
**Artículo de revisión – Metaanálisis**
**Valor pronóstico de la capilaroscopia en el compromiso de órganos e identificación de subtipos en la esclerosis sistémica (ES): una revisión sistemática de la literatura**

 Jenny Leandra Londoño-Mora<sup>a,b</sup>, Drixie Dalya Leal-Vargas<sup>a,b,c</sup>  
 y Gerardo Quintana-Lopez<sup>c,d,e,\*</sup>
<sup>a</sup> Fundación Santa Fe de Bogotá, Hospital, Bogotá, DC, Colombia

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, DC, Colombia

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, DC, Colombia

<sup>d</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, DC, Colombia

<sup>e</sup> Grupo REUMAVANCE, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá, Hospital, Bogotá, DC, Colombia

**INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO**

Historia del artículo:

Recibido el 16 de noviembre de 2019

Aceptado el 26 de mayo de 2020

Palabras clave:

Esclerosis sistémica

Capilaroscopia

Valor predictivo

Pronóstico

Compromiso de órganos

Fenotipos clínicos

**R E S U M E N**

**Introducción:** La capilaroscopia es una herramienta esencial para el diagnóstico de la esclerosis sistémica. Usar este examen como factor pronóstico permitirá realizar una intervención temprana y probablemente retardará la progresión de la enfermedad. Se realizó una revisión de la literatura evaluando el valor pronóstico de la capilaroscopia para predecir el compromiso sistémico de la esclerosis sistémica y su diferenciación por subtipos.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos: Medline, PubMed, Embase, Cochrane y Lilacs. La búsqueda se hizo basada en el modelo PICOT y la estrategia de búsqueda fue construida mediante los términos MeSH «Microscopic angiopathy», «Scleroderma systemic», «Scleroderma diffuse», «Scleroderma limited», «Early diagnosis» y operadores booleanos. El lenguaje fue restringido a artículos publicados en español e inglés desde 1990 hasta 2019. Se realizó la búsqueda en cada base de datos y se adicionaron nuevos términos según fuera apropiado. La búsqueda se realizó de nuevo al final del análisis y se incluyeron los estudios más recientes. La lista de referencias de los estudios incluidos y las revisiones sistemáticas recientemente adicionadas también fueron registradas. No se consideró literatura gris en esta revisión.

**Resultados:** Un total de 183 artículos fueron encontrados en las siguientes bases de datos: Medline (n = 115), Embase (n = 66), Cochrane (n = 2), Lilacs (n = 0). Después de excluir los que estaban duplicados, un total de 66 estudios fueron seleccionados. Dentro de estos artículos, se realizó un proceso de selección basado en título y resumen tomando en cuenta los criterios de elegibilidad, obteniendo finalmente 21 referencias. Dos investigadores revisaron los artículos seleccionados y todas las discrepancias fueron resueltas en consenso. Finalmente, un total de 14 artículos fueron incluidos.

 Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2020.06.004>.

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [gquintanal@unal.edu.co](mailto:gquintanal@unal.edu.co) (G. Quintana-Lopez).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2020.05.025>

0121-8123/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

**Conclusiones:** Las diferentes anomalías encontradas en la capilaroscopia, especialmente la pérdida de capilares, han sido constantemente asociadas no solo con compromiso de órganos sino también a la severidad de la enfermedad, especialmente con manifestaciones vasculares (úlceras digitales e hipertensión pulmonar). La importancia de la capilaroscopia no solo es por su valor diagnóstico sino también por su valor predictivo en relación al seguimiento y manejo de la esclerosis sistémica.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

### Prognostic value of capillaroscopy in organ involvement and identification of subtypes in systemic sclerosis (SS): A systematic literature review

#### A B S T R A C T

**Keywords:**  
Systemic sclerosis  
Capillaroscopy  
Predictive value  
Prognosis  
Organ involvement  
Clinical phenotypes

**Background:** Capillaroscopy is an essential tool for the diagnosis of systemic sclerosis. Using this exam as a prognostic factor will allow earlier intervention and probably, delay on disease progression. We aimed to evaluate the prognostic value of capillaroscopy for the prediction of systemic compromise and subtype differentiation in systemic sclerosis.

**Methods:** A systematic literature search was applied in the following electronic databases: Medline, PubMed, Embase, Cochrane, and Lilacs. The research question was designed based on the PICOT model, and the search strategy was built using the MeSH terms «Microscopic angioscopy,» «Scleroderma systemic,» «Scleroderma diffuse,» «Scleroderma limited,» «Early diagnosis» and Boolean operators. The language was restricted to papers published in Spanish or English, from 1990 to 2019. The search terms were explored for each database, and new terms were added, as appropriate. The searches were made again before the final analyses and further studies were retrieved for inclusion at that time. Reference lists of included studies and recent aligned systematic reviews were also screened. Gray literature was not considered in this review.

**Results:** A total of 183 articles were found in the selected databases: Medline (n = 115), Embase (n = 66), Cochrane (n = 2), Lilacs (n = 0). After excluding articles due to duplication, a total of 66 studies were selected. Within these articles, a screening process was applied based on the title and abstract, taking into account the eligibility criteria, finally obtaining 21 references. Two researchers assessed the selected articles, and all disagreements were solved by consensus. Finally, a total of 14 articles were included.

**Conclusions:** The different abnormalities found in capillaroscopy, especially loss of capillaries, have been consistently associated not only with organ involvement but also with severity of the disease, especially with vascular manifestations (digital ulcers and pulmonary hypertension). The importance of capillaroscopy is not only its diagnostic value but also its predictive value with its consequent implications in the follow-up and management of systemic sclerosis.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

## Introducción

La capilaroscopia es un método de microscopia sencillo y no invasivo que permite hacer una evaluación morfológica del lecho vascular de manera cualitativa y semicuantitativa en diferentes áreas del cuerpo con el fin de detectar patrones anormales. Este método facilita el diagnóstico de algunas enfermedades autoinmunes y, en algunos casos, ofrece información sobre el grado de actividad y la severidad del trastorno<sup>1,2</sup>.

Existen tres tipos de esclerodermia sistémica, definidos por los tejidos afectados en la enfermedad.

En primer lugar se encuentra la esclerodermia sistémica cutánea limitada, que presenta un compromiso de la piel limitado a las manos, la cara, los pies y los antebrazos. Tiene un patrón capilar del pliegue ungueal típico de la esclerodermia, predominantemente con asas capilares y pérdida capilar en el pliegue ungueal. Las características comunes de la afección son: calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias. Rara vez se presenta la enfermedad renal, y los análisis de sangre muestran una alta incidencia de anticuerpos anticentromero en el 50-60%.

En segundo lugar, la esclerodermia cutánea difusa es un subtipo que se caracteriza por compromiso cutáneo troncal y

acral con roces de fricción en los tendones. El patrón capilar del pliegue ungueal típico de la esclerodermia presenta dilatación (temprano), dilatación y pérdida (activo) y tortuosidad con pérdida (tardío). La enfermedad generalmente se manifiesta en individuos entre los 40 y los 50 años de edad. Con frecuencia se observa fibrosis pulmonar (60% de los casos) y también puede ocurrir hipertensión pulmonar en el 10 al 15% de los casos. Una incidencia significativa de enfermedad renal, pulmonar intersticial, gastrointestinal difusa y miocárdica se presenta antes que en otros tipos de la afección y los análisis de sangre muestran anticuerpos anti-Scl-70 en el 30 al 40% de los casos y anti-ARN polimerasa I, II o III en el 12 al 15%.

En el tercer tipo de esclerodermia sistémica, denominado esclerosis sistémica (ES) sin esclerodermia (esclerodermia sine), no hay afectación de la piel. La fibrosis afecta a uno o más órganos internos y en las pruebas de laboratorio pueden estar presentes los anticuerpos antinucleares (anti-Scl-70, anticentrómero o anti-ARN polimerasa I, II o III).

En el caso de la ES, se ha concluido que del 90 al 95% de los pacientes desarrollan microangiopatía periférica seguida de un patrón típico de esclerodermia que se puede caracterizar como temprano, activo y tardío. En el patrón temprano se observa la presencia de megacapilares aislados, con preservación relativa de la distribución de los capilares en el lecho ungueal y microhemorragias escasas sin evidencia de pérdida capilar<sup>3</sup>. El patrón activo destaca la presencia de megacapilares, microhemorragias, pérdida moderada de capilares y una ligera desorganización de la estructura capilar con presencia de edema sin capilares ramificados o neoangiogénesis. Finalmente, el patrón tardío se caracteriza por engrosamiento irregular de los capilares, dilatación capilar irregular, áreas avasculares, desorganización de la estructura capilar y neoangiogénesis aberrante de capilares ramificados o tupidos con pocos o ningún megacapilar<sup>4</sup>.

Se cree que la progresión de la etapa temprana a la activa y de la etapa temprana a la tardía es de  $28 \pm 20$  y de  $36 \pm 29$  meses, respectivamente. En la actualidad está claro que estos patrones son útiles para el diagnóstico y el monitoreo de la ES. Por lo tanto, la capilaroscopia ha sido incluida dentro de los criterios diagnósticos de 2013 del Colegio Americano de Reumatología<sup>5,6</sup>.

La capilaroscopia también se ha utilizado como un predictor del compromiso orgánico en la ES, incluyendo el desarrollo de úlceras cutáneas. El índice de riesgo de ulceración en la esclerosis sistémica (*Capillaroscopic Skin Ulcer Risk Index* [CSURI]) evalúa el riesgo de desarrollar una úlcera digital en los próximos 3 meses cuando el puntaje obtenido es superior a 2,96, con un área bajo la curva de 0,884 (IC 95%: 0,835-0,922), una especificidad del 81,4% y una sensibilidad del 92,9%<sup>7,8</sup>.

Asimismo, se ha encontrado que la capilaroscopia permite la detección de pacientes que presentarán afectación de órganos, con desarrollo de hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, úlceras digitales o compromiso esofágico, cardíaco y renal<sup>9</sup>.

elegibles fueron los que reportaron la relación entre los hallazgos de la capilaroscopia y el desarrollo del compromiso de los órganos en la ES y la relación con los diferentes subtipos. Sobre la base de la estrategia PICOT, los criterios de elegibilidad se definieron mediante la formulación de criterios de inclusión y exclusión dentro de la literatura.

### Criterios de inclusión

- **Población.** Se consideraron elegibles todos los estudios realizados en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ES.
- **Intervención.** Estudios que reportaron la utilidad de la capilaroscopia en la predicción de compromiso orgánico en pacientes con diagnóstico de ES.
- **Comparación.** No se hizo.
- **Diseño de los estudios.** Estudios descriptivos.
- **Tiempo.** Fechas de publicación limitadas entre 2000 y 2019.

### Fuentes de información y criterios de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline Pubmed, Embase, Cochrane y Lilacs. La pregunta de investigación se estructuró bajo el modelo PICOT, y se diseñó una estrategia de búsqueda genérica basada en los términos clave «*Microscopic angiосopy*», «*Scleroderma systemic*», «*Scleroderma diffuse*», «*Scleroderma limited*» y «*Early diagnosis*». La estrategia de búsqueda utilizó términos MeSH con operadores booleanos y se restringió a los idiomas español e inglés, con fechas de publicación entre los años 2000 y 2019.

### Selección de los estudios

Las referencias fueron evaluadas por dos revisores independientes (DL y JL) basándose en los títulos y resúmenes, aplicando los criterios de elegibilidad. Se seleccionaron los artículos que cumplían esos criterios. En caso de que se presentaran desacuerdos entre los revisores pares, se llevó a cabo una discusión y una verificación de la información con los textos completos de los artículos en las que se garantizó el cumplimiento de los criterios de inclusión, resolviendo las discrepancias por consenso. Finalmente, se resumieron los resultados utilizando el diagrama de flujo PRISMA.

### Selección de los datos y resumen de los estudios seleccionados

La selección de los datos fue realizada de forma independiente por dos revisores (DL y JL) basándose en lo que se reportó en las publicaciones originales, las características de cada estudio y sus resultados. La información se organizó en un formato estándar de Microsoft Excel 2011. Los datos extraídos incluyeron: autor, año, ubicación, tamaño de la muestra, diseño del estudio, criterios de exclusión, criterios de clasificación utilizados en ES, resultados, porcentajes de población para las muestras limitadas, difusas y de diagnóstico muy temprano de ES (*Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis* [VEDOSS]), y con-

## Métodos

Esta revisión se desarrolló de acuerdo con el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. Los estudios

**Tabla 1 – Tabla resumen de los datos extraídos**

Autor	Fecha	País	Población estudiada	Diseño del estudio	Criterios de exclusión	Criterios de clasificación para la ES	Patrón	Análisis capilaroscópico	Análisis estadístico	Resultados	Conclusiones
Scussel-Lonzetti et al.	2002	Canadá	309 pacientes	Prospectivo de cohortes	N/A	Criterios de Clasificación para la ES del Colegio Americano de Reumatología de 1980 y diagnóstico clínico dados por Barnett et al, Giordano et al y Ferri et al. y basados en el compromiso cutáneo de la enfermedad	Maricq	Semicuantitativo	Análisis de regresión de Cox univariado seguido de un análisis multivariado	La frecuencia de pérdida capilar moderada o extensa (grado C o D) en el momento del diagnóstico fue del 24,5% en el grupo de piel normal, del 63% en el grupo limitado y del 79% en los otros subgrupos (p < 0,0001)	La pérdida de capilares y las dilataciones capilares en la evaluación inicial no son factores de riesgo independientes para mortalidad. Estos datos sugieren que la tasa de aparición de anomalías capilares severas en el lecho ungueal podría variar según los subgrupos de ES
Alivernini et al.	2009	Italia	130 pacientes	Prospectivo de cohortes	N/A	Criterios de Clasificación para la ES del Colegio Americano de Reumatología de 1980	Cutolo	Cualitativo	Prueba U de Mann-Whitney para comparar el promedio entre los grupos. Desviación estándar para las variables categóricas y cuantitativas. Prueba de Fisher o chi-cuadrado para analizar las variables categóricas	Del total de pacientes, 26,2% (n = 34) tenían úlcera digital al comienzo y 26,9% (n = 35) compromiso difuso en la piel. Se hizo seguimiento durante 20 meses a 30 de los 34 pacientes con úlcera digital inicial, 11 sanaron y 19 no, 8 de ellos presentaron úlcera digital adicional. Los pacientes cuya úlcera digital cicatrizó tenían una alta densidad capilar ( $4,9 \pm 2,3$ ) comparada con la de aquellos en quienes persistió la úlcera digital ( $3,3 \pm 1,3$ , p = 0,05)	El proceso de cicatrización de la úlcera digital está relacionado con la presencia de infección y áreas avasculares. La comorbilidad más común en un paciente con úlcera digital es el compromiso pulmonar (alveolitis: 89,5%). La ES difusa con áreas avasculares en la capilaroscopia, trombofilia y altos niveles de IL-6 en el plasma es el fenotipo con mayor riesgo de desarrollar úlcera digital

Tabla 1 – (continuación)

Autor	Fecha	País	Población estudiada	Diseño del estudio	Criterios de exclusión	Criterios de clasificación para la ES	Patrón	Análisis capilaroscópico	Análisis estadístico	Resultados	Conclusiones
Hissaria et al.	2011	Australia	786 pacientes (331 fallecieron)	Retrospectivo de cohortes	N/A	Criterios de Clasificación para la ES del Colegio Americano de Reumatología de 1980 modificados	Cutolo	Cuantitativo	Prueba de Log-Rank para evaluar las variables asociadas con la supervivencia. Regresión de riesgos proporcionales de COX para evaluar la relación entre los hallazgos de la capilaroscopia y la mortalidad	Los pacientes con el patrón de pérdida capilar se asociaron significativamente con la variante de esclerodermia difusa ( $p < 0,001$ , la pérdida capilar fue más evidente en la esclerodermia difusa y la dilatación capilar en la esclerodermia limitada	La ES reduce el tiempo de vida. La supervivencia se ve afectada por factores tales como: género masculino, edad de inicio, compromiso de la piel y viceversa, desarrollo de cáncer y daño vascular, junto con la asociación entre ES y la presencia de anticuerpos anti-Scl-70 y anti-RNP positivos. Existe una alta relación entre la crisis renal y una alta mortalidad
Smith et al.	2012	Bélgica	66 pacientes	Prospectivo de cohortes	8 pacientes fueron excluidos porque no se llevó a cabo la fase de seguimiento	Criterios de LeRoy y Medsger	Cutolo.	Semicuantitativo	Análisis de Regresión Logística entre el patrón capilaroscópico y el compromiso de órganos. Se utilizaron los valores p de la razón de verosimilitud teniendo en cuenta las muestras pequeñas	Las probabilidades de desarrollo de enfermedad vascular periférica fueron 2,49/2,52 para el patrón temprano versus el normal, 6,18/6,37 para el patrón activo versus el normal, y 15,35/16,07 para el patrón tardío versus el normal en el análisis de regresión, y para desarrollar enfermedad pulmonar fue 2,54/2,33 para el patrón temprano vs. el normal, 6,43/5,44 para el patrón activo vs. el normal y 16,30/12,68 para el patrón tardío vs. el normal. El patrón de esclerodermia tuvo un OR: 16,07 para compromiso vascular futuro y 12,68 para compromiso pulmonar	El estudio mostró que existe una asociación entre los patrones capilaroscópicos basales y la presentación futura de compromiso pulmonar y vascular periférico severos

Tabla 1 – (continuación)

Autor	Fecha	País	Población estudiada	Diseño del estudio	Criterios de exclusión	Criterios de clasificación para la ES	Patrón	Análisis capilaroscópico	Análisis estadístico	Resultados	Conclusiones
Smith et al.	2013	Italia-Bélgica	148 pacientes	Prospectivo de cohortes, multicéntrico	Se excluyeron pacientes debido a limitaciones para el seguimiento	Diagnóstico clínico de ES	Cutolo	Cualitativo	Análisis de regresión logística simple y múltiple	El OR para futura enfermedad periférica severa para los patrones capilaroscópicos de esclerodermia fue 2,49/2,52 para el patrón temprano, 6,18/6,37 para el activo y 15,35/16,07 para el tardío versus el patrón normal. El OR para futuro compromiso pulmonar severo fue 2,54/2,33 para el patrón temprano, 6,43/5,44 para el activo y 16,30/12,68 para el tardío	La capilaroscopia podría ser un buen método predictivo para detectar los pacientes con ES con riesgo de afectación de órganos
Voilliot et al.	2015	Bélgica	65 pacientes	Prospectivo de cohortes	15 pacientes fueron excluidos de la población total debido a presión pulmonar sistólica no cuantificable, un paciente por IM moderado y dos por cardiopatía coronaria	Sin descripción	Cutolo	Cualitativo	La comparación de los datos se hizo utilizando la prueba t de Student desapareada y apareada, la prueba test <sup>2</sup> o la prueba exacta de Fischer. La relación entre los niveles de BNP y otras variables continuas se evaluó mediante regresiones lineales simples. Los predictores independientes de eventos cardiovasculares se obtuvieron mediante el uso de análisis de regresión logística múltiple	Durante el seguimiento (27 ± 18 meses), 13 pacientes desarrollaron hipertensión pulmonar y 9 presentaron complicaciones cardiovasculares. Enfermedad cardiovascular predominantemente en el paciente anciano (63 ± 14 vs. 52 ± 13 años; p = 0,03), patrón de capilaroscopia más frecuente grado > 2 (89 vs. 43%; p = 0,009). A pesar de la edad, el aumento de los valores de hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio, BNP y el grado de capilaroscopia > 2 fue predictivo para eventos cardiovasculares (p < 0,001)	Sería posible predecir la enfermedad cardiovascular en pacientes con ES mediante la asociación de capilaroscopia grado > 2, altos valores de BNP e hipertensión pulmonar. Cuando se presenta en un paciente, el riesgo de enfermedad cardiovascular es muy alto (63% vs. 9%; p = 0,002)

Tabla 1 – (continuación)											
Autor	Fecha	País	Población estudiada	Diseño del estudio	Criterios de exclusión	Criterios de clasificación para la ES	Patrón	Análisis capilaroscópico	Análisis estadístico	Resultados	Conclusiones
Silva et al.	2015	Portugal	77 pacientes	Prospectivo de cohortes	Pacientes con factores de riesgo que potencialmente podrían interferir con la dilatación mediada por flujo, fumadores, diabéticos, hiperlipidemia, historia de infarto del miocardio, tratamiento con bosentán. Patrones de capilaroscopia tardíos. (ausencia de megacapilares)	Criterios de Clasificación para la ES del Colegio Americano de Reumatología 2013. Criterios de clasificación por capilaroscopia	Cutolo	Cualitativo	Prueba t de Student bilateral no apareada o análisis de varianza (ANOVA)	40 de los 77 pacientes con ES (51,9%) desarrollaron al menos una lesión isquémica en la punta de los dedos. 30 de estos pacientes (75%) pertenecen al subgrupo con úlcera digital activa al inicio del estudio. La capilaroscopia de patrón tardío es un factor predictivo para el primer evento de úlcera digital (HR: 12,66; IC95%: 2,06-77,89) y para la recurrencia (HR: 2,29; IC95%: 0,97-5,38)	El patrón de esclerodermia tardía es el factor de riesgo predictivo independiente más fuerte para la aparición de úlcera digital en pacientes con esclerodermia
Cutolo et al.	2016	Italia	623 pacientes	Prospectivo de cohortes, multicéntrico	Los pacientes con ES sin esclerodermia fueron excluidos; ellos no presentaron riesgo de desarrollar UD en un período de observación de 6 meses. Pacientes con trasplante de médula ósea, y quienes participaron en un ensayo clínico en los 3 meses anteriores a la admisión al estudio	Criterios de Clasificación para la ES del Colegio Americano de Reumatología y Criterios de LeRoy y Medsger	Cutolo	Cualitativo y Cuantitativo	Pruebas chi-cuadrado o de Fisher para asociar las covariables categóricas individuales y el desarrollo de una nueva úlcera digital. Modelo de regresión logística para examinar la asociación y discriminar los factores de riesgo para el desarrollo de una nueva úlcera digital	Grupo con úlcera digital (n = 468), 79,5% mujeres, edad promedio 54,0 ± 13,7 años, 59,8% esclerosis limitada, y 22% desarrollaron úlcera digital durante el seguimiento. Los factores de riesgo predominantes para úlcera digital incluyen: número promedio de capilares/mm en el dedo medio de la mano dominante, número de úlceras digitales (0, 1, 2, ≥ 3) y presencia de isquemia digital	Entre los factores de riesgo fuertes para el desarrollo de nuevas úlceras digitales a los 6 meses se encuentran la cantidad de úlceras digitales previas, el número de capilares/mm que se visualizan en el tercer dedo dominante y la presencia de isquemia digital crítica

Tabla 1 – (continuación)

Autor	Fecha	País	Población estudiada	Diseño del estudio	Criterios de exclusión	Criterios de clasificación para la ES	Patrón	Análisis capilaroscópico	Análisis estadístico	Resultados	Conclusiones
Teixeira	2016	Portugal	197 pacientes	Retrospectivo de cohortes	No están descritos	Criterios de clasificación por capilaroscopia según Cutolo 2005	Cutolo	Cualitativo	No está descrito	Total de capilaroscopias realizadas: 221 138 pacientes (62,4%) sin diagnóstico definitivo 53 (24% diagnóstico de ES), 7 (3,2%) enfermedad mixta del tejido conectivo, 3 (1,4%) dermatomiositis, polimiositis. Patrón temprano 15%, patrón tardío 13% El diagnóstico se estableció en 10 pacientes (7,2%): diagnóstico muy temprano de ES (VEDOSS, por su sigla en inglés, <i>very early diagnosis of systemic sclerosis</i> )	Hallazgos capilaroscópicos más frecuentes en pacientes con fenómeno de Raynaud y anticuerpos antinucleares ANA positivos. Los pacientes con fenómeno de Raynaud aislado presentan menos hallazgos patológicos que los pacientes con ANA positivos
Teixeira	2016	Portugal	103 pacientes	Retrospectivo de cohortes	No están descritos	No están descritos	Cutolo	Cualitativo	Se utilizaron pruebas no paramétricas para determinar la asociación entre los hallazgos de la capilaroscopia y la presencia de úlceras digitales, compromiso gastrointestinal, hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial	Úlceras digitales asociadas con áreas avasculares (p = 0,02) Asociación de enfermedad pulmonar intersticial con áreas avasculares (p = 0,056) No hubo ninguna relación con compromiso intestinal	Presencia de áreas avasculares y una alta asociación de angiogénesis con úlceras digitales y la relación con la presencia de enfermedad pulmonar intersticial



Tabla 1 – (continuación)

Autor	Fecha	País	Población estudiada	Diseño del estudio	Criterios de exclusión	Criterios de clasificación para la ES	Patrón	Análisis capilaroscópico	Análisis estadístico	Resultados	Conclusiones
Voilliot et al.	2016	Bélgica	40 pacientes	Prospectivo de cohortes	Incapacidad para firmar el consentimiento informado, enfermedad isquémica coronaria o enfermedad valvular, imposibilidad de realizar la prueba de esfuerzo, hipertensión pulmonar en reposo, y presión sistólica de la arteria pulmonar no cuantificable	En 4 diferentes etapas, dependiendo de la presencia y la importancia de capilares gigantes, microhemorragias, y pérdida de capilares, desde lo normal hasta el grado tardío en la capilaroscopia (Smith et al.)	N/A	Cualitativo	La comparación de los datos se hizo según la presencia o ausencia de hipertensión arterial en el seguimiento, utilizando las pruebas t de Student apareada y no apareada, el test 2 o la prueba exacta de Fisher	La hipertensión pulmonar en reposo durante el seguimiento fue más frecuente en la capilaroscopia grado > 2 (90% vs. 35%; p=0,0009)	La capilaroscopia grado > 2 es un fuerte predictor para la aparición de hipertensión pulmonar en el seguimiento de los pacientes con ES y la presión arterial pulmonar sistólica en reposo y en ejercicio puede predecir la evolución. Los datos proponen que la evaluación con ecocardiografía de ejercicio y capilaroscopia podría alertar sobre los pacientes con ES en riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar
Avouac et al.	2017	Francia-París	120 pacientes	Prospectivo de cohortes	Pacientes a quienes les hicieron una sola capilaroscopia	Clasificación según Cutolo en patrón normal, temprano, activo y tardío	Cutolo	Cualitativo y Cuantitativo	Todos los cálculos estadísticos se realizaron con MedCalc v16.4.3	Los pacientes con un mayor número de capilares gigantes tuvieron un menor riesgo de desarrollar úlcera digital (HR: 0,53, IC 95%: 0,07-0,93). Se confirmó la pérdida de capilares a través del tiempo como un fuerte marcador independiente de progresión y compromiso de órganos. La reducción del número de capilares se asoció con progresión de la enfermedad. (HR: 4,35; IC 95%: 1,87-10,12), aparición de nueva úlcera digital (HR: 5,33; IC 95%: 1,69-16,71), Progresión del compromiso vascular pulmonar (HR: 18,53; IC 95%: 1,28-78,33), progresión de la fibrosis en la piel (HR: 4,22; IC 95%: 1,24-14,36) y empeoramiento del puntaje de severidad de Medsger (HR: 5,26; IC 95%: 1,78-15,52)	Se observaron cambios significativos en la capilaroscopia en casi la mitad de los pacientes con ES durante un período de seguimiento de 3 años. La evaluación secuencial con capilaroscopia es útil en el monitoreo de la enfermedad; del mismo modo, la pérdida progresiva de capilares a través del tiempo es un subrogado potencial para la progresión de la enfermedad

Tabla 1 – (continuación)											
Autor	Fecha	País	Población estudiada	Diseño del estudio	Criterios de exclusión	Criterios de clasificación para la ES	Patrón	Análisis capilaroscópico	Análisis estadístico	Resultados	Conclusiones
Duarte	2018	Portugal	146 pacientes	Prospectivo de cohortes, multicéntrico	No están descritos	Criterios de Clasificación para ES ACR/EULAR 2013	Cutolo	Cualitativo	Análisis descriptivo de la cohorte de ES. Modelo de regresión logística para identificar las variables independientes de la EPI	Del total de pacientes, el 88,4% eran mujeres. 42 pacientes (28,8%) tenían enfermedad pulmonar intersticial, de los cuales 83,2% eran mujeres. 45,2% ES difusa, 42,9% esclerosis limitada anti-Scl-70 (OR: 3,7; IC 95%: 1,3-10,5) Anticuerpos con efecto protector anti-estrógenos (OR: 0,3; IC 95%: 0,1-0,8)	Las variables clínicas están relacionadas con el desarrollo de complicaciones pulmonares
Duarte	2018	Portugal	117 pacientes	Retrospectivo de cohortes	Pacientes a quienes no se les hizo una capilaroscopia en los últimos 6 años	Criterios de Clasificación para ES ACR/EULAR 2013	Cutolo	Cualitativo	Pruebas no paramétricas comparando los pacientes con y sin patrón de ES	70 pacientes con capilaroscopia que presentaron un patrón de ES fueron analizados. Análisis en dos tiempos: Evaluación inicial: 46 pacientes (39,4%) patrón de esclerodermia, 12 (10,3%) anomalías no-específicas en la capilaroscopia, y 12 con capilaroscopia normal. 6 años de seguimiento: 49 (70%) con patrón de esclerodermia. Patrón temprano 13 pacientes (26,5%), patrón activo en 21 (42,9%), activo/tardío en 3 (6,1%) patrón tardío en 12 (24,5%)	Un patrón de esclerodermia en la capilaroscopia tiene relación con un mayor número de úlceras digitales y complicaciones esofágicas

clusiones. Con la información extraída se construyó una tabla resumen de evidencia (tabla 1).

### Evaluación del riesgo de sesgo

Fue realizada en forma independiente por los dos autores (DL y JL) utilizando la herramienta Cochrane QUIPS para evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos. Todos los artículos fueron evaluados por los dos investigadores y, de común acuerdo, se establecieron los riesgos de sesgo (tabla 2).

## Resultados

La búsqueda fue realizada a en forma independiente por cada uno de los investigadores. Las bases de datos utilizadas por cada investigador fueron asignadas en forma aleatoria. En total se encontraron 138 artículos en las bases de datos seleccionadas: Medline (n = 115), Embase (n = 66), Cochrane (n = 2), Lilacs (n = 0). Después de realizar la eliminación de los artículos por título y resumen, se obtuvo un total de 66 ítems. Para estos artículos, se realizó un proceso de selección basado en el título y el resumen, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad, obteniendo 21 referencias. Los dos investigadores evaluaron los artículos seleccionados (texto completo) y todos los desacuerdos se resolvieron mediante decisión por consenso. Finalmente, se incluyeron en total 14 artículos. La mayoría de los estudios (11/14, 78%) reportaron asociaciones entre las características capilaroscópicas basales (utilizando criterios de valoración cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos) y el compromiso de órganos, incluyendo la aparición de úlceras digitales, la progresión de lesiones cutáneas, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, complicaciones esofágicas y análisis de riesgo cardiovascular. Entre estos, 2/14 (14,2%) encontraron la pérdida progresiva de capilares como un subrogado potencial para la progresión de la enfermedad, y 2/14 (14,2%) consideraron que tenía una relación con la mortalidad (fig. 1).

### Descripción de los estudios

La mayoría de los estudios se llevaron a cabo en Italia (n = 6), Portugal (n = 5) y Bélgica (n = 4), siendo uno de ellos el producto de una colaboración entre dos de estos países: Bélgica e Italia. En cuanto al grupo de investigación, Sebastiani et al., Smith et al. y Teixeira et al. realizaron la mayoría de estos estudios. Las otras publicaciones fueron hechas por investigadores en España, Australia, Francia, Brasil y Canadá. Respecto al año de publicación, los artículos fueron publicados entre el 2002 y el 2018. Las referencias incluidas fueron estudios primarios con validez diagnóstica en hombres y mujeres en edad adulta, y no se identificaron estudios realizados en Colombia. Los tamaños de muestra de los estudios variaron entre 40 y 786 pacientes.

La mayoría de los estudios fueron prospectivos de cohortes y los criterios que se utilizaron para la clasificación de la ES fueron los del Colegio Americano de Reumatología de 1980, los Criterios de Le Roy y Medsger, los criterios de Clasificación para la ES de ACR/EULAR 2013 y los Criterios de Cutolo.

En varios artículos, los patrones de la esclerodermia se asociaron con compromiso multisistémico, incluyendo los

riñones («crisis renal» esclerodérmica), el corazón (miocardiopatía, pericarditis sintomática, arritmia), los pulmones (fibrosis pulmonar), el tracto gastrointestinal (malabsorción), la piel, úlceras digitales y complicaciones vasculares y sus respectivas manifestaciones clínicas, como en el caso de la hipertensión pulmonar, que es una de las complicaciones más comunes en los pacientes con ES. Voilliot et al.<sup>10</sup> encontraron que la capilaroscopia grado >2 según los criterios de LeRoy y Medsger (método semicuantitativo en el reporte de los criterios de Cutolo) es un fuerte predictor del desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con ES; la presión arterial pulmonar sistólica en reposo y durante el ejercicio podría ser una medida útil para predecir su evolución. Los datos muestran que la evaluación con ecocardiografía de ejercicio y capilaroscopia podría alertar sobre los pacientes con ES que están en riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar.

En 2012, Smith et al.<sup>11</sup> realizaron en Bélgica un estudio prospectivo de cohortes, en el que encontraron una asociación entre los patrones capilaroscópicos basales y el desarrollo futuro de compromiso pulmonar (p = 0,003) y vascular periférico (p = 0,001). Se hizo una evaluación inicial de los pacientes y se obtuvieron imágenes descritas como patrón normal, temprano, activo y tardío. Posteriormente se hizo una segunda medición en un período entre 18 y 24 meses, y se encontró una relación entre la progresión de la severidad a nivel pulmonar y la presencia de úlceras digitales, aunque no fue predictiva. En este estudio no se describieron los datos clínicos iniciales. Por lo tanto, no fue posible confirmar si se produce una variación de las características clínicas durante el intervalo entre mediciones.

Silva et al.<sup>12</sup> encontraron que, entre los patrones de esclerodermia, el patrón tardío fue el factor de riesgo predictivo independiente más fuerte para la aparición de úlceras digitales en el primer evento y en eventos posteriores en los pacientes con ES (HR: 12,66; IC 95%: 2,06-77,89 y HR: 2,29; IC 95%: 0,97-5,38). En este estudio, los fumadores, los pacientes diabéticos con hiperlipidemia, los pacientes con historia de infarto de miocardio y los pacientes en tratamiento con bosentan, quienes podrían tener factores de riesgo que potencialmente pudieran interferir con la dilatación mediada por flujo o que pudieran sesgar los hallazgos de la capilaroscopia, fueron excluidos del estudio. La limitación más importante fue no contar con el número de dedos que fueron evaluados y con la descripción de las imágenes obtenidas.

Cutolo et al.<sup>13</sup> describieron otros hallazgos relacionados con el desarrollo de nuevas úlceras digitales a los 6 meses. Entre estos se encuentran el número de úlceras digitales previas, el número de capilares por milímetro que se visualizan en el tercer dedo de la mano dominante y la presencia de isquemia digital crítica, los cuales se consideraron fuertes factores de riesgo para la recurrencia.

Además, Avouac et al.<sup>14</sup> encontraron en un estudio prospectivo de cohortes de 3 años que la pérdida progresiva de capilares a través del tiempo es un hallazgo relacionado con la progresión de la enfermedad (HR: 4,35; IC 95%: 1,87-10,12), compromiso de órganos, aparición de nuevas úlceras digitales (HR: 5,33; IC 95%: 1,69-16,71), progresión vascular pulmonar (HR: 18,53; IC 95%: 1,28-78,33) y progresión de la fibrosis cutánea (HR: 4,22; IC 95%: 1,24-14,36), por lo que la capilaroscopia se consideraría un método útil para su monitoreo.



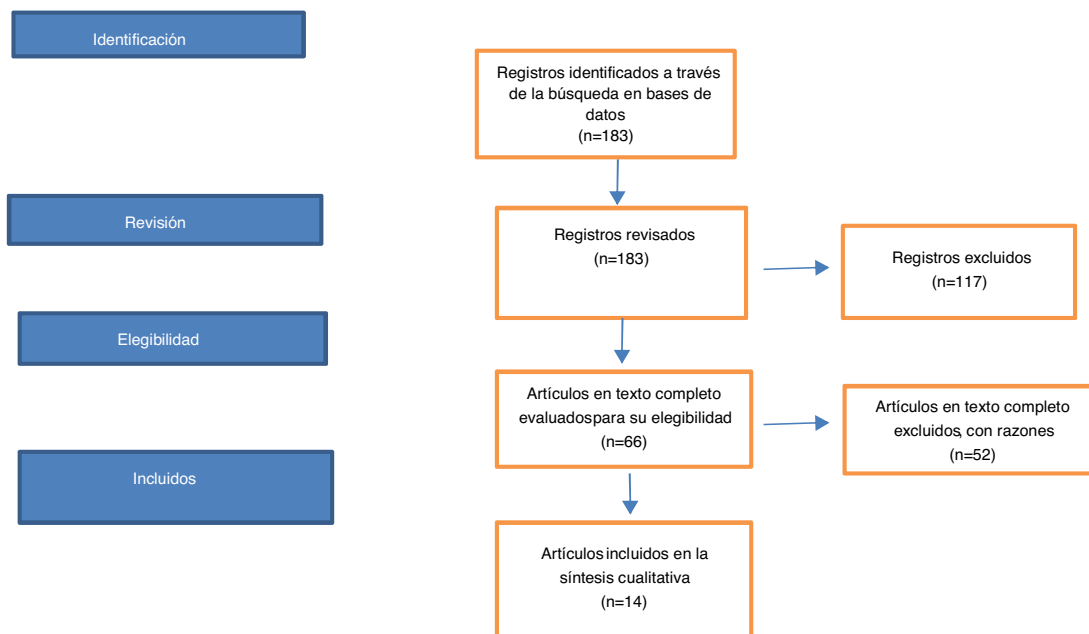


Figura 1 – Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión.

Respecto a la curación de las úlceras digitales, Aliverini et al.<sup>15</sup> encontraron una relación entre la presencia de áreas avasculares más grandes y una mayor duración de las lesiones, aparentemente relacionada con el daño microangiopático causado por la enfermedad. Adicionalmente, reportaron como factores de riesgo directos para el desarrollo de úlceras digitales: la presencia simultánea de esclerosis difusa, áreas avasculares, trombofilia y altos niveles de IL-6. La comorbilidad más frecuente encontrada en este estudio fue la alveolitis pulmonar (89,5% de los pacientes).

En el 2011, Hissaria et al.<sup>16</sup> hicieron un estudio retrospectivo durante 14 años en 786 pacientes y describieron la relación entre los diferentes subtipos de compromiso por esclerodermia y las complicaciones sistémicas. Las más comunes fueron la crisis renal esclerodérmica, la hipertensión arterial pulmonar y la fibrosis pulmonar, con un alto impacto en las tasas de supervivencia. También se reportó una relación entre los patrones capilaroscópicos y la mortalidad (IC 95%: 1,06-2,42). Sin embargo, no estaba claro si se ajustó el análisis para la presencia de esclerodermia difusa, enfermedad pulmonar intersticial o la presencia de autoanticuerpos anti-Scl-70, ya que cada una de ellas se ha relacionado independientemente con la mortalidad en otros estudios.

#### **Asociaciones pronósticas de la CPU reportadas en la identificación de los subtipos**

Se han descrito hallazgos relacionados con las complicaciones sistémicas y la clasificación por subtipos. En un estudio prospectivo realizado por Scussel-Lonzetti<sup>9</sup> en el 2002, en el que se estudiaron 309 pacientes durante 15 años, se describió la correlación entre diferentes tasas de pérdida capilar y el subtipo encontrado. De ese modo, 2,5 años después de los síntomas iniciales de ES el 75% de los pacientes que presentaban un patrón difuso ya habían presentado pérdida capilar severa, en contraste con el 40% y el 15% en los subtipos intermedio y limitado, respectivamente.

Smith et al.<sup>17</sup> establecieron la asociación entre los hallazgos en la capilaroscopia y los diferentes hallazgos en la ES (temprana, activa y tardía), con el compromiso de órganos en 2 cohortes independientes. En cuanto a la cohorte belga, 25/55 pacientes (45%) tenían un compromiso severo de alguno de los órganos de los nueve sistemas. Este estudio mostró una asociación estadísticamente significativa entre el patrón de la CPU y el compromiso de alguno de los órganos. El OR estimado después del análisis de regresión logística simple y múltiple mostró que la afectación de los órganos fue más fuerte en aquellos pacientes en quienes los patrones de CPU eran más severos. Estos hallazgos fueron similares a los encontrados en la cohorte italiana, en la que 31/79 pacientes (39%) tenían afectado alguno de los nueve órganos.

Teixeira, en dos estudios diferentes<sup>18,19</sup>, reveló la asociación entre las etapas y el compromiso de órganos. El primer estudio se llevó a cabo entre enero de 2013 y diciembre de 2015. La capilaroscopia se consideró anormal en el 79,4% de los pacientes con fenómeno de Raynaud y ANA positivos, y el 41,2% tenían hallazgos específicos de enfermedad reumática, lo que sugiere que esta combinación se asocia con

una mayor incidencia de la enfermedad. Los pacientes con factor reumatoide aislado tuvieron menos hallazgos capilaroscópicos patológicos que aquellos con positividad de ANA aislada. Del mismo modo, en los pacientes con ES los patrones tardío y temprano fueron los más frecuentes en la capilaroscopia.

El otro estudio mostró que la presencia de áreas avasculares y neoangiogénesis en la capilaroscopia se asoció significativamente con la existencia de úlceras digitales. Además, la enfermedad pulmonar intersticial y los valores más altos de NT-proBNP fueron más comunes en los pacientes que presentaron áreas avasculares. Estos resultados sugieren que las anomalías detectadas en la capilaroscopia podrían ayudar a predecir la afectación de los órganos.

Duarte et al.<sup>20</sup> analizaron en Portugal a 146 pacientes, de los cuales 42 desarrollaron enfermedad intersticial, identificando los resultados de hallazgos capilaroscópicos en 23 de ellos; 21 presentaron un patrón de ES en diferentes etapas (5 tempranos, 6 activos y 10 tardíos). Además, en un análisis multivariado la presencia de anti-Scl-70 (OR: 3,7; IC 95%: 1,3-10,5) y úlceras digitales (OR: 2,2; IC 95%: 1,9-5,3) se asoció con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial. Por otra parte, la presencia de anticuerpos anticentrómero se comporta como un factor protector (OR: 0,3; IC 95%: 0,1-0,8).

En un segundo estudio retrospectivo de cohorte, Duarte et al.<sup>21</sup> encontraron que el patrón de esclerodermia se asoció significativamente con un mayor número de úlceras digitales y estos pacientes tenían una mayor prevalencia de compromiso esofágico. El patrón de esclerodermia se asoció con la presencia de úlceras digitales (OR: 1,49; IC 95%: 1,17-1,92).

Este estudio demuestra que la capilaroscopia del pliegue ungueal es útil para el monitoreo de la lesión endotelial y del potencial daño vascular y sistémico.

## **Discusión**

Esta revisión identificó una relación esencial entre la evolución de las anomalías capilares y la progresión de la enfermedad en la ES. El aumento de la pérdida capilar predice complicaciones vasculares y orgánicas más significativas.

Una vez más, la capilaroscopia parece desempeñar un papel crucial en la identificación temprana y como herramienta de seguimiento de los pacientes con ES. También es útil como método para predecir complicaciones secundarias, como se observó con el desarrollo de úlceras digitales, hipertensión pulmonar y otras complicaciones vasculares.

Los resultados de los estudios incluidos fueron similares a través de tiempo sin encontrar diferencias significativas entre los datos obtenidos en cada uno de ellos.

Estos resultados explican por qué este método de diagnóstico se ha incluido dentro de los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología de 2013 y reflejan su importancia como una técnica económica, reproducible y no invasiva que refuerza la necesidad de su incorporación como factor pronóstico de la progresión de la enfermedad.

### Instrucciones para el seguimiento por capilaroscopia

1. En pacientes con enfermedad autoinmune (principalmente ES) y fenómeno de Raynaud que permanece activo es importante realizar un monitoreo videocapilaroscópico cada 3 a 6 meses para verificar la evolución y los cambios derivados del tratamiento, y que a su vez determina la necesidad de optimizar el tratamiento vasodilatador y/o inmunomodulador.
2. En pacientes con enfermedad autoinmune y fenómeno de Raynaud que han tenido un control adecuado de la frecuencia y la intensidad de los ataques está indicado el control videocapilaroscópico anual.

### Limitaciones del estudio

Existen varias limitaciones en el presente estudio:

1. La amplia heterogeneidad de los estudios primarios (que a su vez impide el metaanálisis de los estudios) en cuanto al tiempo de seguimiento después de la aparición de los síntomas (principalmente el fenómeno de Raynaud), la temporalidad de los estudios (retrospectivos, en su mayoría transversales y prospectivos pequeños) y la falta de unificación de los criterios de evaluación para los hallazgos de anomalías en los capilares.
2. Falta de estandarización en el procedimiento (no explicada) y el proceso de concordancia en el observador para verificar la confirmación de los resultados.
3. Al ser un método predominantemente semicuantitativo, se presta para sesgos de clasificación y error de diagnóstico.
4. La superposición de los hallazgos en diversas afecciones autoinmunes, incluso en algunos pacientes sanos (desempeño moderado de la técnica).

En la práctica clínica diaria la capilaroscopia es útil no solo para confirmar el diagnóstico de ES, sino también para el monitoreo de la lesión endotelial, el posible daño macrovascular sistémico y el riesgo cardiovascular. Sin embargo, se requieren más estudios para determinar su valor predictivo real.

### Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:1093-108.
2. Avouac J, Fransen J, Walker U, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: Results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:476-81.
3. Lambova SN, Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: A review of the literature and two case reports. *Rheumatol Int*. 2009;29:1263-71.
4. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis — an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res*. 2010;80:534-9.
5. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: Results of a Delphi consensus study from EULAR scleroderma trials and research group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:476-81.
6. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:821-5, <http://dx.doi.org/10.1002/art.33463>.
7. Rossi D, Russo A, Manna E, Binello G, Baldovino S, Sciascia S, et al. The role of nail-videocapillaroscopy in early diagnosis of scleroderma. *Autoimmun Rev*. 2013;12:821-5.
8. 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;61:688-94.
9. Éric I, Jeanig O, Yvesr A, Jeanucs E, Scussel-Lonzetti L, Joyal F, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:154-67.
10. Voilliot D, Magne J, Dulgheru R, Kou S, Henri C, Caballero L, et al. Prediction of new onset of resting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109:268-77.
11. Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Piette Y, Deschepper E, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns, predict future severe organ involvement? A pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1636-9.
12. Silva I, Teixeira A, Oliveira J, Almeida I, Almeida R, Águas A, et al. Endothelial dysfunction and nailfold videocapillaroscopy pattern as predictors of digital ulcers in systemic sclerosis: A cohort study and review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49:240-52.
13. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Carpentier P, et al. Nailfold videocapillaroscopic features and other clinical risk factors for digital ulcers in systemic sclerosis: A multicenter, prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2527-39.
14. Avouac J, Lepri G, Smith V, Toniolo E, Hurabielle C, Vallet A, et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:86-94.
15. Alivernini S, de Santis M, Tulusso B, Mannocci A, Bosello SL, Peluso G, et al. Skin ulcers in systemic sclerosis: Determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:426-35.
16. Hissaria P, Lester S, Hakendorf P, Woodman R, Patterson K, Hill C, et al. Survival in scleroderma: Results from the population-based South Australian Register. *Intern Med J*. 2011;41:381-90.
17. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, Decuman S, Deschepper E, Bonroy C, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40:2023-8.
18. Teixeira LC, Cordeiro I, Canas da Silva J, Santos MJ, Cordeiro A. OP0129 nailfold capillaroscopy in rheumatology practice — a single center experience. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 Suppl 2, 104.3-105.-L.
19. Teixeira LC, Cordeiro I, Sousa S, Duarte AC, Canas da Silva J, Cordeiro A, et al. SAT0237 nailfold capillaroscopy findings in

- 
- scleroderma patients — prognostic implications. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 2, 754.2-754.
20. Duarte AC, Cordeiro A, Santos MJ, Canas da Silva J. AB0727 antibody profile and systemic sclerosis clinical features — myth or reality? *Ann Rheum Dis.* 2019;77 Suppl 2:1502.2-3.
21. Duarte AC, Cordeiro A, Santiago T, Salvador MJ, Santos MJ. AB0726 interstitial lung disease in scleroderma patients — a Portuguese portrait. *Ann Rheum Dis.* 2019;77 Suppl 2, 1502.1-1502.