
*El rol de la Capilaroscopia
ungueal en el diagnóstico de la
Esclerosis Sistémica*

**Carrera de Posgrado de Especialización en
Dermatología
Universidad Nacional de Rosario**

Autora: Dra. Melisa B. Luchini

Tutora: Dra. Celina Lashak

Junio 2020



Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
Argentina



UNR Universidad
Nacional de Rosario

Indice

Índice de abreviaturas	3
Introducción.....	5
Objetivos	6
Esclerosis Sistémica	7
Definición	7
Epidemiología	7
Etiopatogenia	8
Fisiopatología.....	9
Criterios de clasificación y formas clínicas de Esclerosis Sistémica	12
Anticuerpos	14
Manifestaciones cutáneas.....	16
Microcirculación cutánea	19
Capilaroscopia	21
Historia de la capilaroscopia	21
Indicaciones	22
Consideraciones técnicas	22
Parámetros a evaluar. Estructura y Función	25
Patrones en capilaroscopia.....	28
Patrón Esclerodermiforme y su asociación con la Esclerosis Sistémica.....	31
Fisiopatología de las alteraciones capilaroscópicas.....	33
La capilaroscopia como método de estudio del fenómeno de Raynaud y su valor predictivo para las úlceras digitales.....	35
La capilaroscopia y su importancia como valor predictivo en enfermedades pulmonares	37
Compromiso microvascular coronario.....	38
Compromiso microvascular renal y gastrointestinal.....	39
Conclusión.....	40
Bibliografía	41

Índice de abreviaturas

ACR: Colegio Americano de Reumatología

ANA: anticuerpos antinucleares

Anti-ARNP: anticuerpos anti-ARN polimerasa

ARA: Asociación Americana de Reumatología

CE: célula endotelial

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina

CSURI: índice de riesgo capilaroscópico de úlcera cutánea

CVF: capacidad vital forzada

DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono

EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

EPI: enfermedad pulmonar intersticial

ES: Esclerosis Sistémica

EScd: Esclerosis Sistémica cutánea difusa

EScl: Esclerosis Sistémica cutánea limitada

ET-1: endotelina-1

EULAR: Liga Europea Contra el Reumatismo

EUSTAR: Grupo de Ensayo e Investigación sobre la Esclerodermia
(Scleroderma Trial and Research group)

FR: fenómeno de Raynaud

HAP: hipertensión arterial pulmonar

ICAM: moléculas de adhesión intercelular

IFN γ : Interferón gamma

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

MHE: microhemorragias

MT: microtrombosis

mPAP: presión arterial pulmonar media

NO: óxido nítrico

Patrón SD: Patrón Esclerodermiforme

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

PM/ES: Polimiositis/Esclerodermia

PRINCE: Índice pronóstico para el examen capilaroscópico ungueal

PVS: plexo vascular superficial

TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución

TGF- β : factor de crecimiento transformador B

Th1: células T helper tipo 2

Th2: células T helper tipo 2

TIMP1: inhibidor de metaloproteinasas 1

TNF-alfa: factor de necrosis tumoral-alfa

UD: úlceras digitales

VCAM1: moléculas de adhesión celular vascular 1

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VCP: videocapilaroscopia

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Introducción

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo de origen genético, caracterizada por una reactividad autoinmune, disfunción vascular generalizada y fibrosis progresiva de la piel y órganos internos.

La afectación vascular se manifiesta clínicamente con el fenómeno de Raynaud que puede presentarse antes, concomitantemente o después de la esclerosis.

La clasificación de la ES incluye formas localizadas (Morfeas), formas sistémicas (Limitada y Difusa) y la ES sine esclerodermia. Se define además la Enfermedad del Tejido conectivo muy temprana en riesgo de Esclerosis Sistémica, que presenta manifestaciones, pero no llega a cumplir los criterios diagnósticos para definir la enfermedad.

La microangiopatía es un aspecto clínico patognomónico de la esclerodermia, y la capilaroscopia es un método que permite identificar este daño mediante patrones morfológicos específicos en las diferentes fases de la enfermedad. Este estudio consiste en la observación de los capilares y la evaluación de su estructura y funcionalidad mediante la utilización de microscopios estereoscópicos, lupas manuales, oftalmoscopios, dermatoscopios o con videocámaras adaptadas a una computadora, con un software adecuado (Videocapilaroscopia).

En la ES, el reconocimiento del patrón esclerodermiforme característico, permite el diagnóstico y detección en etapas muy tempranas de esta enfermedad. Es importante destacar además que la capilaroscopia tiene valor predictivo positivo para compromiso sistémico, proporcionando así, información pronóstica.

Esto ha permitido un gran progreso del manejo de la Esclerodermia, destacando el diagnóstico precoz que permite influir en la terapéutica y disminuir así la morbimortalidad de estos pacientes.

Objetivos

General

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el rol de la capilaroscopia en el diagnóstico y pronóstico de la Esclerosis Sistémica.

Específicos

- Actualizar conceptos y nuevos criterios de clasificación de la Esclerosis Sistémica.
- Describir la utilidad de la capilaroscopia.
- Revisar los patrones capilaroscópicos en la Esclerodermia y su asociación con la afectación multisistémica.
- Evaluar el valor predictivo de la videocapilaroscopia en la Esclerosis Sistémica.

Esclerosis Sistémica

Definición

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad crónica del tejido conectivo, multisistémica, caracterizada por una reactividad autoinmune, disfunción vascular generalizada y fibrosis progresiva de la piel y órganos internos, particularmente; riñón, pulmón, corazón y tubo gastrointestinal, asociado a la producción de anticuerpos específicos. ⁽¹⁾⁽²⁾

Se caracteriza por una gran variabilidad individual en la extensión de la piel y el compromiso de los órganos, así como en el curso y pronóstico de la enfermedad. Presenta una importante morbilidad y las tasas de mortalidad más altas entre las enfermedades reumáticas autoinmunitarias, de ahí la importancia de llegar a un diagnóstico temprano y adecuado, constituyendo un reto para la atención médica. ⁽³⁾

Aunque no existen criterios diagnósticos bien establecidos, la magnitud o la extensión de la afectación cutánea permiten distinguir las 2 formas clínicas más representativas de la enfermedad: ES cutánea difusa (EScd) y ES cutánea limitada (EScl), que incluso ayudan a establecer un pronóstico. Hasta en el 20% de los pacientes se observan manifestaciones superpuestas con otros procesos autoinmunitarios; son los llamados síndromes de solapamiento u overlap. Por último, son raros, pero existen casos de ES sin clínica cutánea, llamados esclerosis sistémica sin esclerodermia. ⁽³⁾

Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad varía según el género, la ubicación geográfica, y el origen étnico. En Argentina, la prevalencia de Esclerodermia es de 296 casos por un millón de habitantes. La incidencia es de 6,1 por un millón de habitantes en un año para la enfermedad difusa y 15,2 por un millón de habitantes al año para la enfermedad limitada.⁽⁴⁾

La edad media de aparición es entre los 30 y los 50 años (más temprana en la EScd que en la EScl) y la supervivencia media desde el diagnóstico es de unos 12 años. La afectación de mujeres respecto a hombres es de 3–4:1 y es más

frecuente en la raza negra, de hecho, las mujeres jóvenes de raza negra tienen mayor afectación difusa, mayor incidencia de fenómenos inflamatorios y una menor esperanza de vida. ⁽⁴⁾

Es una enfermedad infrecuente en los niños, representa menos del 5%, y en éstos se encuentran algunas diferencias respecto a los adultos. El 90% de las formas son EScd, hay más síndromes de solapamiento (overlap), más afectación cardíaca y musculo-esquelética, y el compromiso renal y pulmonar es más raro. ⁽⁵⁾

Etiopatogenia

Aunque la patogénesis de la ES sigue siendo desconocida, es posible que exista un complejo mecanismo patogénico en el que los factores ambientales y genéticos interactúan entre sí, con un mecanismo epigenético regulador. Este incluye cambios en la expresión de ADN (incluyendo metilación del ADN, modificaciones de las histonas) y de varios microARN (miARN), que son moléculas de ARN no codificantes pequeñas, que modulan negativamente la expresión génica. Estas alteraciones epigenéticas son potencialmente reversibles y podrían contrarrestarse mediante el tratamiento con moléculas modificadoras. ⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Otra hipótesis en la etiología de la Esclerosis Sistémica es la del microquimerismo. ⁽³⁾

El factor de crecimiento transformador B (TGF- β) juega un papel crucial en la patogénesis de la Esclerosis Sistémica, particularmente a través de la activación de la producción de colágeno que conduce a la fibrosis. La sobreexpresión del mismo en pacientes con ES puede estar relacionada con modificaciones epigenéticas de algunas proteínas reguladoras. El TGF- β también reduce la producción de metaloproteinasas que degradan el colágeno y estimula la producción de inhibidores de proteasas, como el inhibidor de metaloproteinasas 1 (TIMP1), lo cual previene la degradación de la matriz extracelular. ⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾

Existen en los fibroblastos, células endoteliales y células del sistema inmunológico, principalmente linfocitos T y B, anormalidades que están íntimamente implicadas en el desarrollo de las manifestaciones clínicas y

patológicas de la enfermedad. Las alteraciones funcionales en estas células ocasionan importante fibrosis cutánea y visceral, obliteración de la luz de pequeñas arterias y arteriolas, así como anormalidades en la inmunidad humoral y celular. ⁽⁶⁾

Alteraciones en la inmunidad humoral como la presencia de anticuerpos específicos, es una de las características más comunes de la Esclerosis Sistémica, y más del 90% de los pacientes tienen anticuerpos antinucleares.

La producción de auto-anticuerpos se debe a un proceso de “mimetismo molecular”. El mismo sugiere que los anticuerpos en contra de antígenos propios se producen porque estos antígenos contienen epítopes que tienen estructura similar a la de las proteínas virales o bacterianas, entre ellos el virus del herpes, los retrovirus y el citomegalovirus humano. ⁽⁶⁾

Numerosos agentes infecciosos, químicos y físicos se han implicado en la etiología de la enfermedad. La exposición al polvo de sílice, a ciertos metales pesados y a disolventes orgánicos como el policloruro de vinilo estarían relacionados con la etiopatogenia de la enfermedad, pudiendo ser factores ambientales que la desencadenen. ⁽⁶⁾

Las manifestaciones clínicas más prominentes de la Esclerosis Sistémica se deben a la acumulación exagerada de colágeno y otros componentes del tejido conectivo en los órganos afectados, debida a la producción excesiva de colágeno por los fibroblastos. Cualquiera que sea el suceso etiológico, son cruciales las alteraciones en el fenotipo de los fibroblastos en la patogenia de la enfermedad. En efecto, la activación persistente de los genes que codifican varios tipos de colágeno en los fibroblastos afectados, que diferencia la cicatrización normal de la fibrosis progresiva, es la característica primordial de la Esclerosis Sistémica. ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Fisiopatología

Los aspectos principales de la fisiopatología de la Esclerosis Sistémica incluyen una interacción compleja entre las células del sistema inmunitario, la inflamación, la vasculatura y el tejido conectivo. Muchos factores de crecimiento y citocinas están implicados como mediadores de este proceso. ⁽²⁾

El endotelio es un órgano metabólicamente activo que, en circunstancias normales, regula el flujo sanguíneo, el transporte de nutrientes, la coagulación, la fibrinólisis, y la migración de células mientras se mantiene un revestimiento antitrombótico en la vasculatura. Estas importantes funciones se logran mediante la producción de moléculas que incluyen vasodilatadores (óxido nítrico (NO), prostaciclina), vasoconstrictores (endotelina-1 (ET-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)) y moléculas de adhesión celular (selectinas e integrinas).⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Las anomalías vasculares se manifiestan muy temprano en la ES afectando la pared del vaso. La vasculopatía, que incluye a la microcirculación, es el primer evento de los procesos patogénicos en esta enfermedad, antecedendo a la fibrosis. Se caracteriza por vasoconstricción, proliferación de adventicia e íntima, inflamación y trombosis.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Una función anormal del endotelio produce un desequilibrio entre los mediadores vasoactivos, con sobreproducción de los vasoconstrictores y producción insuficiente de los vasodilatadores. En particular, la ET-1 desempeña un papel destacado en la regulación del tono vascular a través de sus receptores ET A y ET B. El receptor ET A predomina en el músculo liso vascular y media la vasoconstricción, mientras que el subtipo de receptor ET B, cuando está presente en el endotelio vascular, media la vasodilatación a través de la liberación de NO.⁽²⁾⁽⁹⁾

La alteración sostenida del tono microvascular es un desencadenante nocivo de la barrera endotelial que conduce a la apertura de las uniones endoteliales, migración de más células inflamatorias, mayor permeabilidad y fuga vascular continua. La fuga microvascular progresiva causa microhemorragias y edema local. Además, la activación plaquetaria conduce a la liberación de tromboxano, un potente vasoconstrictor, y las células endoteliales activadas muestran una mayor expresión de moléculas de adhesión celular vascular 1 (VCAM1), de moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y de E-selectina, lo que resulta en el reclutamiento de células inflamatorias de la circulación.⁽²⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Por otra parte, la enfermedad cutánea se asocia con una disminución en la liberación de los neuropéptidos vasodilatadores en los nervios sensoriales, como

el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la serotonina, lo que desencadena aún más vasoconstricción. Así, se observa vasoespasmo severo de arterias digitales y de otros vasos termorreguladores cutáneos en la ES, con episodios repetidos que potencialmente pueden causar un obstáculo severo a la microcirculación y causar lesión por isquemia-reperusión de los tejidos. Junto con la isquemia-reperusión prolongada, otros estímulos tóxicos pueden inducir un estado de activación endotelial persistente, que resulta en apoptosis, desprendimiento de células y daño microvascular. ⁽⁹⁾

Existe un nuevo vínculo entre el daño microvascular, la disfunción endotelial y el desarrollo de fibrosis representado por un proceso de transición de células mesenquimales a endoteliales (EndoMT). EndoMT es un proceso de diferenciación por el cual las células endoteliales pierden la capacidad de expresar sus marcadores de fenotipo, así como su morfología adquiriendo características de miofibroblastos. Este proceso podría ser responsable de la presencia de una arquitectura microvascular anormal, que puede determinar la pérdida capilar en pacientes con ES. En este contexto, el endotelio patológico, altera el proceso angiogénico y modula la producción de moléculas profibróticas, promoviendo un cambio de estas células mesenquimales hacia un fenotipo miofibroblástico profibrótico. El daño microvascular es paralelo a una mayor producción de factores pro-angiogénicos (por ejemplo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ET-1), sin embargo, a pesar de su aumento, persiste una clara evidencia de una respuesta angiogénica insuficiente. ⁽⁹⁾

La alteración de la respuesta inmune desempeña un papel importante en la fisiopatología de la ES. Entre las células T (células T CD4 +), las helper tipo 2 (Th2), caracterizadas por la secreción de IL-4 e IL-13, citocinas profibróticas, se expresan más que las células Th1, que secretan principalmente IFN γ antifibrótico. Los macrófagos pueden generar diferentes fenotipos de células en base a distintos marcadores de superficie como macrófagos activados (M1) y / o activados alternativamente (M2). En general, los macrófagos M1 producen citocinas proinflamatorias como TNF-alfa, IL-6, IL-1, mientras que los macrófagos M2 producen citocinas antiinflamatorias, principalmente IL-4, IL-13 e IL-10. Estos últimos se consideran inductores de fibrosis tisular en la ES. Por

lo tanto, los macrófagos M2 suprimen parcialmente las respuestas M1 y promueven la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, así como potencian la respuesta antiinflamatoria induciendo actividades efectoras Th2. ⁽⁹⁾

Es decir, en la ES la persistencia del daño tisular no se repara eficientemente, especialmente debido a la activación del sistema inmune. La liberación aumentada y sostenida de citocinas y los factores de crecimiento, fundamentalmente de las células Th2 y los macrófagos M2, inducen un estado fibrótico progresivo. Por otro lado, una activación de las células B produce varios autoanticuerpos dirigidos a una variedad de autoantígenos nucleares, citoplasmáticos y extracelulares que son el sello distintivo de la ES.

Criterios de clasificación y formas clínicas de Esclerosis Sistémica

Los primeros criterios de clasificación, ampliamente aceptados, publicados en 1980 por la de la Asociación Americana de Reumatología (ARA) como criterios 'preliminares' para ES fueron los más comúnmente citados, aunque la baja sensibilidad se ha reconocido gradualmente como un límite importante debido a la falta de identificación de la enfermedad "temprana" y del subtipo de afectación cutánea limitada. Sin embargo, el consiguiente uso de la capilaroscopia ungueal y las pruebas de autoanticuerpos específicos, mejoraron considerablemente su reconocimiento. ⁽¹¹⁾

En 1988, LeRoy y cols. publicaron otra clasificación de esclerodermia que divide a la enfermedad en dos subtipos; en ES cutánea limitada con afectación de la piel, principalmente cara, región distal a codos y rodillas y en ES cutánea difusa con afectación de la piel incluyendo el tronco, región proximal de brazos y muslos. ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾

En la Forma Limitada el fenómeno de Raynaud precede en años a la instalación clínica de la esclerosis. En general hay predominio femenino, sobrevive de décadas, y muerte por otra causa, generalmente no relacionada. La Forma Difusa compromete toda la superficie cutánea, con frecuente hiperpigmentación difusa y discromía en "sal y pimienta". Afecta personas más jóvenes (2da o 3era

década), igualmente hombres y mujeres, y la supervivencia es menor. El fenómeno de Raynaud es concomitante o aparece hasta un año después de hacerse notable la esclerosis.⁽¹⁴⁾

En el año 2001, LeRoy y Medsger plantearon un nuevo concepto para la detección temprana de pacientes con Esclerodermia; estos criterios determinaban que incluso en ausencia de compromiso cutáneo, el diagnóstico de esclerodermia era posible con la presencia de fenómeno de Raynaud, capilaroscopia alterada y presencia de anticuerpos específicos.⁽¹⁵⁾

Debido a la preocupación de que la afectación de los órganos internos puede desarrollarse antes de que un individuo cumpla con los criterios de 1980, en el año 2011, la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) y el Grupo de Ensayo e Investigación sobre la Esclerodermia (EUSTAR (Scleroderma Trial and Research group)) propusieron el término VEEDOS (“Very Early” Diagnosis Of SSc) para el diagnóstico “muy temprano” de esclerodermia. En el cual un individuo con fenómeno de Raynaud, edema digital (puffy fingers), anticuerpos antinucleares (ANA) y capilaroscopia anormal y/o anticuerpos específicos de ES podría clasificarse como esclerosis sistémica temprana.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

En 2013, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) desarrollaron conjuntamente los criterios actuales de clasificación (Tabla 1). En comparación con los criterios de ARA, la adición de autoanticuerpos específicos, anomalías capilares del pliegue ungueal, telangiectasias, puffy fingers y fenómeno de Raynaud como (sub) elementos aseguraron que los nuevos criterios ACR / EULAR incorporaran las características distintivas, a saber, vasculopatía y producción de autoanticuerpos además de la fibrosis. Estos cambios contribuyeron a una alta sensibilidad y especificidad, 91% y 92%, respectivamente, en comparación con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 72% de los criterios de 1980.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Tabla 1 <i>Criterios de clasificación de la Esclerosis Sistémica del Colegio Americano de Reumatología/ Liga Europea contra el Reumatismo 2013</i>	
CRITERIOS	PUNTUACIÓN
Engrosamiento de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas	9
Dedos hinchados (<i>puffy fingers</i>)	2
Esclerodactilia	4
Úlceras digitales	2
Cicatrices en la punta de los dedos (<i>pitting scars</i>)	3
Telangiectasia	2
Capilares anormales del pliegue ungueal	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad intersticial pulmonar	2
Fenómeno de Raynaud	3
Autoanticuerpos específicos	3
<i>Pacientes con un puntaje ≥ 9 se clasifican con Esclerosis Sistémica definitiva</i>	

Tabla 1: Criterios de clasificación de la Esclerosis Sistémica del Colegio Americano de Reumatología/ Liga Europea contra el Reumatismo 2013. Modificado de *Druyan A, Lidar M. Diagnosis of systemic sclerosis based on raynaud's phenomenon, capillaroscopy findings, and autoantibodies in the absence of sclerodactyly. Isr Med Assoc J. 2018;20(10):658. (15)*

Estos nuevos criterios sirven como una nueva base para identificar la enfermedad temprana y reflejan la necesidad de un tratamiento más precoz, basado en una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, reconociendo la importancia de la capilaroscopia en el diagnóstico temprano y el papel de los autoanticuerpos específicos en las manifestaciones clínicas y en el pronóstico de la enfermedad. ⁽¹¹⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁹⁾

Anticuerpos

La presencia de autoanticuerpos es un aspecto central que define las enfermedades autoinmunes. Se observan en más del 95 % de los pacientes con ES y tienen relación con las formas clínicas de la enfermedad. Los antígenos desencadenantes intracelulares son diferentes de los que se ven en otras enfermedades del tejido conectivo, denominándose los frecuentemente anticuerpos específicos o “marcadores de ES”. ⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾

Los autoanticuerpos específicos generalmente están presentes al inicio de la enfermedad y no cambian en su curso. Actualmente forman parte de los Criterios de Clasificación de la ES. Su presencia es de gran ayuda para establecer el diagnóstico y pronóstico, hasta son posibles predictores de complicaciones específicas de órganos internos.⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾

Los **anticuerpos anti-topoisomerasa, anteriormente conocidos como Ac anti Scl-70**, reaccionan con la ADN topoisomerasa I, una enzima involucrada en el desplegamiento del ADN enrollado, y se encuentran casi exclusivamente en el 30% a 40% en la forma difusa de la enfermedad, solo un 13% en ES limitada y 12 % en PM/ES. Son específicos para ES (93 %) y están asociados a mal pronóstico. Los pacientes presentan tempranamente manifestaciones renales, enfermedad pulmonar intersticial, complicaciones gastrointestinales y vasculopatía periférica (úlceras digitales). Los títulos tienden a permanecer estables.⁽²⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Los **anticuerpos anti-centrómero** reconocen como antígeno a las proteínas del centrómero CENP-A, CENP-B y CENP-C. Están presentes en el 80% de los pacientes con ES limitada, y en menos del 10% en la forma difusa. Se asocian a hipertensión arterial pulmonar (HAP), mejor pronóstico y baja mortalidad.⁽²⁾

Estos dos anticuerpos raramente se presentan juntos, son mutuamente excluyentes. Esto permite que los pacientes se estratifiquen temprano en su historia natural y ayuda a proporcionar la base para una mejor estrategia de manejo.⁽²⁾⁽¹⁴⁾

Los **anticuerpos anti-ARN polimerasa I / III (anti-ARNP)** están asociados con la forma cutánea difusa, a pacientes con enfermedad de rápida progresión y compromiso visceral grave, y a malignidad. Son altamente específicos en ES. Su prevalencia varía del 10 al 25 %. El anti-ARNP III se considera marcador predictor de crisis renal. Los anti-ARNP II son poco frecuentes y no son específicos de la ES, ya que también se pueden encontrar en los sueros de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y síndrome de superposición.⁽¹⁴⁾

Los **anticuerpos anti-fibrilarina (anti-U3-nRNP)**, se dirigen a la fibrilarina, una pequeña proteína perteneciente al complejo de ribonucleoproteína nuclear

(RNP) U3. Aunque se consideran un marcador específico para ES, se encuentran en menos del 7% de los sueros y su confirmación utilizando técnicas avanzadas continúa siendo un desafío. Son más frecuentes en hombres y afroamericanos y se asocian con afectación muscular y mayor riesgo de HAP.⁽²⁾⁽¹⁴⁾

Otros anticuerpos específicos son los **anti-Th/To** presentes en 2 a 5% de los pacientes con ES, siendo más propensos a tener HAP concomitante y están clínicamente asociados con la forma clínica limitada.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Por último, algunos de los anticuerpos sugestivos de síndromes mixtos son los **anti-PM-Scl** presentes en pacientes con polimiositis y esclerodermia (PM/ES) con compromiso cutáneo limitado, miopatía inflamatoria y artropatía, y los **anticuerpos anti U1-RNP** considerados marcadores altamente específicos y sensibles de Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) 95-100%, 24% en PM/ES y 10 % en ES, generalmente asociados a fibrosis pulmonar y afectación esofágica.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Manifestaciones cutáneas

El fenómeno de Raynaud (FR) es la expresión clínica característica del compromiso vascular de la ES, presentándose desde los estadios más tempranos del proceso.

Se debe a una respuesta fisiológica exagerada de la microcirculación de las extremidades, frente a factores precipitantes como la exposición al frío o al estrés emocional. Su presentación clásica incluye tres fases: La primera está representada por isquemia, momento en el cual los dedos adquieren un color blanco. La segunda, con la aparición de estasis sanguínea, las extremidades se tornan de color azul (cianosis). Finalmente aparece el color rojo, que indica la etapa de reperfusión.⁽²¹⁾⁽²³⁾

Los pacientes con FR secundario a Esclerosis Sistémica tienden a presentar ataques más graves y pueden estar asociados con complicaciones como ulceración, cicatrización, gangrena y / o amputación digital. Suele ser la primera manifestación de la enfermedad en aproximadamente el 75% de los pacientes.

La esclerosis cutánea es el signo distintivo de la Esclerodermia, con frecuencia progresa desde una fase edematosa inicial, que dura de 6 a 12 meses, hasta la fase fibrótica o indurada que dura de 1 a 4 años o más, y finalmente a una fase atrófica.^{(14) (21)}

Los pacientes pueden presentar manos edematosas, con dificultad para cerrarla o usar anillos. La fase edematosa inicial a menudo progresará a induración y atrofia; sin embargo, las manos pueden ser normales, presentar un edema persistente, o esclerodactilia clásica a lo largo de la vida de un paciente. La piel se vuelve brillante, tensa y desaparecen los pliegues sobre las articulaciones.⁽²¹⁾

La esclerodactilia es el estrechamiento distal de los dedos debido a la deposición de tejido fibroso y la resorción ósea. Puede provocar contracturas de flexión fijándolas en posiciones parcialmente flexionadas, deformidades llamadas manos en garra, y desfiguración de los dedos, comprometiendo los movimientos. Las contracturas más severas de la mano, a veces agravadas por calcinosis o úlceras digitales, se asocian con un deterioro significativo en las actividades de la vida diaria.⁽²¹⁾

Cuando la esclerosis afecta la cara, los pacientes desarrollan una facie característica inexpresiva, con pérdida de las líneas de expresión, formación de surcos verticales (ragadías) peribucales, adelgazamiento de labios y nariz y microstomía. Dentro de las manifestaciones orales, la fibrosis de las glándulas salivales conduce a xerostomía, estando presente en 60-70% de los pacientes. Existe además compromiso de la articulación temporomandibular y ensanchamiento de los ligamentos periodontales.^{(14) (23)}

La pérdida de estructuras anexiales asociadas, incluidas las glándulas sudoríparas, trae como consecuencia xerosis y prurito. Este puede ser particularmente debilitante y afecta a más del 40% de los pacientes.⁽²³⁾

Las úlceras digitales (UD) y las lesiones llamadas mordeduras de rata o pitting scars de los dedos, pueden ocurrir como complicaciones de fenómenos mecánicos o isquémicos, incluyendo FR, o en asociación con calcinosis subyacente.⁽²²⁾

Las UD, afectan al 30-60% de los pacientes con ES, se definen como un área dolorosa con pérdida de continuidad epitelial que puede ser cubierta por una

costra o tejido necrótico de origen vascular. Pueden presentarse en la punta de los dedos, así como en las superficies de extensión, donde han demostrado ser igualmente incapacitantes. Representan una carga significativa para los pacientes, causando tanto un deterioro funcional como una menor calidad de vida. ⁽²³⁾

Debido al tiempo prolongado de curación, pueden complicarse por infecciones crónicas de tejidos blandos o huesos y requieren un tratamiento médico o quirúrgico agresivo, que a veces incluye la amputación. Además de sus efectos locales, también se asocian a un peor estado general cutáneo y enfermedad pulmonar, incluyendo la Enfermedad Pulmonar Intersticial. ⁽²³⁾

La calcinosis cutis es una manifestación característica en la ES. Resulta de la deposición de cristales de hidroxapatita dentro de la matriz extracelular de la dermis y el tejido subcutáneo, y se observa en el 10-25% de los pacientes.

Las telangiectasias, comunes tanto en la EScl como en la EScd, ocurren en el 40-70% de los pacientes. Se ha correlacionado un mayor número de telangiectasias con la presencia de Hipertensión Arterial Pulmonar, anomalías capilares del pliegue ungueal, UD y mayor afectación sistémica. ⁽²³⁾⁽²⁴⁾

La hiperpigmentación cutánea se observa más comúnmente en la EScd que en EScl, donde puede estar presente en más del 50% de los pacientes. ⁽²³⁾

La prevalencia de cambios en las uñas es más del 80% en la ES, incluyendo onicólisis, traquioniquia (uñas ásperas), escleroniquia (engrosamiento de las uñas), braquioniquia (uñas de raqueta), pterygium inversum unguis (lecho ungueal se adhiere a la superficie ventral de la placa de la uña) y hemorragias en astillas. Los cambios en las uñas se asociaron con formas más severas de ES con microangiopatía digital, incluyendo UD y calcinosis cutis. ⁽²¹⁾⁽²³⁾

Microcirculación cutánea

La microcirculación es un sistema vascular complejo formado por los vasos sanguíneos más pequeños del cuerpo humano, con un diámetro menor de 150 μm , constituida por arteriolas, capilares y vénulas. Los capilares, a su vez, están formados por un extremo arterial, asa capilar, y un extremo venoso. Este patrón se encuentra en todos los tejidos, excepto el hígado, el bazo y la médula ósea, donde los capilares se reemplazan por sinusoides.⁽²⁵⁾

La función principal de la microcirculación es el intercambio de oxígeno y nutrientes a los tejidos y eliminación de dióxido de carbono y productos de desecho. Además, protege contra fluctuaciones significativas en la presión hidrostática en la red capilar y disminuye la resistencia vascular periférica. También cumple un rol fundamental en la termorregulación.⁽²⁵⁾

La termorregulación se logra mediante la integración de varios procesos fisiológicos que se combinan y mantienen una temperatura central estable en aproximadamente 37 ° C. Los reflejos termorreguladores diseñados para preservar la temperatura central están coordinados por neuronas térmicamente sensibles en el hipotálamo, la médula espinal y la piel, que responden a cambios de la temperatura. Se activan mecanismos de conservación del calor que incluyen vasoconstricción cutánea y aumento metabólico de producción de calor (temblores) y mecanismos de disipación de calor que incluyen vasodilatación cutánea y producción de sudor. En la piel glabra de las manos y los pies, los mecanismos de la temperatura están regulados por el sistema nervioso simpático adrenérgico y las anastomosis arteriovenosas participan en la termoregulación refleja.⁽²⁶⁾

La hiperemia reactiva es una respuesta que se produce después de un período de oclusión vascular, observándose un aumento rápido pero transitorio del flujo sanguíneo. Es independiente del sistema nervioso central.⁽²⁶⁾

La microcirculación cutánea consta de dos plexos vasculares: superficiales, a una profundidad de 400–500 μm , y profundos, ubicados a una profundidad de 1.9 mm debajo de la epidermis. Las arteriolas ascendentes y las vénulas descendentes conectan a los dos plexos por anastomosis arteriovenosas. Puede

verse afectada tanto en patologías sistémicas como en trastornos cutáneos específicos.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Si bien en los vasos de la piel circula aproximadamente el 10% del total de la sangre, existen diferencias constitucionales en sujetos normales, tanto en la fisiología como en la estructura vascular, de las distintas áreas de la superficie corporal. ⁽²⁹⁾

En una enfermedad sistémica en la que el daño vascular es uno de los factores patogénicos, se pueden observar anormalidades en la morfología capilar mucho antes del inicio de los síntomas clínicos. En pacientes ya diagnosticados con una enfermedad sistémica, el daño a los capilares puede reflejar la participación de los órganos internos y ayudar a determinar la etapa de la enfermedad.⁽²⁸⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

La Esclerosis Sistémica se caracteriza por una evolución impredecible, con aceleración abrupta y períodos de reposo. El daño y la disfunción microvascular ocurren durante la etapa temprana de la enfermedad, siendo los primeros marcadores morfológicos y funcionales. Su conocimiento está correlacionado con el pronóstico, resultando de mucha utilidad en la planificación del tratamiento. ⁽²⁸⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

Capilaroscopia

Historia de la capilaroscopia

La historia de la capilaroscopia se remonta a 1663 cuando Johan Christophorous Kolhaus fue el primero en utilizar un microscopio primitivo para observar los pequeños vasos sanguíneos que rodeaban las uñas.

A mediados del siglo XIX, el físico italiano Giovanni Rasori mostró la relación entre una conjuntiva inflamada y las anomalías capilares, usando un lente con aumento.

En 1862, Maurice Raynaud presentó su tesis en París acerca del daño isquémico local en manos, pies, nariz y lengua y su nombre quedó ligado a este fenómeno que, en el tiempo, se volvió crucial como evento centinela de muchas enfermedades autoinmunes; y a principios del siglo XX, Hutchinson logró diferenciar un fenómeno de Raynaud primario de uno secundario, basado en los cambios microvasculares encontrados.

En 1911, Lombard descubrió que, al colocar una gota de aceite de inmersión en la región periungueal, se permitía una fácil visualización de los capilares humanos; este hallazgo influenció a Weiss quien, en 1916, estandarizó la técnica de capilaroscopia y produjo las primeras imágenes utilizando una cámara primitiva. Para 1925, Brown y O'Leary utilizaron los análisis de capilaroscopia para mostrar las anomalías de la microvasculatura en el FR asociado a Esclerosis Sistémica, permitiendo vincular la capilaroscopia del lecho ungueal a las enfermedades reumáticas. Después de un hiato de varias décadas, se retomó el interés en 1973, cuando Maricq y LeRoy publicaron los patrones específicos de la ES en la capilaroscopia.

Entre 1980 y 1990, distintos autores continuaron con el esfuerzo investigativo incluyendo el uso de fluoresceína, uso de otros sitios anatómicos para la realización de capilaroscopia e integración de otros medios diagnósticos como el láser Doppler.

Finalmente, en 2000, Cutolo et al., redefinieron los patrones de progresión capilaroscópica de la ES, generando un nuevo patrón de clasificación en esta

área del conocimiento y sentaron las bases del estudio de la microcirculación en las enfermedades autoinmunes.⁽³²⁾

En los últimos años, ha sido utilizada como herramienta diagnóstica complementaria para el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas, particularmente en la Esclerosis Sistémica y trastornos relacionados, permitiendo detectar el daño microvascular precoz, mediante el análisis de la arquitectura y funcionalidad de la microcirculación. ⁽¹⁾

Indicaciones

- ✓ Estudio de pacientes con fenómeno de Raynaud, y su diferenciación entre primario y secundario
- ✓ Diagnóstico de Esclerodermia Sistémica en etapas tempranas
- ✓ Diagnóstico de Esclerosis Sistémica sine esclerodermia
- ✓ Evaluación pronóstica en ES y úlceras digitales
- ✓ Evaluación de otros acrosíndromes, como eritema pernio, eritrocianosis y eritromelalgia
- ✓ Evaluación del compromiso microvascular de las enfermedades del tejido conectivo como Lupus Eritematoso Sistémico, Dermatomiositis, Artritis Reumatoidea, Síndrome Antifosfolípido y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
- ✓ Colabora con el diagnóstico de Dermatomiositis amiopática
- ✓ Monitoreo del tratamiento y la actividad de la enfermedad en miopatías inflamatorias

(33) (34) (35) (36) (37)

Consideraciones técnicas

La capilaroscopia es una técnica que consiste en la observación *in vivo* de la microcirculación capilar en el pliegue ungueal proximal de las manos.

Si bien puede realizarse en cualquiera de las localizaciones anatómicas en las cuales los capilares terminales toman una orientación paralela a la superficie de la piel, (conjuntiva ocular, región periareolar, mucosa labial y dedos de los pies),

son los capilares del lecho ungueal de las manos los que se utilizan de forma rutinaria debido a su accesibilidad.⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Las paredes capilares están representadas por la columna de glóbulos rojos dentro del capilar. En otras áreas del cuerpo, los capilares corren perpendicularmente y solo se ve la punta del asa, con forma de punto o coma.

Para este procedimiento se pueden utilizar diferentes instrumentos ópticos como el dermatoscopio (10-20X), el oftalmoscopio, microscopios de luz (estereoscopio 20-50X) y microscopios USB.⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

El videocapilaroscopio digital se conecta a una computadora personal con un software adecuado, y permite valorar las anomalías microvasculares de forma dinámica con un aumento óptico, entre los 50X y los 1000X, así como el estudio computarizado de los distintos parámetros capilares, permitiendo incluso realizar mediciones de las mismas. Existe además una diferencia metodológica, ya que la capilaroscopia convencional estudia sólo la estructura capilar, mientras que la videocapilaroscopia (VCP) permite la visualización tanto de los cambios funcionales y morfológicos, como de la dinámica hemorreológica con mayor detalle.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾

Estos equipos digitales, permiten también la captura, registro y almacenamiento de las imágenes en videos de muy buena calidad.

La capilaroscopia 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 el tiempo de entrenamiento para su uso.

Se explican en la siguiente tabla, las ventajas y desventajas de los diferentes elementos para la realización de la capilaroscopia: (Tabla 2)

Aparato	Ventajas	Desventajas
Oftalmoscopio	Disponible de forma generalizada Entrenamiento mínimo	Aumento 60X Ángulo de visión estrecho No permite análisis computarizado
Dermatoscopio	Costo medio Portátil Visión panorámica que permite ver la totalidad del lecho unguear Permite modificar el ángulo de observación Entrenamiento mínimo	No permite análisis computarizado No permite evaluación de los capilares individuales Un solo aumento
Estereomicroscopio	Costo medio Permite diferentes grados de aumento Permite visión panorámica	Posición fija no puede transportarse fácilmente No permite análisis computarizado Dificultades técnicas para realizar el procedimiento en pacientes con contracturas Requiere entrenamiento medio
Microscopio USB	Bajo costo Permite aumento de 200x Permite variar el ángulo de observación	Corta vida media No permite análisis computarizado No estandarizado Requiere entrenamiento
Videocapilaroscopia	Permite evaluación tanto del patrón capilar general como de las características individuales Aumento variable (con distintos lentes) Permite evaluación computarizada	Alto costo Requiere entrenamiento

Tabla 2: Características de los distintos elementos para realización de capilaroscopia de lecho ungueal. Colmenares Roldán LM, Velásquez Franco CJ, Mesa Navas MA. *Capilaroscopia en esclerosis sistémica: una revisión narrativa de la literatura. Rev Colomb Reumatol. 2016;23(4):250–8.* (32)

Para realizar el estudio capilaroscópico el paciente debe estar relajado, sentado con las manos apoyadas, sin ejercer presión, sobre una superficie plana que se encuentre a la altura del corazón. El ambiente debe estar a una temperatura entre 20 a 25°C para favorecer una perfusión capilar basal, debiendo descubrir las regiones a investigar 20-30 minutos antes del examen, para equilibrar la temperatura corporal con la del ambiente.

Se observan ocho dedos de las manos, excluyendo los pulgares ya que se considera que estos últimos tendrían pocas alteraciones capilaroscópicas, y examinar menos de 8 pliegues ungueales reduciría la sensibilidad para detectar anomalías capilares. (39)(40)(41)(42)(43)

La mejor visibilidad de los mismos se encuentra generalmente en los dedos cuarto y quinto de la mano dominante. Fumar y beber puede alterar los diámetros capilares y la circulación sanguínea capilar, por lo tanto, se pide a los pacientes que no fumen ni beban bebidas que contengan cafeína 4–6 hs antes de la prueba. Se debe evitar la realización de manicuría entre 15 días a un mes previos al procedimiento, pues el trauma cuticular puede generar hemorragias y distorsionar la arquitectura. Se solicita al paciente concurrir sin pintura de uñas.

Sobre la piel limpia, se aplica una gota de aceite de inmersión o vaselina líquida para aumentar la transparencia de la epidermis. Si existe presencia de perionixis o trauma, se excluye la visualización del dedo comprometido. ⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾

Parámetros a evaluar. Estructura y Función

Los parámetros estructurales que se evalúan en el examen capilaroscópico son: el diámetro de los vasos, la morfología, distribución, densidad capilar, visibilidad del plexo subpapilar, presencia de áreas avasculares y neoangiogenesis. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

De estos parámetros, el ancho capilar, la longitud y la densidad capilar pueden medirse cuantitativamente mediante programas especiales de software. Se deben tomar en cuenta los capilares de la primera fila. Se recomienda estudiar todos los dedos exceptuando los pulgares. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Un hallazgo capilaroscópico anormal se considera significativo si se observa en al menos dos dedos del paciente, pero en el caso de megacapilares, su presencia es altamente predictiva de una enfermedad del espectro de Esclerodermia, incluso si se detecta en un solo dedo. ⁽³²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Los parámetros funcionales a evaluar son la presencia de edema o exudados, hemorragias, microtrombosis, la visualización del plexo vascular superficial (PVS) y el color del lecho ungueal. ⁽³⁶⁾⁽⁴⁴⁾

Alteraciones estructurales:

Diámetro del vaso:

El **capilar dilatado** se define como un aumento de 4 a 10 veces el tamaño del capilar normal o con un diámetro del asa $> 20 \mu\text{m}$. Los vasos con un diámetro de más de $50 \mu\text{m}$ (0.050 mm), con forma homogénea y un ápice redondeado son denominados capilares gigantes o **megacapilares**. La presencia de ellos es el signo más temprano y característico en la Esclerosis Sistémica aunque también pueden verse en la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo y Dermatomiositis. Es patognomónico de una microangiopatía orgánica. ^{(33) (46)}

Un **microaneurisma**, es un asa ampliada de forma irregular con dilatación circunscrita.

Longitud de los capilares:

Es la distancia entre el pico de un asa capilar y el punto donde el asa capilar ya no es visible, aproximadamente de 300 μm . Podría calcularse como un valor medio de los tres capilares más largos.

Los capilares son idénticos o tienen una longitud similar en los dedos de una persona, esto varía de persona a persona y en dedos de pacientes físicamente alterados. ^{(33) (46)}

Densidad Capilar:

Se define **disminución de densidad capilar** cuando se encuentran <9 capilares/mm con un aumento de 200X, y siempre se asocia con microangiopatía orgánica, mientras que el **aumento en el número de capilares** (>17/mm) es raro e inespecífico, y especialmente puede darse en algunos acrosíndromes.

La densidad capilar es uno de los parámetros más importantes para el diagnóstico temprano de individuos con riesgo subyacente de varias enfermedades de tejido conectivo. ^{(33) (46)}

Las **áreas avasculares** se deben a la pérdida capilar que puede abarcar de una a múltiples papilas dérmicas. A mayor tamaño, mayor severidad, y se asocia a disminución crítica del flujo nutricional. Se definen como la distancia mayor de 500 μm entre dos asas capilares adyacentes o pérdida de dos capilares contiguos; la confluencia de muchas áreas avasculares conduce a las llamadas "*áreas desiertas*" que representan un criterio de gravedad.

Distribución capilar:

Se refiere a una disposición regular y ordenada de los vasos en un campo visual. La arquitectura desorganizada es definida como la distorsión de un patrón capilar normal o desorden del lecho con alteración de la polaridad de los capilares. Estos cambios en la distribución son causados por capilares más profundos en la parte inferior, áreas avasculares o con menor densidad capilar, heterogeneidad de formas y orientación capilar irregular. ^{(33) (46)}

Vasos de neoformación:

La **neoangiogénesis** o formaciones en arbusto son ramificaciones anárquicas finas y desorganizadas, que reflejan regeneración capilar posterior a la isquemia tisular, en un intento de compensar la pérdida de capilares. ⁽³³⁾⁽⁴⁶⁾

Alteraciones funcionales:

Hemorragias:

Las **hemorragias** se producen por injuria de la pared capilar y salida de sangre a la dermis. Aparecen como máculas rojas en "sombrero de policía" sobre el ápice del asa, que migra lejos del capilar. La sucesión de varias hemorragias que se extienden desde el capilar hasta la cutícula, logra un aspecto típico arrosariado. Muestra una microangiopatía orgánica y no debe confundirse con hemorragia traumática focal. ⁽³³⁾⁽⁴⁶⁾

Anormalidades de los espacios pericapilares:

Se encuentra el **edema**, visualizado en forma de vidrio esmerilado, sugiere una microangiopatía, pero inespecífica. Produce una visión borrosa de las estructuras. Se debe a la presencia de plasma en dermis. Los **exudados**, pérdida de proteínas plasmáticas por parte del capilar que ocupan la dermis adyacente, se observan como figuras tenues en forma de oleaje, rodeando el vaso que los origina.

Alteración del flujo capilar:

Cuando hay **estasis**, el flujo capilar toma forma granular/entrecortado, observándose la columna sanguínea discontinua. Suele asociarse con cianosis microscópica y a cambios en la hemorreología.

Microtrombosis: La columna sanguínea esta estática (sin movimiento) de color rojo opaco. Se observa la silueta capilar de color más oscuro o negro. ⁽³⁶⁾

Visualización del plexo vascular superficial:

El PVS se observa como troncos vasculares de mayor calibre que se entrecruzan entre sí y de los cuales se desprenden los capilares. Es visible como un fino entramado en un 30% de sujetos sanos, principalmente en niños, ancianos y

caucásicos. Se considera visualización patológica cuando presenta troncos vasculares de mayor calibre. En ocasiones, es adyacente a áreas avasculares y suele observarse un vaso de mayor grosor con recorrido lineal sin bucles capilares. ^{(33) (36)}

Color del lecho

En condiciones normales el color del fondo del lecho ungueal es blanco-rosado. Se puede observar pálido o cianótico como consecuencia de la disminución del flujo por vasoconstricción e isquemia. A menudo presente en la enfermedad de Raynaud, anemia y estrés, entre otras. ⁽³⁶⁾

Patrones en capilaroscopia

Existen tres patrones en capilaroscopia: Normal, Tortuoso y Esclerodermiforme. Este último de acuerdo a la evolución de la enfermedad se clasifica en Temprano, Activo y Tardío.

En los casos donde el patrón no es normal, pero no pueden determinarse parámetros claros de alteraciones estructurales o funcionales que indiquen un diagnóstico, podemos inferir un Patrón inespecífico, donde debe hacerse una buena correlación con el cuadro clínico del paciente.

El **Patrón Normal** puede verse en personas normales, Raynaud primario, Acrosíndromes primarios y 30% de pacientes con LES. ⁽¹⁴⁾

Los vasos capilares presentan un aspecto característico como una horquilla “estructura en forma de peine” o U, ordenados, formando un semicírculo que acompaña a la matriz de la uña. A esto se lo denomina polaridad conservada.

Los capilares se encuentran paralelos al eje longitudinal del dedo con una morfología homogénea, siendo cada uno semejante en forma y tamaño a los demás. Existen uno o dos vasos capilares en cada papila dérmica y el número a nivel periungueal (densidad capilar) es de 9 a 13 /mm (media). Presentan dos ramas paralelas sin entrecruzarse y una zona transicional. El asa aferente (arteriola) presenta un diámetro que varía de 5 a 16 μ y el asa eferente (vénula) un diámetro entre 7 a 18 μ , con una proporción normal de los diámetros de ambas extremidades de 1.5: 1. (Figura 1) ⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾

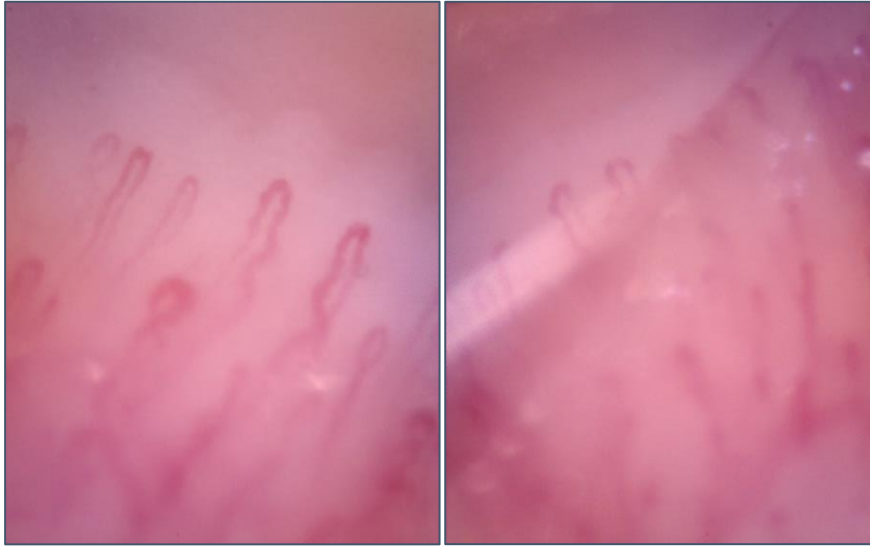


Figura 1: Patrón Normal.

Aumento 400X. Imágenes gentileza de Dra. Celina Lashak.

El **Patrón Tortuoso** es aquel que presenta capilares con alteraciones de ondulación y enrolamiento de aspecto en tirabuzón, con aumento de longitud de las asas y microhemorragias. Es característico del Lupus Eritematoso, Síndrome Antifosfolipídico, Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjogren, Psoriasis, Diabetes e Hipertensión Arterial. (Figura 2) ⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾



Figura 2: Patrón Tortuoso

Aumento 400X. Imágenes gentileza de Dra. Celina Lashak.

El **Patrón Inespecífico** presenta cambios caracterizados por la presencia de capilares tortuosos, capilares finos, alargados y/o cortos, algunos capilares dilatados, también pueden observarse microhemorragias. El significado real de

estos hallazgos debe interpretarse dentro del contexto clínico de cada paciente.
(36)(36)

El **Patrón Esclerodermiforme**, con el cual se realiza el diagnóstico de ES, es también llamado *Patrón SD*. Incluye tres patrones reflejando diferentes estados de la microangiopatía periférica y la evolución de la enfermedad. (39)(40)(41)(42)(43)(47)

Patrón SD Temprano: se describe con pocos capilares agrandados o gigantes, pocas microhemorragias, sin pérdida evidente de capilares, y distribución capilar conservada. (Figura 3)

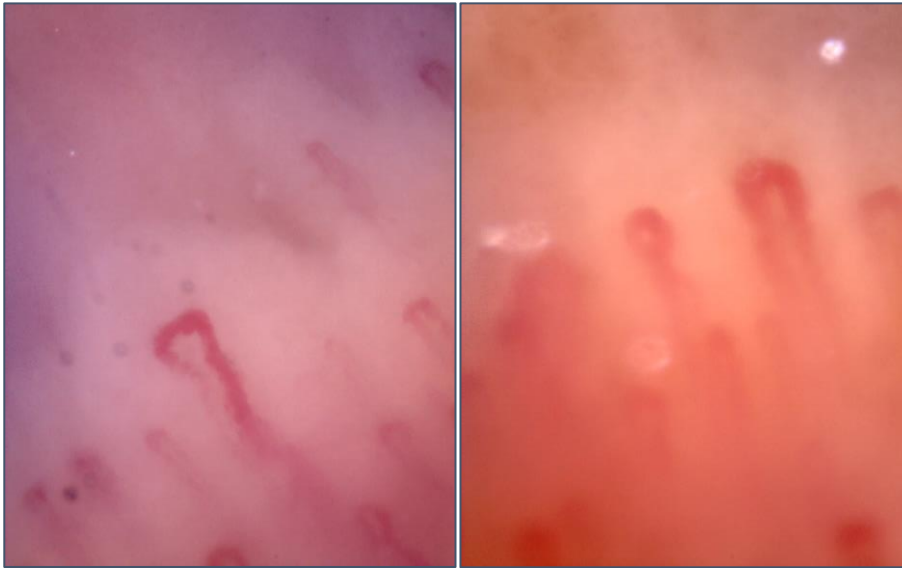


Figura 3: Patrón SD Temprano. Aumento 400X Imágenes gentileza de Dra Celina Lashak..

Patrón SD Activo: presenta megacapilares, hemorragias, pérdida moderada de densidad capilar, ausencia o pocos capilares ramificados con desorganización leve de la arquitectura capilar. (Figura 4)

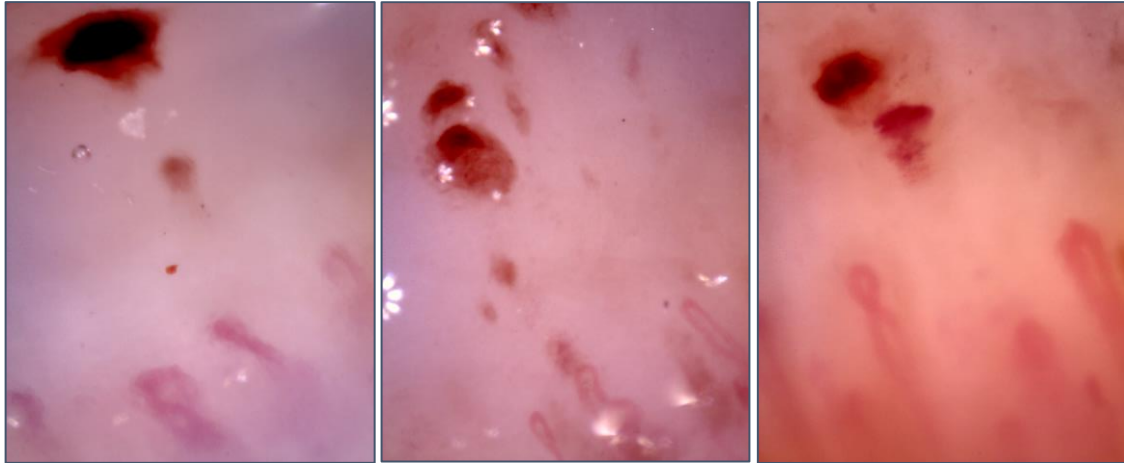


Figura 4: Patrón SD activo. Aumento 400X. Imágenes gentileza de Dra. Celina Lashak.

Patrón SD Tardío: que se caracteriza por ausencia o pocos megacapilares y hemorragias, pérdida severa de capilares con área avasculares extensas, numerosos capilares con formas anormales, ramificados con neoangiogénesis e importante desorganización de la arquitectura capilar normal. (Figura 5)



Figura 5: Patrón SD Tardío. Aumento 400X. Imágenes gentileza de Dra Celina Lashak.

Patrón Esclerodermiforme y su asociación con la Esclerosis Sistémica

Los hallazgos capilaroscópicos, presentes en aproximadamente el 90% de los casos de ES son específicos. Se analizó el valor predictivo del patrón esclerodermiforme “SD” para el diagnóstico de ES presentando una sensibilidad,

especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de 71, 95, 84 y 90%, respectivamente.⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾

El patrón SD también puede observarse en otras enfermedades reumáticas con Fenómeno de Raynaud secundario, como la Dermatomiositis, la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo y en el Síndrome de Sjögren, entre otras.⁽⁴¹⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾

Los patrones capilaroscópicos además de evaluar el momento de la evolución de la enfermedad en que se encuentra el paciente, están asociados con la actividad y la gravedad de la ES, y se vinculan con los distintos subtipos de la enfermedad.⁽⁵¹⁾

Los patrones SD Temprano y Activo se encuentran presentes en los pacientes con Esclerodermia Limitada, mientras que el patrón SD Tardío se relaciona con mayor frecuencia con la Esclerodermia Difusa, en donde la afectación de órganos y sistemas es más extensa y el pronóstico es más grave en términos de enfermedad visceral y de supervivencia.⁽⁵³⁾

Para evaluar la actividad de la ES, existe un sistema de puntuación modificado llamado *puntaje mNEMO*, basado en el número total de microhemorragias (MHE), microtrombosis (MT) y de capilares gigantes observados en las imágenes obtenidas de ocho dedos de cada paciente en la VCP. Un mNEMO definido por la presencia de ≥ 6 MHE, o alternativamente por la presencia de tres a cinco MHE más al menos tres capilares gigantes, mostró una sensibilidad del 95,1% y una especificidad del 84,8% para distinguir un patrón esclerodermiforme activo. Siendo así posible predecir una fase activa de la enfermedad durante la consulta ambulatoria. En estos pacientes se debe tener en cuenta una estrategia terapéutica más agresiva, de acuerdo con las recomendaciones actuales que sugieren tratar lo antes posible, para modificar el curso natural de la ES.⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾

El cambio de un patrón SD temprano a uno activo puede demorar 28 +/- 20 meses, mientras que el cambio de un patrón temprano a uno tardío es de 36+/- 29 meses. Esto no es una condición universal; en algunos pacientes, con una evolución lenta o estable de la enfermedad, en especial con ES cutánea limitada, pueden no presentarse cambios de patrón capilaroscópico con el tiempo. Por el contrario, los pacientes que tienen una progresión rápida (menos de un año, 9+/-

2 meses) de un estadio temprano a uno activo, se encuentran en riesgo de avanzar rápidamente a un estadio tardío de microangiopatía y se asocian con mayor frecuencia con el subtipo difuso de ES.⁽⁴⁹⁾⁽⁵³⁾

Fisiopatología de las alteraciones capilaroscópicas

Los patrones SD antes descriptos reflejan la progresión del proceso fisiopatológico propio de la Esclerosis Sistémica:

Este proceso es dinámico e inicia con la dilatación de los capilares, configurando megacapilares; estos, son lábiles y propensos a la ruptura, generando microhemorragias; puede verse también edema tisular. Estos primeros cambios constituyen el **patrón SD Temprano**, correspondiente a una fase precoz de la enfermedad.⁽³²⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁷⁾

Las principales modificaciones vasculares más tempranas observadas aquí son: la lesión de la célula endotelial (CE), su activación y apoptosis, que provoca la apertura de las uniones estrechas con aumento de la permeabilidad del vaso, lo que lleva a la extravasación de proteínas plasmáticas, permitiendo la migración de células inflamatorias. Las metaloproteinasas de la matriz, secretadas por el endotelio, rompen la membrana basal. Este estado pro-inflamatorio y el aumento de producción de factores pro-angiogénicos (VEGF, PDGF y ET-1) estimulan la angiogénesis.⁽¹⁰⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽³²⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁷⁾

El compromiso endotelial se considera el primer eslabón afectado del proceso y es uno de los pilares en la fisiopatología de la ES.

La angiogénesis es un proceso fisiológico complejo y equilibrado, que consiste en la formación de nuevos vasos a partir de los ya existentes, principalmente desencadenado por el daño o hipoxia tisular.

Conforme este proceso avanza, las anormalidades capilares se van generalizando a lo largo de todo el lecho ungueal, configurando el **patrón SD Activo**.⁽¹⁰⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽³²⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁷⁾

Esta etapa está dada por la disfunción del tono vascular, seguido de flujo sanguíneo capilar reducido, secundario a la duplicación de la íntima con estrechamiento y obliteración de vasos, con la consiguiente hipoxia tisular crónica, exacerbada aún más por la migración de células inflamatorias

mononucleares, activación de miofibroblastos y fibroblastos, con el posterior aumento de la producción de matriz extracelular, colágeno y luego fibrosis.

Secundario al daño inicial microvascular y a la pérdida capilar progresiva se produce la dilatación compensatoria de las asas capilares restantes con mayor formación de megacapilares. El proceso es entonces caracterizado por una angiogénesis no controlada, en el contexto de un ambiente profibrótico con capilares tortuosos y ramificados.

Esta etapa es seguida por el desarrollo de un proceso donde hay un cambio de un ambiente inicial pro-angiogénico a uno final anti-angiogénico, vinculado a la acción preponderante de factores angiostáticos, con defectos tanto en la reparación vascular como en el crecimiento de nuevos vasos a través de la vasculogénesis y la angiogénesis, con una severa pérdida de la arquitectura microvascular normal. ⁽¹⁰⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽³²⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁷⁾

La consecuencia final es una reducción en la densidad capilar, resultando en áreas extensas de avascularidad, por lo cual el desbalance entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos tendría un rol activo en la formación de alteraciones capilaroscópicas, representadas en el **patrón SD Tardío**.

La reducción en el número de capilares hasta la aparición de “áreas desérticas” puede considerarse como el resultado final del proceso patológico en el lecho capilar, una vez que los intentos de reconstrucción capilar han fallado.

⁽¹⁰⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽³²⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁷⁾

Por lo tanto, las anomalías capilares podrían usarse para evaluar efectos farmacológicos sobre la microvasculatura. Atacar el proceso pro-angiogénico inflamatorio temprano que conduce a la aberración capilar, podría ser un paso relevante para bloquear la evolución de la enfermedad. ⁽⁵⁵⁾

Esta descripción de la vasculopatía se correlaciona clínicamente con compromiso orgánico. Así, la gravedad de la afectación vascular periférica, piel, pulmones y del corazón aumenta progresivamente en los patrones de VCP, desde el patrón temprano hasta el tardío. Evidenciándose con mayor esclerosis cutánea, mayor desarrollo de úlceras digitales, mayor frecuencia de hipertensión arterial pulmonar, entre otras como se describirá más adelante. ⁽⁵⁶⁾

La capilaroscopia como método de estudio del fenómeno de Raynaud y su valor predictivo para las úlceras digitales

Los pacientes con fenómeno de Raynaud (FR) representan un verdadero desafío diagnóstico. Puede ser primario o secundario y su distinción constituye la principal indicación para realizar la VCP ungueal.

El FR primario es una afección benigna caracterizada por cambios funcionales de los vasos sanguíneos sin asociación a enfermedades de base. Se caracteriza por un Patrón normal en la capilaroscopia. ⁽³⁸⁾⁽⁵⁷⁾

La aparición de un patrón capilaroscópico anormal en pacientes con FR, presenta un alto valor predictivo positivo para el desarrollo no sólo de ES sino de otras enfermedades del tejido conectivo como Lupus Eritematoso Sistémico, Dermatomiositis / Polimiositis, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjögren, vasculitis y Síndrome Antifosfolípido. Es de crucial importancia para el diagnóstico diferencial, interpretándose en el contexto clínico de cada paciente. ⁽⁵⁹⁾

La probabilidad de que se desarrolle una enfermedad del tejido conectivo ante la presencia del fenómeno de Raynaud primario aislado está en el rango de 12-14%. La importancia de la capilaroscopia radica en la detección temprana de formas secundarias, aproximadamente 6 meses antes del inicio de los síntomas, ya que permite predecir la aparición de complicaciones tanto locales (úlceras, necrosis y sobreinfección digital) como compromiso orgánico grave (hipertensión arterial pulmonar, entre otras) e incluso mortalidad. Permitiendo de esta forma una mejor monitorización y una intervención más rápida. ⁽⁵⁹⁾⁽⁵⁸⁾

En el año 2008 se publicó un Índice llamado *PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination)* para la evaluación de pacientes con alteraciones capilaroscópicas y fenómeno de Raynaud, ante la posibilidad de que estos presenten un FR secundario a ES. En cuanto a los parámetros que propone como de mayor jerarquía para la medición de este riesgo son: la presencia de dilataciones capilares, microhemorragias, y disminución del número de capilares por milímetro lineal. Los pacientes que presentan estas características en la capilaroscopia, se estima que tienen un riesgo a 5 años de desarrollar ES. ⁽¹⁴⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁵⁹⁾

Las úlceras digitales (UD) son una complicación común de la ES. Representan la manifestación clínica más frecuente de microangiopatía.

La gravedad y la evolución de las mismas se ve afectada por el subtipo de enfermedad, con un inicio más temprano en aquellos con EScd en comparación con EScl. También por la duración de la enfermedad, el grado de afectación cutánea, la presencia de contracturas de las manos, gravedad de la vasculopatía (evaluada mediante la capilaroscopia ungueal), y la presencia de ciertos autoanticuerpos y biomarcadores de angiogénesis. ⁽⁵⁸⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾

La forma cutánea difusa con áreas avasculares en la capilaroscopia, representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de UD pudiendo ser un signo de afectación temprana de órganos. También influyen otros factores como el sexo masculino, el tabaquismo, el perfil de autoanticuerpos, factores geográficos, historia de UD previas y aparición temprana de la enfermedad de Raynaud. ⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶³⁾

Dentro de los patrones capilaroscópicos, el patrón SD Tardío tiene un mayor riesgo para el desarrollo futuro de úlceras digitales. ⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾

Sebastiani y col. propuso el *índice de riesgo capilaroscópico de úlcera cutánea (CSURI)* en 2009, como una medida cuantitativa del daño capilar del pliegue ungueal que predice la aparición de nuevas úlceras digitales (UD), así como la persistencia de úlceras preexistentes. ⁽⁶⁵⁾

Los parámetros capilaroscópicos, incluidos en la *fórmula 'D × M / N2'*, para calcular el CSURI son:

- 1) Número de capilares (N): todos los capilares detectables en la línea distal, incluyendo capilares colocados en diferentes niveles. En el caso de un capilar ramificado, que ocupa más de una papila dérmica, corresponde al número de papilas ocupadas.
- 2) Megacapilar (M): un capilar con una forma homogénea con un diámetro de 50 µm o mayor.
- 3) Diámetro máximo del megacapilar (D): el diámetro del megacapilar más grande de la hilera distal, excepto a nivel de un microaneurisma.

Entre todas las imágenes, elegimos solo aquellas con la N más baja y, con la M más alta; se requiere la presencia de al menos un megacapilar para realizar la puntuación.

Un puntaje del CSURI $\geq 2,96$ es altamente predictivo del desarrollo de nuevas UD dentro de los 3 meses posteriores. ⁽⁶⁵⁾

La capilaroscopia y su importancia como valor predictivo en enfermedades pulmonares

El pulmón es uno de los órganos con mayor riesgo en la ES; afectado por la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en 55-65% de los pacientes y por hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente el 12% de esta población. Como resultado de su alta prevalencia y mal pronóstico, la afectación pulmonar es la principal causa de muerte relacionada con ES. ⁽⁶⁰⁾

El compromiso microvascular pulmonar incluye la Hipertensión pulmonar aislada por cambios vasculares, más frecuente en el subtipo limitado con anticuerpos anticentrómero, afectando arterias pequeñas y medianas con hipertrofia de la media y engrosamiento de la íntima. Y a la Hipertensión pulmonar secundaria a fibrosis pulmonar que se produce como consecuencia del proceso inflamatorio persistente, que remodela y reemplaza el tejido normal por tejido cicatrizal; fibrosis de reemplazo. ⁽⁶²⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾

En la ES se presume que los cambios estructurales en el sistema microcirculatorio preceden a los cambios en la circulación pulmonar, ya que la microangiopatía sistémica precede al desarrollo de ES por muchos años. Por lo tanto, las alteraciones en el estudio capilaroscópico pueden reflejar lo que está pasando en la circulación pulmonar. ⁽⁶²⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾

La EPI se define con evidencia radiológica. La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) representa el estudio más confiable y demostrativo de las alteraciones. ⁽⁶²⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾

La HAP se define como presión arterial pulmonar media (mPAP) ≥ 25 mmHg, por cateterismo cardíaco derecho. Se asocia con el fenómeno de Raynaud, más telangiectasias y disminución de la densidad capilar del pliegue ungueal.

La relación entre el estudio capilaroscópico y las manifestaciones pulmonares facilitan la comprensión de la fisiopatología pulmonar.

La gravedad del daño microvascular evaluado por videocapilaroscopia difiere entre pacientes con ES e HAP de aquellos con ES sin HAP y se correlaciona con parámetros hemodinámicos pulmonares. (62)(68)(71)

La reducción de la densidad capilar es un marcador de presencia y gravedad de la HAP. (70)(71)

La prueba de función pulmonar incluye la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DLCO).

Los pacientes con EPI suelen presentar un patrón SD tardío. Este patrón se relaciona con menor CVF y valores de DLCO más bajos en comparación con valores normales, o los valores encontrados en patrones tempranos y activos.

Se estima que para cada capilar con neoangiogénesis visualizada en promedio por pliegue ungueal de 1 mm, la CVF se reduciría 7.3%. Un valor de DLCO más bajo se asoció con una reducción del número de capilares agrandados y con un número aumentado de capilares gigantes. De esta manera, por cada capilar agrandado en promedio por 1 mm el DLCO sería 7.8% más alto; sin embargo, para cada capilar gigante se disminuiría 11.8%. (55)(56)(62)(68)

Los pacientes con Esclerosis Sistémica y enfermedad pulmonar tienen una menor densidad capilar y un mayor número de capilares con neoangiogénesis. La presencia de éstos y el patrón tardío en la VCP están relacionados con alteraciones en las pruebas de función pulmonar (% CVF y % DLCO).

Compromiso microvascular coronario

El compromiso cardíaco, puede ser: primario o secundario a hipertensión pulmonar o a alteraciones en grandes arterias. Puede ocurrir tanto a nivel de endocardio, miocardio y/o pericardio.

Se presentan frecuentemente síntomas de isquemia miocárdica en ausencia de una enfermedad obstructiva de las arterias coronarias, que se debe a la disfunción microvascular coronaria. La cual se caracteriza por vasoespasmo seguido de alteraciones estructurales en pequeñas arterias coronarias intramurales y arteriolas, necrosis de la banda de contracción y fibrosis

miocárdica en parches. Hay un deterioro de la función vasodilatadora, debido a una remodelación estructural microvascular defectuosa para mantener un flujo sanguíneo coronario adecuado, acorde con la demanda miocárdica de oxígeno. Puede manifestarse con insuficiencia cardíaca, disfunción diastólica y / o arritmias, y se considera factor de mal pronóstico.⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾

La pérdida de los capilares del pliegue ungueal está estrechamente asociada con la disfunción microvascular coronaria en pacientes con esclerodermia. En el contexto de afectación miocárdica, la densidad capilar reducida se correlacionó con peor estado funcional en la valoración de la insuficiencia cardíaca, en pacientes con ES.⁽⁷⁴⁾

El riesgo de una futura afección cardíaca aumenta progresivamente a través de los patrones de capilaroscopia, desde el patrón SD "temprano" hasta el "tardío". La extensión de las anomalías vasculares se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.⁽⁷⁴⁾

Compromiso microvascular renal y gastrointestinal

La *afectación renal* es menos común en la actualidad (4-6%), por el advenimiento de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pero es de importancia crítica ya que aumenta la mortalidad. La crisis renal esclerodérmica representa una emergencia médica potencialmente mortal, caracterizada por hipertensión acelerada e insuficiencia renal aguda, que puede ser acompañada de hemólisis microangiopática en la mitad de los casos. Este cuadro se debe a la endarteritis obliterante de las arteriolas aferentes y eferentes de glomérulo renal que lleva a la isquemia del mismo.⁽⁷⁵⁾

La *afectación microvascular gastrointestinal* es muy rara (1-6%) e incluye la ectasia vascular gástrica antral, que se caracteriza por la dilatación de los capilares mucosos en el antro del estómago. Clínicamente se manifiesta con hemorragia digestiva y anemia. Se cree que la mayoría de las manifestaciones gastrointestinales en ES se deben a una disfunción neural que progresa afectando al músculo liso, y luego se produce atrofia y fibrosis.⁽⁷⁵⁾

No hay estudios aún que demuestren la relación de los patrones capilaroscópicos con la afectación renal y gastrointestinal de la ES.

Conclusión

En las últimas décadas se han producido importantes avances en la comprensión de la Esclerosis Sistémica, entre otros, la evaluación de la morfología capilar por capilaroscopia, la cual se ha convertido en una herramienta invaluable, no invasiva y confiable para el diagnóstico precoz, clasificación y seguimiento de la enfermedad.

En la Esclerosis Sistémica el daño de la microcirculación conduce a la patogénesis de las principales manifestaciones clínicas. Su disfunción representa los primeros marcadores morfológicos y funcionales, reflejados clínicamente por el Fenómeno de Raynaud, siendo la capilaroscopia el mejor método para su estudio.

El megacapilar es el signo más precoz y patognomónico de microangiopatía, determinando el llamado Patrón Esclerodermiforme, esencial para el diagnóstico de la enfermedad. Otro parámetro significativo a evaluar es la densidad capilar, ya que una disminución de la misma, se asocia fuertemente con mal pronóstico y mortalidad.

Es de destacar también entre los conceptos desarrollados en esta monografía, que la asociación entre los patrones esclerodermiformes de la capilaroscopia y el compromiso de órganos internos representa no solo de interés en el diagnóstico, sino de utilidad pronóstica en la Esclerosis Sistémica. Estas alteraciones progresan con el tiempo y generalmente tales cambios, son paralelos a la afectación del órgano visceral.

Es interesante comprender, mediante imágenes in vivo, la relación entre la evolución de la microangiopatía y las complicaciones de la ES, destacando el valor predictivo positivo para úlceras digitales, compromiso pulmonar y cardíaco. La capilaroscopia, debería ser una exploración complementaria imprescindible para los especialistas dedicados al estudio y manejo de la Esclerodermia Sistémica. La transmisión de esta técnica dirigida a estudiantes en formación, tal como se ha venido realizando en los últimos años con el apoyo de los Especialistas, es un paso muy importante para su desarrollo y difusión.

Bibliografía

1. Velez G.M., et al. Utilidad de la capilaroscopia en esclerodermia. *Rev Argent Reumatol.* 2016;27(4):40–6.
2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet.* 2017;390:1685–99.
3. Barsotti S, Stagnaro C, d’Ascanio A, Della Rossa A. One year in review 2016: Systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(10):3–13.
4. Scolnik M, Lancioni E, Saucedo C, Marin J, Sabelli M, Bedran Z, et al. Systemic sclerosis in Argentina: evaluation of a large cohort from a single centre and comparison with other international series. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6).
5. García De La P, Lefebvre P. Concepto y clasificación Esclerosis Sistémica. *Protoc diagn pediatr.* 2014;1:107–16. Available from: www.aeped.es/protocolos/
6. Batista Remedios S, Grass Velázquez A, del Campo Avilés E, Pérez Torres L. Mecanismos etiopatogénicos en la esclerosis sistémica. *Rev Cuba Reumatol.* 2014;16(3):304–8.
7. Manetti M, Matucci-Cerinic M. The new frontier in systemic sclerosis: From epigenetics to new treatments. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(10):1757–8.
8. Altorok N, Kahaleh B. Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2015;37(5):453–62.
9. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):753–64. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1614915>
10. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, Decuman S, Melsens K, Declercq H, et al. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):774–86. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.024>

11. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(8):1454–8.
12. Asano Y, Sato S. New criteria improve recognition of early systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(1):3–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.191>
13. Asano Y, Jinnin M, Kawaguchi Y, Kuwana M, Goto D, Sato S, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2018;45(6):633–91.
14. Mercedes Lidia Hassan D. Consenso sobre la esclerodermia. *Soc Arg Dermatol*. 2015; Available from: <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/CONSENSO-ESCLERODERMIA.pdf>
15. Druyan A, Lidar M. Diagnosis of systemic sclerosis based on raynaud's phenomenon, capillaroscopy findings, and autoantibodies in the absence of sclerodactyly. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(10):658.
16. Johnson SR. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(5):1–8.
17. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(4):101428. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101428>
18. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10).
19. Pope JE, Johnson SR. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):383–98.
20. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism

- collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747–55.
21. Silvariño R, Rebella M, Alonso J, Cairoli E. Manifestaciones clínicas en pacientes con esclerosis sistémica. *Rev méd Urug.* 2009;84–91.
 22. Reyas Llerena G, Guibert Toledano Z, López Cabreja G, Hernández Derivet C, Macías Álvarez R, Martínez Larrarte J, et al. Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba. *Rev Cuba Reumatol.* 2014;16(3):346–55.
 23. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol.* 2018;36(4):459–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.04.004>
 24. Pizzorni C, Giampetruzzi AR, Mondino C, Facchiano A, Abeni D, Paolino S, et al. Nailfold capillaroscopic parameters and skin telangiectasia patterns in patients with systemic sclerosis. *Microvasc Res.* 2017;111:20–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2016.12.003>
 25. Neubauer-Geryk J, Hoffmann M, Wielicka M, Piec K, Kozera G, Bieniaszewski L. Current methods for the assessment of skin microcirculation: Part 2. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2019;36(4):377–81.
 26. Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. *Compr Physiol.* 2014;4(1):33–89.
 27. Ruaro B, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Paolino S, Alessandri E, et al. Microvascular damage evaluation in systemic sclerosis: The role of nailfold videocapillaroscopy and laser techniques. *Reumatismo.* 2017;69(4):147–55.
 28. Ruaro B, Smith V, Sulli A, Decuman S, Pizzorni C, Cutolo M. Methods for the morphological and functional evaluation of microvascular damage in systemic sclerosis. *Korean J Intern Med.* 2015;30(1):1–5.
 29. Leroux MB, Lashak C. Microcirculación cutánea preservada en distintas zonas de superficie corporal. Imágenes de video-capilaroscopia. *Rev*

- Argent Dermatol. 2014;95(4)
30. Matucci-Cerinic M, Manetti M, Bruni C, Chora I, Bellando-Randone S, Lepri G, et al. The “myth” of loss of angiogenesis in systemic sclerosis: A pivotal early pathogenetic process or just a late unavoidable event? *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):17–20.
 31. Manetti M, Guiducci S, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: Angiogenesis versus vasculogenesis. *J Cell Mol Med.* 2010;14(6 A):1241–54.
 32. Colmenares Roldán LM, Velásquez Franco CJ, Mesa Navas MA. Capilaroscopia en esclerosis sistémica: una revisión narrativa de la literatura. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23(4):250–8.
 33. Gallucci F, Russo R, Buono R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. *Adv Med Sci.* 2008;53(2):149–57.
 34. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(6):1093–108.
 35. Jung P, Trautinger F. Capillaroscopy. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2013;11(8):731–6.
 36. Leroux MB. Capilaroscopia periungueal. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2015;43:S17–27.
 37. Karbalaie A, Emrani Z, Fatemi A, Etehadtavakol M, Erlandsson BE. Practical issues in assessing nailfold capillaroscopic images: a summary. *Clin Rheumatol.* 2019;38(9):2343–54.
 38. 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.
 39. Jammal M, Kettaneh A, Cabane J, Tiev K, Toledano C. Capillaroscopie périunguéale : Une évaluation simple et fiable de toute pathologie de la microcirculation. *Rev Med Interne.* 2015;36(9):603–12. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.03.015>

40. Rosário e Souza EJ do, Kayser C. Nailfold capillaroscopy: Relevance to the practice of rheumatology. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(3):264–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.003>
41. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology.* 2006;45(SUPPL. 4):43–6.
42. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Nailfold video-capillaroscopy in systemic sclerosis. *Z Rheumatol.* 2004;63(6):457–62.
43. 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;2016(1):8–14.
44. Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int.* 2015;2015(November 2014).
45. Kubo S, Smith V, Cutolo M, Tanaka Y. The role of nailfold videocapillaroscopy in patients with systemic sclerosis. *Immunol Med.* 2018;41(3):113–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/25785826.2018.1531189>
46. Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. *Rev esp Reum.* 2004;31(9):514–20.
47. Cutolo M, Paolino S, Smith V. Nailfold capillaroscopy in rheumatology: ready for the daily use but with care in terminology. *Clin Rheumatol.* 2019;38(9):2293–7.
48. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(2):237–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2013.03.001>
49. 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(2017):113–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.03.004>
50. Kayser C, Bredemeier M, Caleiro MT, Capobianco K, Fernandes TM, De Araújo Fontenele SM, et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Adv Rheumatol.* 2019;59(5):1–13.
 51. Sambataro D, Sambataro G, Zaccara E, Maglione W, Polosa R, Afeltra AMV, 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 Res Ther.* 2014;16(1):1–8.
 52. Andracco R, Irace R, Zaccara E, Vettori S, Maglione W, Riccardi A, et al. The cumulative number of micro-haemorrhages and micro-thromboses in nailfold videocapillaroscopy is a good indicator of disease activity in systemic sclerosis: A validation study of the NEMO score. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):1–9.
 53. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):821–5.
 54. Sulli A, Ruaro B, Smith V, Pizzorni C, Zampogna G, Gallo M, et al. Progression of nailfold microvascular damage and antinuclear antibody pattern in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013;40(5):634–9.
 55. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(10):578–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.104>
 56. Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, Kitis GD, Dimitroulas T. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review. *Autoimmun Rev.*

- 2017;16(8):787–95. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.019>
57. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102458. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>
 58. Lebedoff N, Frech TM, Shanmugam VK, Fischer A, Erhardt D, Kolfenbach J, et al. Review of local wound management for scleroderma-associated digital ulcers. *J Scleroderma Relat Disord.* 2018;3(1):66–70.
 59. Friedrich S, Lüders S, Glimm AM, Werner SG, Schmittat G, Burmester GR, et al. Association between baseline clinical and imaging findings and the development of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):1–10.
 60. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Smith V. Capillaroscopy as an outcome measure for clinical trials on the peripheral vasculopathy in ssc-is it useful? *Int J Rheumatol.* 2010;2010.
 61. Galluccio F, Allanore Y, Czirjak L, Furst DE, Khanna D, Matucci-Cerinic M. Points to consider for skin ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(5):v67–71.
 62. Walker UA, Jaeger VK, Bruppacher KM, Dobrota R, Arlettaz L, Banyai M, et al. Prospective evaluation of the capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis patients in clinical practice: A longitudinal, multicentre study 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):1–8.
 63. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscatelli S, Riato L, Bocci M, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: A multicentre validation study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):67–70.
 64. Matucci-Cerinic M, Seibold JR. Digital ulcers and outcomes assessment in

- scleroderma. *Rheumatology*. 2009;47(SUPPL. 5):46–7.
65. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, Damico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: A new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Care Res*. 2009;61(5):688–94.
 66. Guillén-Del-Castillo A, Simeón-Aznar CP, Callejas-Moraga EL, Tolosa-Vilella C, Alonso-Vila S, Fonollosa-Pla V, et al. Quantitative videocapillaroscopy correlates with functional respiratory parameters: A clue for vasculopathy as a pathogenic mechanism for lung injury in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):1–10.
 67. Corrado A, Elisiana G, Gaudio A, Foschino-barbaro MP, Paolo F. Nailfold capillaroscopic findings in systemic sclerosis related lung fibrosis and in idiopathic lung fibrosis. *Jt Bone Spine*. 2010;77(6):570–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.02.019>
 68. Corrado A, Correale M, Mansueto N, Monaco I, Carriero A, Mele A, et al. Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Microvasc Res*. 2017;114:46–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2017.06.005>
 69. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0023-2019>
 70. Hofstee HMA, Noordegraaf AV, Voskuyl AE, Dijkmans BAC, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. 2009;191–5.
 71. Xia Z, Wang G, Xiao H, Guo S, Liu Y, Meng F, et al. Diagnostic value of nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis secondary pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2018;48(11):1355–9.

72. Zanatta E, Famoso G, Boscain F, Montisci R, Pigatto E, Polito P, et al. Nailfold avascular score and coronary microvascular dysfunction in systemic sclerosis: A newsworthy association. *Autoimmun Rev.* 2019;18(2):177–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.09.002>
73. Psarras A, Soulaïdopoulos S, Garyfallos A. A critical view on cardiovascular risk in systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):85–95.
74. Emrani Z, Karbalaie A, Fatemi A, Etehadtavakol M, Erlandsson B. Capillary density: An important parameter in nailfold capillaroscopy. *Microvasc Res.* 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2016.09.001>
75. Didem Saygin, MD. Microvascular involvement in Systemic Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Reviews Cleveland Clinic.* Pennsylv 2017 doi: 10.1111/micc.12440.