

Investigación original

Videocapilaroscopia de la vida real en un centro de referencia del noroccidente colombiano: cohorte de la vida real

Diana Cristina Varela^a, Johann Gutiérrez Bolaños^b, Libia María Rodríguez Padilla^c, Miguel Antonio Mesa Navas^{c,d,e} y Carlos Jaime Velásquez-Franco^{c,d,e,*}

^a Departamento de Reumatología, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^b Departamento de Medicina Interna, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Grupo de Investigación UNIR, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^d Departamento de Reumatología, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

^e Grupo de Estudio EULAR sobre Microcirculación en Enfermedades Reumáticas

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de enero de 2021

Aceptado el 20 de abril de 2021

On-line el 16 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Angioscopia microscópica

Enfermedad de Raynaud

Esclerodermia sistémica

R E S U M E N

Introducción: La videocapilaroscopia del lecho ungular es una herramienta no invasiva para la evaluación de la microcirculación periférica; la indicación principal es el estudio del fenómeno de Raynaud. Luego de una revisión de la literatura, no hay información clara sobre los motivos de remisión, presencia de hallazgos clínicos de enfermedades autoinmunes, frecuencia de patrones de autoanticuerpos y hallazgos capilaroscópicos específicos.

Objetivo: Describir los hallazgos sociodemográficos, clínicos, paraclínicos y capilaroscópicos de sujetos remitidos a un servicio de capilaroscopia en el noroccidente colombiano.

Métodos: Estudio retrospectivo de 2015 a 2018. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes, y las variables cuantitativas en media y desviación estándar o mediana con rango intercuartílico, dependiendo de la distribución de los datos.

Resultados: Se realizaron 318 capilaroscopias por primera vez. El principal motivo de remisión fue el fenómeno de Raynaud (n=134; 42,1%). El patrón capilaroscópico basal más frecuente fue el normal (n=123; 38,7%). De las 12 capilaroscopias que presentaron un patrón no específico en un seguimiento de seis meses, solo una (8,3%) progresó a un patrón de esclerodermia. En los sujetos con esclerosis sistémica, el hallazgo clínico más frecuente fue la esclerodactilia (n=34; 37,8%), y 42/44 individuos (95,4%) tenían anticuerpos antinucleares positivos; el patrón más frecuente fue el centromérico (n=27; 64,3%).

Conclusiones: La razón principal de remisión para realizar una capilaroscopia fue el fenómeno de Raynaud; más de un tercio de los sujetos tenían hallazgos capilaroscópicos normales. La esclerodactilia fue el hallazgo clínico más frecuente en pacientes con patrón capilaroscópico de esclerodermia.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carjaivel@gmail.com (C.J. Velásquez-Franco).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.04.012>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Real-world nailfold videocapillaroscopy in a referral centre in north-western Colombia: A real-life cohort

A B S T R A C T

Keywords:

Microscopic angiopathy
Raynaud disease
Scleroderma
Systemic

Introduction: Nailfold videocapillaroscopy is a non-invasive tool for the assessment of peripheral microcirculation, the main indication is the study of Raynaud's phenomenon, poorly standardized outside of this context. There is no clear information in real-life about the reasons for referral, the presence of clinical findings of autoimmune diseases, the frequency of patterns of autoantibodies, and specific capillaroscopic findings.

Objective: The purpose of this survey is to describe the sociodemographic, clinical, paraclinical, and angiography findings of a cohort of subjects referred to a capillaroscopy service in North-western Colombia.

Methods: A retrospective study was conducted, from 2015 to 2018. Categorical variables were expressed in frequency and percentage and quantitative variables in mean and standard deviation or median with interquartile range, depending on the distribution of the data.

Results: A total of 318 capillaroscopies were performed for the first time. The main referral reason was Raynaud's phenomenon ($n=134$; 42.1%). The most frequent baseline capillaroscopic pattern found was normal ($n=123$; 38.7%). Of the 12 capillaroscopies that presented a non-specific pattern at a 6-month follow-up, only one (8.3%) progressed to a scleroderma pattern. In the subjects with systemic sclerosis, the most frequent clinical finding was sclerodactyly ($n=34$; 37.8%), and 42/44 individuals (95.4%) had positive antinuclear antibodies; the most frequent pattern was centromere ($n=27$; 64.3%).

Conclusions: In a real-world setting, the main referral reason for capillaroscopy was Raynaud's phenomenon; more than a third of the subjects had normal capillaroscopic findings. Sclerodactyly was the most frequent clinical finding in patients with scleroderma capillaroscopic pattern.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La capilaroscopia es un método de imagen no invasivo y reproducible que permite la evaluación de los cambios estructurales en la microcirculación periférica¹. Este procedimiento tiene diferentes propósitos, tales como: la evaluación de pacientes con fenómeno de Raynaud (FR), la monitorización de la transición del FR primario a secundario, el diagnóstico precoz de esclerosis sistémica (ES) y el diagnóstico diferencial de síndromesacrovasculares²⁻⁴.

Pese a ser un procedimiento frecuentemente utilizado en la práctica clínica, no hay un consenso uniforme acerca de sus indicaciones; algunos autores han sugerido las siguientes⁵:

- Evaluación del FR y diferenciación del FR primario y secundario, pudiendo contribuir al diagnóstico temprano de una enfermedad autoinmune sistémica.
- Diagnóstico de ES.
- Diagnóstico diferencial de enfermedad indiferenciada del tejido conectivo que presenta FR como manifestación clínica.
- Seguimiento de hallazgos inespecíficos: se ha encontrado que, hasta en un 20% de estos sujetos, puede encontrarse una enfermedad del tejido conectivo si se hace evaluación capilaroscópica cada seis meses por dos años.

Además de la evaluación capilaroscópica, ciertos hallazgos clínicos ayudan a confirmar o descartar la presencia de ES: esclerodactilia, edema difuso de dedos, esclerosis cutis proximal a las articulaciones metacarpofalángicas, limitación de la apertura oral, signo del platismo y presencia de «cicatrices puntiformes» o úlceras digitales, entre otros hallazgos⁶. Otras ayudas diagnósticas, como los autoanticuerpos, permiten correlacionar y aumentar la probabilidad de diagnóstico y proporcionan información pronóstica relevante⁷.

En cuanto al seguimiento capilaroscópico, los cambios en el tiempo están descritos para ES (patrones: temprano, activo y tardío); el tiempo aproximado de progresión de un estadio temprano a uno activo y de uno temprano a uno tardío es 28 ± 20 meses vs. 36 ± 29 meses, respectivamente; asimismo, los síntomas clínicos progresan, junto con los cambios capilaroscópicos, en un 60%^{8,9}.

Luego de una revisión extensa y pragmática de la literatura, se encuentra escasa información en la práctica clínica cotidiana sobre los motivos de la remisión para llevar a cabo una capilaroscopia, la presencia de hallazgos clínicos de enfermedades autoinmunes que puedan detectarse durante la realización de este procedimiento, así como la frecuencia de los patrones de autoanticuerpos y hallazgos capilaroscópicos específicos de ES.

El objetivo de este estudio fue describir los hallazgos socio-demográficos, clínicos y de laboratorio de pacientes atendidos en un servicio de capilaroscopia del noroccidente colombiano.

Materiales y métodos

Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes que fueron remitidos a un centro de referencia de capilaroscopia del noroccidente colombiano entre enero del 2015 y diciembre del 2018; se incluyeron todos los pacientes que asistieron a este procedimiento, mayores de 18 años, sin ningún criterio de exclusión.

Variables clínicas

Se recolectaron los siguientes datos de los pacientes: sexo, edad, motivo de realización de capilaroscopia, manifestaciones clínicas de ES y anticuerpos antinucleares al momento de realización del examen (dilución y patrón); no se incluyeron las comorbilidades. Estos datos se recopilaron en un formulario.

Dentro de la evaluación previa a la capilaroscopia, dos reumatólogos que cumplen la definición de expertos del Grupo de Estudio de Capilaroscopia de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR, por sus siglas en inglés)¹⁰ realizaron un consenso de las variables de interés del estudio; posteriormente, llevaron a cabo una evaluación clínica basal de los pacientes, buscando activamente signos clínicos de ES; se incluyeron: FR, definido según el diagrama de flujo del consenso internacional del 2014 como: esclerodactilia, edema difuso de manos, úlceras digitales o lesiones en «mordedura de rata» («cicatrices puntiformes»), telangiectasias, microstomía y signo del platismo¹¹. También se buscaron activamente el signo y las pápulas de Gottron, en busca de dermatomiositis.

Variables de laboratorio

Se incluyó el reporte ambulatorio de los anticuerpos antinucleares en cualquier título y patrón realizados con la técnica de inmunofluorescencia indirecta¹². Estos anticuerpos se hicieron en diferentes centros.

Variables capilaroscópicas

Se utilizó el videocapilaroscopio (Optilia Instruments AB, Sollentuna, Suecia), con aumento de 200×, operado por dos reumatólogos expertos (el Kappa de correlación entre reumatólogos es de 0,84, IC 95%: 0,66-1)¹³, una vez se verificó el cumplimiento de los requisitos previos por parte de los pacientes para la realización de este procedimiento en cuanto a manipulación de la cutícula, ingesta de café y lavado de manos, entre otros. Tras haber aplicado aceite de almendras en todos los dedos de la mano, siguiendo las recomendaciones¹⁴, se tomaron cuatro fotos de cada dedo en un ángulo de 90°.

Las variables capilaroscópicas incluidas se determinaron según la escala semicuantitativa de videocapilaroscopia

definida por Cutolo et al.¹⁵, que incluye, entre otras características: visibilidad, edema pericapilar, plexo venoso subcapilar, número de capilares por milímetro, diámetro mayor del capilar evaluado, presencia de capilares en peine, capilares tortuosos, capilares cruzados, capilares dilatados mayores a 30 μm, megacapilares mayores a 50 μm, microhemorragias, zonas avasculares, neovascularización y desorganización capilar; según esta escala, se clasificó a los pacientes en los patrones capilaroscópicos definidos por Cutolo et al.¹⁵, en patrón normal, inespecífico, similar a ES y de ES (activa, temprana y tardía).

A partir de los hallazgos clínicos y capilaroscópicos, se aplicaron los criterios clasificatorios de ES del 2013⁶. Además, se incluyeron los registros de capilaroscopia realizados seis meses después en los sujetos que presentaron un patrón inespecífico, para determinar si hubo un cambio en el patrón capilaroscópico encontrado. No fue posible incluir información clínica en las capilaroscopias de seguimiento, las cuales fueron realizadas por los mismos dos expertos. En el análisis se incluyeron todas las capilaroscopias llevadas a cabo entre el 2015 y el 2018, con independencia de los diagnósticos clínicos y los antecedentes patológicos.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, en tanto que las cuantitativas se presentaron como promedio y desviación estándar, o como mediana con rango intercuartílico (RIC), dependiendo la distribución de los datos. El análisis estadístico se realizó usando el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS® v.25, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.), con licencia para la institución donde se hizo el estudio.

Aspectos éticos

El estudio se consideró sin riesgo para los pacientes, según la normativa nacional vigente, debido a su diseño retrospectivo, y contó con la aprobación del comité de ética en investigación en salud de la institución participante, mediante acta número 16 del 31 de octubre del 2018.

Resultados

Se contó con un total de 392 capilaroscopias; el 81% (n=318) de los pacientes solo necesitó una capilaroscopia, mientras que el 18,9% tuvo seguimiento: el 12% (n=47), dos capilaroscopias, el 6% (n=21), tres capilaroscopias, y el 1% (n=5), cuatro capilaroscopias.

Se realizaron 318 capilaroscopias por primera vez, un 94,3% (n=300) en mujeres; la mediana de la edad fue de 46,4 años (RIC: 32,8-58,9). Las principales características de la población del estudio se resumen en la [tabla 1](#).

Se encontró que el patrón normal (n=123; 38,7%) y el patrón inespecífico (n=81; 25,5%) fueron los más comunes ([fig. 1](#)). El motivo de remisión principal para la realización de la capilaroscopia fue el FR.

De los individuos remitidos para capilaroscopia por primera vez, 160 (50,3%) contaban con ANA, de los cuales el 81,9%

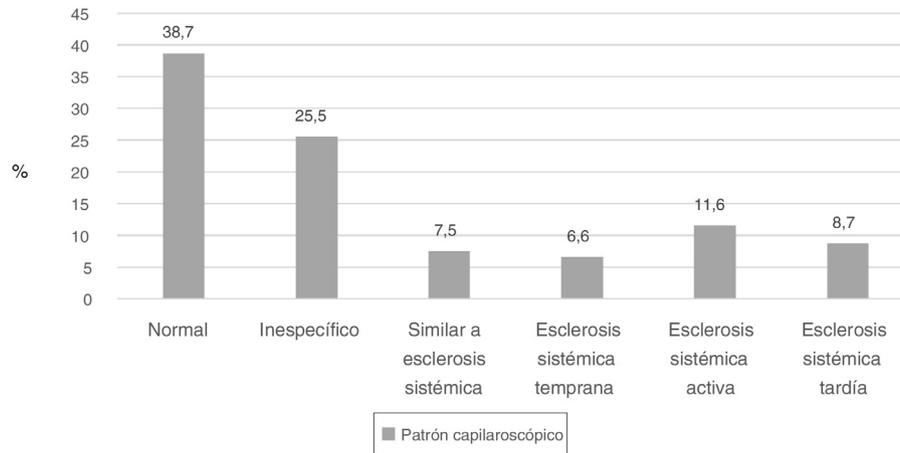


Figura 1 – Distribución en porcentaje de los patrones capilaroscópicos en un centro de referencia del noroccidente colombiano.

Tabla 1 – Características generales en un centro de capilaroscopia de referencia del noroccidente colombiano (n = 318)

Características	n (%)
Sexo (femenino)	300 (94,3)
Edad (años), mediana (RIC)	46,4 (32,8-58,9)
Motivo de remisión a la clínica capilaroscópica	
Fenómeno de Raynaud	134 (42,1)
Evaluación de la ES	79 (24,8)
Enfermedades del tejido conectivo diferentes a ES	105 (33,1)
Positividad ANA n/N	131/160 (81,9)
> 1:160	107/131 (81,7)
Patrón centromérico	59/123 (47,9)
Patrón moteado	27/123 (21,9)
Patrón nucleolar	21/123 (17,0)
Patrón capilaroscópico (n = 318)	
Patrón normal	123 (38,7)
Patrón inespecífico	81 (25,5)
Patrón similar a la ES	24 (7,5)
ES	90 (28,3)
Patrón temprano	21/90 (23,3)
Patrón activo	38/90 (42,2)
Patrón tardío	31/90 (34,4)

ANA: anticuerpos antinucleares; ES: esclerosis sistémica; RIC: rango intercuartílico.

eran positivos. El patrón más frecuente fue el centromérico, 59/123 (47,9%); los demás patrones se esquematizan en la figura 2.

La esclerodactilia (n=81; 47,9%) y las «cicatrices puntiformes» (n=12; 71%) fueron los hallazgos semiológicos más frecuentes. Las demás manifestaciones clínicas se resumen en la tabla 2.

El seguimiento capilaroscópico se realizó en 47 pacientes, en un periodo de seis meses; los cambios en los patrones capilaroscópicos se resumen en la tabla 3.

Primera capilaroscopia

En el 51% (24/47) de los casos no se presentaron cambios en la segunda capilaroscopia, 12 capilaroscopias presentaron un

Tabla 2 – Distribución de los signos semiológicos de enfermedad autoinmune sistémica en un centro de capilaroscopia de referencia del noroccidente colombiano

Signo semiológico	n (%)
Esclerodactilia	81 (47,9)
Signo de Barnett	21 (12,4)
Puffy fingers	20 (11,8)
Telangiectasias	19 (11,2)
Cicatrices puntiformes	12 (7,1)
Signo de Gottron	10 (5,9)
Microstomía	6 (3,5)

patrón no específico, solo una (8,3%) progresó a un patrón de ES, y se reclasificaron cinco de estas como patrón normal.

El diagnóstico de ES final, dados los hallazgos clínicos, capilaroscópicos y patrón de ANA, afectó a 90/318 (28,3%) de los pacientes.

Discusión

En el presente estudio, hasta donde se sabe, se describen por primera vez las características de las videocapilaroscopias en la práctica clínica cotidiana, realizadas en un centro de referencia, y se reporta que un número importante de pacientes remitidos presentaba una capilaroscopia normal y era remitido para el estudio del FR.

El FR es un hallazgo relativamente frecuente en la población general, con una prevalencia del 3% en los varones y del 4% en las mujeres¹⁶; la capilaroscopia es una de las herramientas empleadas en su estudio; en el FR primario no hay cambios en la capilaroscopia, lo cual ocurre en un 60% de los pacientes¹⁷; en el FR secundario, la enfermedad autoinmune sistémica más frecuentemente encontrada es la ES. En estudios previos, la videocapilaroscopia ha mostrado un buen rendimiento en la valoración de progresión de la ES, con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 92%¹⁷; sin embargo, la prevalencia de un patrón de capilaroscopia normal o indeterminado en los pacientes con ES puede variar

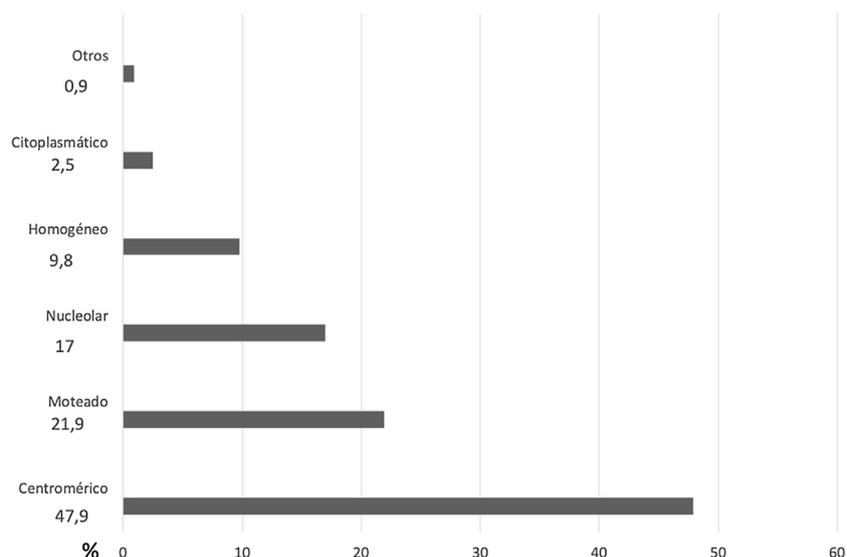


Figura 2 – Distribución en porcentaje de los anticuerpos antinucleares en un centro de capilaroscopia de referencia del noroccidente colombiano.

Tabla 3 – Correlación entre la primera y la segunda capilaroscopias en un centro de referencia del noroccidente colombiano

	Normal	No específica	Similar a ES	ES temprana	ES activa	ES tardía	Total
Normal	11	9	0	0	0	0	20
No específica	5	6	0	1	0	0	12
Similar a ES	0	1	0	0	0	0	1
ES temprana	1	1	0	0	2	0	4
ES activa	1	1	0	0	3	0	5
ES tardía	0	0	0	0	1	4	5
Total	18	18	0	1	6	4	47

ES: esclerosis sistémica.

entre el 4 y el 20%¹⁸; estos sujetos pudieran corresponder a un subgrupo de esta enfermedad que se caracteriza por tener un menor compromiso de piel, menos telangiectasias y menor compromiso pulmonar.

En el presente estudio, 134 pacientes fueron remitidos por FR, de los cuales 63 (47%) tenían capilaroscopia normal. Se presume que estos sujetos tenían FR primario, por ende, un 53% de estos sujetos tenía FR secundario; de estos un 36,6% era explicado por ES. Estos hallazgos están de acuerdo con lo publicado en la literatura.

Por otra parte, el FR secundario se acompaña de presencia de autoanticuerpos y lesión tisular importante, manifestada como úlceras digitales o necrosis, además de otras manifestaciones cutáneas como esclerosis cutis, telangiectasias y síntomas gastrointestinales, hallazgos que han sido denominados «banderas rojas»¹⁹. En el presente estudio, el patrón de ANA más asociado con el patrón capilaroscópico de ES fue el centrómero (47,9%); este hallazgo es similar al reportado en otros estudios, en los cuales se ha observado una prevalencia de anticuerpos anticentrómero alrededor del 45%^{20,21}. La presencia de estos anticuerpos, junto con hallazgos anormales en la capilaroscopia, tiene un *hazard ratio* (HR) de 9,34 (5,85-14,9) como variables predictoras de ES²².

En esta cohorte se observó con frecuencia la presencia de signos semiológicos de ES; los más comunes en los sujetos con patrón capilaroscópico de esta entidad fueron: esclerodactilia, úlceras digitales, *puffy fingers* y microstomía. En una cohorte española de 327 pacientes, la presencia de esclerodactilia y *puffy fingers* constituyó la especificidad más alta para ES⁶, lo que concuerda con los hallazgos de esta cohorte.

Dado que en la actualidad no existe un claro consenso en la literatura acerca de cada cuánto hacer el seguimiento en videocapilaroscopia, estudios previos han demostrado cambios hasta en un 20%, en un seguimiento de 10 años del FR primario a secundario, y la incidencia anual de transición fue del 1%²³. Más del 90% de los pacientes con ES y el 85% de aquellos con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) presentan FR como un síntoma temprano²⁴; el tiempo de seguimiento para encontrar cambios capilaroscópicos va de 29 a 58 meses²⁴. El tiempo sugerido para realizar capilaroscopias de seguimiento ha sido alrededor de seis meses, principalmente en individuos que presentan anticuerpos antinucleares con títulos mayores a 1:160 y patrón centrómero. Un hallazgo importante del presente estudio se encontró en los pacientes con patrón de capilaroscopia con hallazgos inespecíficos, debido a que en las capilaroscopias de seguimiento

se pudo reclasificar como patrón normal en un 83%, hallazgo no reportado en otros centros de referencia de capilaroscopia; esto puede sugerir la importancia del seguimiento capilaroscópico en este grupo de pacientes, donde se pueden hacer bien sea hallazgos específicos de ES, o un viraje hacia la normalidad, como ocurrió en esta cohorte.

Hasta donde se sabe y se quiere resaltar como fortaleza de este estudio, es la primera descripción de la práctica diaria cotidiana, de las características clínicas, paraclínicas y capilaroscópicas de un centro de referencia nacional en este tópic. También se reconocen varias limitaciones, tales como la poca precisión de la información del motivo de remisión, la escasa información de comorbilidades que se asocian con cambios microvasculares (como hipertensión arterial o diabetes mellitus), el reducido número de capilaroscopias que tuvieron seguimiento y la ausencia de cambios clínicos de los pacientes durante la evolución, el acceso limitado a la historia clínica de su médico tratante (solo se conocía el motivo de remisión) y la falta de medición de ANA con su patrón y título en todos los pacientes.

Conclusiones

La videocapilaroscopia del lecho ungular es una herramienta útil en el estudio del FR; este último fue el principal motivo de remisión en un centro de referencia. En la mayoría de los casos, se encontró un patrón capilaroscópico normal, además, casi en una tercera parte de los sujetos se pudo hacer un diagnóstico de ES, con la combinación de hallazgos clínicos, serológicos y capilaroscópicos, mientras que en un subgrupo de sujetos con un patrón capilaroscópico inespecífico, a los seis meses hubo viraje hacia un patrón normal, lo que sugiere la importancia del seguimiento con este procedimiento ante estos hallazgos.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, del sector comercial o de entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la elaboración de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Raynaud's phenomenon. *J Formos Med Assoc.* 2013;112:482-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.02.029>.
- Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases - past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:443-8, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.95>.
- Mesa M, Velásquez-Franco CJ. *Capilaroscopia. La uña: de lo superficial a lo profundo.* Bogotá: Health Books Editorial; 2019.
- Melchor S, Joven BE, Andreu JL, Loza E, Garcia de Yebeles MJ, Carmona L, et al. Validation of the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for systemic sclerosis in patients from a capillaroscopy clinic. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:350-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.05.007>.
- Nagy Z, Czirájk L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:62-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00853.x>.
- 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;40:634-9, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.121089>.
- Gallucci F, Russo R, Buono R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. *Adv Med Sci.* 2008;53:149-57, <http://dx.doi.org/10.2478/v10039-008-0038-4>.
- Bertolazzi C, Vargas Guerrero A, Rodríguez-Reyna TS, Sandoval H, Álvarez-Hernández E, Audisio MJ, et al., PANLAR Capillaroscopy Study Group (GECAP). Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) capillaroscopy study group consensus for the format and content of the report in capillaroscopy in rheumatology. *Clin Rheumatol.* 2019;38:2327-37, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04610-5>.
- Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D, Allamore Y, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun.* 2014;48-49:60-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.020>.
- Lee AY, Ang EB. A clinical overview of autoantibodies in general practice rheumatology. *Br J Gen Pract.* 2014;64:e599-601, <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp14X681601>.
- Facio-Lince García A, Velásquez-Franco CJ, Zapata-Castellanos AL, Rodríguez-Padilla LM, Mesa-Navas MA. Características de la videocapilaroscopia del lecho ungular y de los anticuerpos antinucleares en una cohorte de pacientes con enfermedad autoinmune sistémica con fenómeno de Raynaud. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25:169-76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.06.003>.
- Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, de Angelis R, Denton CP, et al. Standardization of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102458, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>.
- Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold video capillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:719-26, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh156>.
- Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol.* 1993;20:66-9.
- Knobel H, Vilardell M, Marquet R, Ordiet J. La capilaroscopia del lecho ungual en el fenómeno de Raynaud y en la esclerodermia. *Med Clin (Barc).* 1987;89:533-6.
- Fichel F, Baudot N, Gaitz JP, Trad S, Barbe C, Francès C, et al. Systemic sclerosis with normal or non-specific nailfold

- Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy a role in modern rheumatology. *Reumatologia.* 2016;54:67-72, <http://dx.doi.org/10.5114/reum.2016.6021>.
- Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:437-52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2005.01.001>.
- Wu P, Huang MN, Kuo YM, Hsieh SC, Yu CL. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with

- capillaroscopy. *Dermatology*. 2014;228:360–7, <http://dx.doi.org/10.1159/000360159>.
19. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:208–21, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0386-4>.
 20. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Ricciari V, Smith V, Mulleret 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, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.136929>.
 21. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirják L, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicenter study: Evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;73:2087–93, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203716>.
 22. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3902–12, <http://dx.doi.org/10.1002/art.24038>.
 23. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter HP, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: Results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1974–81, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21912>.
 24. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:1093–108, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2007.10.001>.