS	OR 10.5 (IC95% 5.7-19.4) p < 0.001
Difusa	OR 8.8 (IC95% 1.1-69.2) p 0.013	OR 20.1 (IC95% 5.4-74.8) p < 0.001 (Test Fisher)	NS
Precoz	NS	NS	NS
Activo	NS	NS	NS
Tardío	OR 3.5 (IC95% 1.1-10.8) p 0.025 (Test Fisher)	NS	OR 5.5 (IC95% 2.3-13.01) p < 0.001

Destacar dentro de las asociaciones con el patrón capilaroscópico la asociación entre el anticuerpo SCL70 y la ESP difusa OR 20.1 (IC95% 5.4-74.8) $p < 0.001$ (Test de Fisher), mientras que los anticuerpos ACA se han asociado con una ESP limitada OR 10.5 (IC95% 5.7-19.4) $p < 0.001$. En cuanto a las EAIS tanto LES como SAF han presentado asociación con el patrón conectivopatía OR 1.9 (IC95% 1.3-2.9) $p < 0.001$ en caso de LES, y OR 1.9 (IC95% 1.3-2.7) $p < 0.001$ en caso de SAF. La UTCD ha mostrado asociación con el patrón esclerodermiforme precoz OR 9.2 (IC95% 3.4-25.1) $p < 0.001$.

Tabla 10: Asociaciones estadísticamente significativas patrón CPU y EAIS

	ESP	LES	SAF	UTCD
Inespecífico	NS	NS	NS	NS
Conectivopatía	NS	OR 1.9 (IC95% 1.3-2.9) $p < 0.001$	OR 1.9 (IC95% 1.3-2.7) $p < 0.001$	NS
Esclerodermia	OR 42.2 (IC95% 24.5-72.7) $p < 0.001$	NS	NS	NS
Limitada	OR 41.8 (IC95% 23-76) $p < 0.001$	NS	NS	NS
Difusa	OR 67.5 (IC95% 8.5 -534) $p < 0.001$ (Test Fisher)	NS	NS	NS
Precoz	NS	NS	NS	OR 9.2 (IC95% 3.4-25.1) $p < 0.001$
Activo	NS	NS	NS	NS
Tardío	OR 6.3 (IC95% 2.1-19.1) $p < 0.001$	NS	OR 5.5 (IC95% 2.3-13.01) $p < 0.001$	NS

Por último, con la única variable cuantitativa del estudio, se ha realizado el contraste de hipótesis mediante el contraste de medias a través de la prueba t-student para muestras independientes junto con el contraste de varianzas a través de la prueba de Levene. Además, se muestra en la tabla 11 y figura 14 la media +/- desviación estándar de cada asociación

Tabla 11: Asociación significativa de la variable cuantitativa megacapilares con los anticuerpos y las EAIS

	AutoAC/ EAIS		Media	Desviación estándar	Sig. Estadística "p"
Megacapilares	ANA	+	8	19	0.004
		-	4	17	
	SCL70	+	16	28	0.006
		-	6	18	
	ACA	+	18	33	<0.001
		-	5	16	
	APA	+	8	25	0.034
		-	5	13	
	ESP	SI	22	30	<0.001
		NO	3	13	
	DMPM	SI	16	25	0.024
		NO	6	18	
	EMTC	SI	24	30	<0.001
		NO	6	18	
	Vasculitis	SI	19	61	0.008
		NO	6	16	

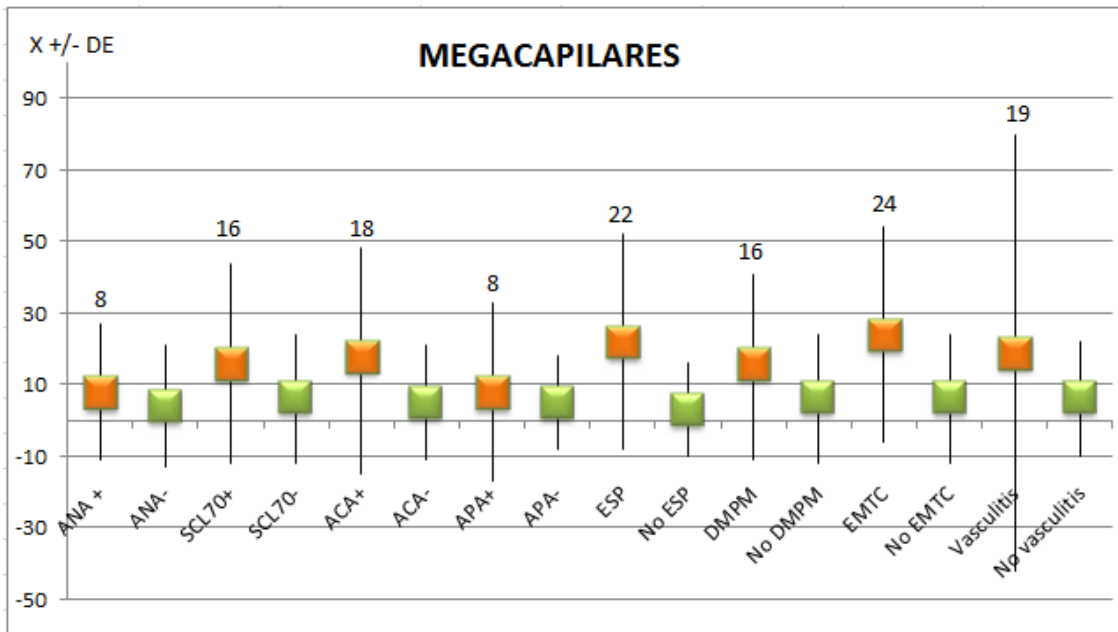


Figura 14: Media +/- desviación estándar megacapilares t-student

9. DISCUSIÓN

La CPU supone una herramienta diagnóstica complementaria de gran utilidad, si se asocia junto a la clínica y a unos marcadores biológicos (autoanticuerpos) adecuados en función del contexto

Ha demostrado utilidad fundamentalmente en el diagnóstico diferencial del FR y en la esclerodermia, pudiendo establecerse un diagnóstico precoz y, por tanto, un tratamiento precoz. El patrón esclerodermiforme se caracteriza fundamentalmente por la presencia de capilares dilatados, megacapilares, microhemorragias, pérdida capilar y, como consecuencia, zonas

avasculares¹. También pueden encontrarse capilares ramificados así como una desestructuración capilar.

En la muestra descrita, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la ESP y la presencia de alteraciones capilaroscópicas que definen el patrón esclerodermiforme.

Pero el patrón esclerodermiforme no es patognomónico de la ESP, ya que también puede verse en las miopatías inflamatorias y en la enfermedad mixta de tejido conectivo.

En los resultados expuestos, fundamentalmente las miopatías inflamatorias DM/PM, han mostrado asociación con la presencia de anomalías que definen el patrón esclerodermiforme: megacapilares, desestructuración capilar, pérdida capilar y zonas avasculares. A su vez, la EMTC se ha asociado a la presencia de megacapilares y ramificaciones.

En el resto de EAIS estudiadas no se había encontrado ningún patrón característico. Algunos estudios proponían la asociación entre LES y capilares en tirabuzón o en sacacorchos, el SAF con trombosis y microhemorragias, así como la posibilidad de que el síndrome de Sjögren pueda presentar un patrón esclerodermiforme^{1,10}. En el presente estudio no se han observado las asociaciones propuestas, únicamente se ha visto asociación entre el síndrome de Sjögren y la pérdida capilar.

Por último en las vasculitis, habiendo pocos estudios previos con los que comparar, se ha encontrado asociación con la presencia de zonas avasculares.

Se ha visto asociación entre LES y SAF y el patrón conectivopatía en la CPU. UTCD se ha asociado con un patrón esclerodermiforme precoz, lo que podría significar que algunos de estos pacientes podrían evolucionar a una ESP.

El resto de EAIS se han asociado a alteraciones inespecíficas en la CPU.

En cuanto a los autoanticuerpos, forman parte del estudio de los pacientes con FR, por lo que es interesante y podría ser útil encontrar asociaciones entre ellos y alteraciones concretas en la capilaroscopia, ayudando si se tiene un perfil inmunológico del paciente a orientar hacia las alteraciones que se podrían encontrar con más frecuencia y aquellas que no es esperable que aparezcan.

Se ha descrito que determinadas EAIS con anticuerpos positivos presentan un mayor número de alteraciones en la capilaroscopia, en cambio se han descrito pocas asociaciones entre los anticuerpos y anomalías capilaroscópicas concretas^{2 11 12 13 14 15 16 17}.

Los anticuerpos Scl70 y ACA no se han asociado a ninguna anomalía en la capilaroscopia específica, lo que si se ha descrito es la asociación entre Scl70 y la ESP difusa frente a la asociación entre ACA y la ESP limitada^{2 11 12}.

Esta asociación se ha encontrado también en el estudio de la muestra, tanto SCL70 como ACA se han asociado de manera significativa con un patrón esclerodermiforme en la CPU y, a su vez, el anticuerpo SCL70 se ha asociado con la ESP difusa y ACA con una ESP limitada.

Además, se han encontrado asociaciones significativas entre estos anticuerpos y anomalías capilaroscópicas concretas. Scl70 se ha asociado con la presencia de megacapilares y pérdida capilar, mientras que ACA se ha asociado a un número mayor de anomalías, destacando la presencia de megacapilares, ramificaciones, hemorragias, pérdida capilar, desestructuración capilar y zonas avasculares.

Es interesante que de estos dos anticuerpos, ambos presentes en la esclerodermia, en la muestra descrita ha sido el anticuerpo anticentrómero el que se ha asociado a una capilaroscopia más florida.

Los anticuerpos ANA, pese a ser positivos en un número elevado de pacientes con FR y sospecha de EAIS, no se habían asociado a alteraciones capilaroscópicas concretas. Tras el estudio de la muestra sí se han detectado alteraciones presentes con mayor frecuencia de lo esperado cuando ANA es positivo. Los anticuerpos antinucleares son muy inespecíficos y engloban tanto los ACA como SCL70 y antiRo, entre otros, lo que podría explicar las asociaciones mostradas.

Respecto a los anticuerpos ENA, no se había encontrado ninguna alteración concreta con los anticuerpos Ro, La, y Sm. Los anticuerpos RNP en pacientes con LES se han relacionado con un mayor número de anomalías en la capilaroscopia, pudiendo presentar un patrón esclerodermiforme, y los anti Jo1 se han asociado a pérdida capilar en estudios previos¹³.

El contraste de hipótesis realizado no ha encontrado asociaciones entre la presencia de anomalías y los anticuerpos La, RNP y Sm. En cuanto a Jo1 se ha encontrado con mayor frecuencia anomalías morfológicas de los capilares, pero no se ha asociado con la presencia de pérdida capilar en este caso. En cuanto al anticuerpo Ro destacar que sí se ha encontrado asociación con la presencia tanto de pérdida como de desestructuración capilar. Algunos pacientes con ESP presentan anticuerpos antiRo, lo que puede explicar estos resultados.

El resto de anticuerpos ha mostrado asociación con alteraciones inespecíficas en la CPU.

Los resultados obtenidos, habría que confirmarlos posteriormente con nuevas investigaciones, pero sería interesante realizar nuevos estudios que confirmen o encuentren asociaciones entre el perfil inmunológico y anomalías capilaroscópicas concretas.

Respecto a las limitaciones y carencias del estudio, aunque el tamaño muestral es adecuado, algunas variables concretas usadas en el contraste de hipótesis presentan unas frecuencias muy bajas, lo que ha podido influir en los resultados. Por otro lado se trata de un estudio unicéntrico, si se hubieran recogido datos de varios centros el estudio adquiriría mayor valor. Así mismo, las capilaroscopias han sido realizadas por un único observador, lo que ha podido influir en los datos recogidos, aunque las correlaciones encontradas se asemejan a lo encontrado en la bibliografía. En cuanto a los pacientes estudiados, no han sido seleccionados según criterios, sino que han venido filtrados con los servicios de Cirugía Vasculay y Atención Primaria. Por último, hay que tener en cuenta que las alteraciones en la capilaroscopia son en su mayoría variables cualitativas o semicuantitativas. Todas estas limitaciones han podido influir en los resultados expuestos, aunque los resultados obtenidos se asemejan a los estudios previos.

10. CONCLUSIONES

- La CPU constituye una prueba diagnóstica complementaria útil en pacientes con sospecha de EAIS clínica y/o analítica.
- Los anticuerpos que han mostrado mayor asociación con la presencia de alteraciones concretas en la CPU son los anticuerpos anticentrómero, seguido de los anticuerpos antinucleares.
- Los anticuerpos anticentrómero se han asociado a una capilaroscopia con numerosas anomalías, frente a SCL70, que ha mostrado asociación con un número reducido. ACA podría asociarse a una CPU más florida.

- Los anticuerpos ANA en general y, en concreto SCL70 y ACA se han asociado con un patrón esclerodermiforme en la CPU. Además, SCL70 se ha asociado a una ESP difusa mientras que los anticuerpos ACA se han asociado a una ESP limitada.
- Los anticuerpos Ro se han asociado a pérdida y desestructuración capilar.
- La EAIS que se asocia con la presencia de más alteraciones capilaroscópicas concretas es la ESP.
- La CPU no solo tiene un papel importante en la ESP, el patrón esclerodermiforme también orienta hacia enfermedad autoinmune sistémica, fundamentalmente se ha asociado a miopatía inflamatoria autoinmune y EMTC, por lo que su búsqueda es necesaria en pacientes con sospecha de EAIS.
- La vasculitis podría asociarse a alteraciones vasculares en la CPU
- LES y SAF se han asociado a un patrón conectivopatía.
- UTCD se ha asociado a un patrón esclerodermiforme precoz, lo que sugiere que algunos de estos pacientes podrían acabar evolucionando a una ESP.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Garra V, Danese N, Rebella M, Cairoli E. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Méd Urug* 2012; 28(2): 89-98.
2. Cutolo M, Smith V, Wigley FM et al. *Nailfold Capillaroscopy*. Wigley F.M., Herrick A. L., Flavahan N, et al, editores. *Raynaud's Phenomenon: A Guide to Pathogenesis and Treatment*. 1a ed. New York: Springer-Verlag New York Inc; 2014. 187-197.
3. García de la Peña Lefebvre P, Zea Mendoza A.C. Protocolo de estudio del paciente con fenómeno de Raynaud. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. *Medicine* 2000; 8(30): 1579-1582.
4. Herrick AL, Wigley FM et al. Primary Raynaud's Phenomenon. . Wigley F.M., Herrick A. L., Flavahan N, et al, editores. *Raynaud's Phenomenon: A Guide to Pathogenesis and Treatment*. 1a ed. New York: Springer-Verlag New York Inc; 2014. 81-93.
5. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004; 43: 719-726.
6. Flower V, Pauling JD, McHugh N. Autoantibodies in Raynaud's Phenomenon. Wigley F.M., Herrick A. L., Flavahan N, et al, editores. *Raynaud's Phenomenon: A Guide to Pathogenesis and Treatment*. 1a ed. New York: Springer-Verlag New York Inc; 2014. 253-266.
7. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2007; 25: 754-757.
8. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, Zeni S, Fantini F. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination). *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58 (7): 2174–2182.
9. Sambataro D, Sambataro G, Zaccara E, Maglione W, Polosa R, Afeltra A et al. Nailfold videocapillaroscopy micro-haemorrhage and giant capillary counting as an accurate approach

for a steady state definition of disease activity in systemic sclerosis.. *Arthritis Research & Therapy*. 2014; 16: 462

10. Restrepo JP, Gutiérrez M, De Angelis R, Grassi W. El papel de la capilaroscopia del lecho ungueal en reumatología. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2008; 15 (3): 187-195

11. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M et al. Patrones videocapilaroscopia y autoanticuerpos en suero en la esclerosis sistémica. *Rheumatology* 2004; 43:719-726.

12. Ulf Müller-Ladner. Nailfold capillaroscopy abnormalities are associated with the presence of anti-endothelial cell antibodies in Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2009; 48:704–706.

13. Mercer LK, Moore TL, Chinoy H, Murray A, Vail A, Cooper RG, Herrick AL. Quantitative nailfold video capillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology* 2010; 49:1699–1705.

14. Ingegnoli F, Zeni S, Meani L, Soldi A, Lurati A, Fantini F. Evaluation of Nailfold Videocapillaroscopic Abnormalities in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2005; 11 (6): 295-298.

15. Ong VH, Denton CP, Wigley FM et al. Secondary Raynaud's Phenomenon. . Wigley F.M., Herrick A. L., Flavahan N, et al, editores. *Raynaud's Phenomenon: A Guide to Pathogenesis and Treatment*. 1a ed. New York: Springer-Verlag New York Inc; 2014. 107-127.

16. Vila, SA. Capilaroscopia en el síndrome de Sjogren primario. Departamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. 2012.

17. Restrepo JP, Gutiérrez M, De Angelis R, Bertolazzi C, Grassi W. Utility of nailfold videocapillaroscopy in the diagnosis of rheumatic diseases. *Revista Asociación Colombiana Dermatología*. 2009; 17:154, 61.

18. Capobianco K.G, Xavier RM, Bredemeier M, Restelli VG, Brenol JCT. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2005; 23: 789-794.