

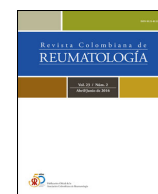


Asociación
Colombiana de
Reumatología

Contents lists available at ScienceDirect

Revista Colombiana de
Reumatología

journal homepage: www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

¿Pueden los factores de riesgo cardiovascular afectar al resultado de la capilaroscopia? Estudio retrospectivo multicéntrico

Can cardiovascular risk factors affect the result of nailfold videocapillaroscopy? A retrospective multicentre study

Eva Álvarez Andrés^{a,*}, Eugenio de Miguel^b, Laura Nuño Nuño^b, Paloma García de la Peña Lefebvre^c, Itsaso Losantos^d, Alejandro Balsa^b, Paloma Turiel^a, Nuria Garvin^a, Manuel Beladiez^a, Camila Tapia^a, Cristina Zamora^a, Ana Belén Rodríguez^a, Clara Sangüesa^a, Patricia López^a, Rocío Mustienes^a y Ana Cruz^a

^a Departamento de Reumatología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España

^b Departamento de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Facultad de Ciencias de la Salud, HM Hospitales, Universidad Camilo José, Madrid, España

^d Instituto de Investigaciones IdIPaz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Angioscopia microscópica
Factores de riesgo cardiovascular
Fenómeno de Raynaud

RESUMEN

Objetivos: La capilaroscopia periungueal (CP) es una herramienta utilizada en el estudio del fenómeno de Raynaud (FRY). Muchas personas presentan factores de riesgo cardiovascular (FRCV): tabaco (TAB), diabetes (DM), alcohol (ALC), dislipemia (DL), hipertensión arterial (HTA) y obesidad (OBE). El objetivo del trabajo fue estudiar si los si los FRCV producen alteraciones capilarescópicas, pudiendo influir en su interpretación final.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo multicéntrico de pacientes derivados a consulta de CP por FRY o sospecha conectivopatía, en 2 hospitales madrileños entre 2015 y 2018. Se usó videocapilaroscopia $\times 200$ (Dinolite®). Se recogieron variables analíticas, clínicas, terapéuticas, FRCV, y alteraciones capilarescópicas (tortuosidades, ramificaciones, dilataciones, megacapilares, disminución densidad y hemorragias). Para el estudio estadístico se emplearon test paramétricos y no paramétricos; se obtuvo una significación estadística de $p < 0,05$.

Resultados: Se revisaron 340 historias clínicas, 286 mujeres (84,1%), edad media $52,36 \pm 16,97$ años; 270 presentaban FRY (79,4%) y 212 (62,4%) FRCV: 108 TAB (31,8%), 108 DL (31,8%), 62 HTA (18,2%), 20 DM (5,8%) y 8 ALC (2,4%). Se formaron 3 grupos: 155 FRY primario (45,6%), 123 con conectivopatías (36,2%) y 62 con otras afecciones osteoarticulares (18,2%). El estudio estadístico mostró asociación entre todas las alteraciones capilarescópicas y FRCV ($p < 0,001$), como también entre: disminución de densidad capilar y HTA ($p = 0,006$); tortuosidades y HTA ($p < 0,001$) e hipercolesterolemia ($p = 0,006$); dilataciones, ramificaciones, hemorragias y HTA ($p < 0,001$, $p = 0,019$, $p = 0,008$, $p = 0,006$) y TAB ($p < 0,001$, $p = 0,019$ y $p = 0,002$); megacapilares y TAB ($p = 0,034$).

Conclusiones: Este trabajo evidencia una asociación entre alteraciones capilarescópicas y FRCV que debería ser considerada para su correcta interpretación.

ABSTRACT

Objectives: Nailfold capillaroscopy (CP) is used in the study of Raynaud's phenomenon (RPh). Many people have cardiovascular risk factors (CVRF): tobacco (TOB), diabetes (DM), alcohol (ALC), dyslipidaemia (DL), arterial hypertension (HT), and obesity (OBE). The objective of the work was to investigate whether CVRF produce capillaroscopic alterations, which could influence their final interpretation.

Keywords:

Microscopic angiography
Cardiovascular risk factors
Raynaud's phenomenon

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evap.alvarez@estudiante.uam.es (E. Álvarez Andrés).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2025.01.001>

Recibido el 15 de mayo de 2024; Aceptado el 7 de enero de 2025

Disponible en Internet el xxx

0121-8123/© 2025 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Methods: Multicentre descriptive retrospective study of patients referred to CP consultation for RPh or suspected connective tissue disease in two Madrid hospitals between 2015 and 2018. 200x videocapillaroscopy (Dinolite®) was used. Analytical, clinical, therapeutic variables, CVRF, and capillaroscopic alterations (tortuosities, ramifications, dilations, giant capillaries, decreased density, and haemorrhages) were collected. For the statistical study, parametric and non-parametric tests were used (statistical significance at $P < .05$).

Results: Three hundred forty medical records were reviewed, 286 (84.1%), mean age of 52.36 ± 16.97 years; 270 had RPh (79.4%) and 212 (62.4%) CVRF: 108 TOB (31.8%), 108 DL (31.8%), 62 HT (18.2%), 20 DM (5.8%), 8 ALC (2.4%). Three groups were formed: 155 primary RPh (45.6%), 123 with connective tissue disease (36.2%) and 62 with other osteoarticular diseases (18.2%). The statistical study showed an association between all capillaroscopic alterations and CVRF ($P < .001$), as well as between: decreased density with HT ($p = 0.006$); tortuosities with HT ($P < .001$) and hypercholesterolaemia ($P = .006$); Dilations, ramifications, haemorrhages with HT ($P < .001$, $P = .019$, and $P = .008$) and TOB ($P < .001$, $P = .019$, and $P = .002$); giant capillaries with TOB ($P = .034$).

Conclusions: This work shows the association between capillaroscopic alterations and CVRF, which should be considered for correct CP interpretation.

Introducción

La capilaroscopia periungueal (CP) se utiliza ampliamente en reumatología para el diagnóstico diferencial del fenómeno de Raynaud (FRy) [1]. Esta técnica no invasiva permite la observación directa de los capilares mediante magnificación óptica, la cual se ha mejorado considerablemente con videocapiloscopios de última generación.

La CP se lleva a cabo, preferiblemente, a temperatura ambiente, tras un reposo de 15 min, evitando fumar las 2 h previas y con las uñas limpias, sin esmaltar. Posteriormente, se aplican unas gotas de aceite de cedro o de almendras sobre el pliegue ungueal [2] para mejorar la visualización, y se examinan todos los dedos; se evita el primer dedo de ambas manos, por su mayor espesor cutáneo.

Las alteraciones capilaroscópicas que se pueden encontrar son tortuosidades (uno o más cruzamientos dentro de las ramas del capilar), ramificaciones (neoangiogénesis con 4 o más capilares por papila dérmica), dilataciones ($> 20 \mu\text{m}$), capilares gigantes ($> 50 \mu\text{m}$), megacapilares ($> 100 \mu\text{m}$), hemorragias, la disminución de la densidad capilar ($< 7/\text{campo}$) o áreas avasculares completas ($> 500 \mu\text{m}$), visibilidad del plexo venoso subpapilar e hiperemia. Estas pueden ser evaluadas de 3 formas: cualitativa (descripción), cuantitativa (midiendo cada capilar/mm lineal) o semicuantitativa (puntuando de 0 a 3 y calculando un promedio) [2–4]. El patrón normal presenta entre 8 y 14 capilares por campo en empalizada, con escasos entrecruzamientos, sin ramificaciones, dilataciones, capilares gigantes ni hemorragias.

En 1973, Maricq y LeRoy publicaron por primera vez la descripción de patrones capilaroscópicos en esclerosis sistémica (ES). Posteriores estudios, realizados entre 1980 y 1990 por Grassi et al., apoyaron su uso en las enfermedades reumáticas [5]. En el 2000, Cutolo et al. [6] hicieron una reclasificación en la que describieron 3 patrones para la ES: precoz (con alguna dilatación y hemorragia, sin pérdida de capilares), activa (abundantes megacapilares, hemorragias y leve pérdida de capilares) y tardía (con marcada pérdida de capilares y desorganización), siendo estos patrones los más utilizados desde entonces. Recientemente, la Alianza Europea de asociaciones de Reumatología (EULAR) y su grupo de trabajo *EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases and the Scleroderma Clinical Trials Consortium* destacaron la importancia de los megacapilares o la pérdida de capilares para describir el patrón esclerodermiforme [7].

En la práctica diaria nos encontramos con pacientes con diversas alteraciones capilaroscópicas que con el tiempo no llegan a desarrollar ninguna conectivopatía. Sabiendo que muchos pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular (FRCV): tabaco (TAB), diabetes (DM), alcohol (ALC), dislipemia (DL), hipertensión arterial (HTA) y obesidad (OBE), se hipotetizó sobre su posible influencia. Para ello, previamente se realizó una revisión científica sobre el papel de los FRCV en la CP, y se hallaron escasas publicaciones, la mayoría en DM e hipertensión. La DM [8–11] ha sido la más estudiada hasta la fecha, y se ha relacionado con la

presencia de dilataciones, tortuosidades y pérdida de densidad capilar. La HTA se ha asociado a su vez con disminución de capilares perfundidos, ramificaciones y hemorragias, mientras que las pocas publicaciones sobre el TAB [12–15] lo relacionan con tortuosidades, hemorragias y menor densidad capilar. Contamos apenas 3 publicaciones sobre OBE [16,17], con alteraciones en la velocidad de perfusión, principalmente, y una publicación sobre ALC [18].

El principal objetivo del estudio era describir las alteraciones capilaroscópicas en los pacientes con FRCV en la población española, así como valorar la posibilidad de que estos actuaran como factor de confusión en la CP a la hora de clasificar a los pacientes.

Material y métodos

En 2021 se llevó a cabo un estudio retrospectivo descriptivo multicéntrico, basado en 340 historias clínicas y sus respectivas CP, que fueron todas realizadas previamente entre los años 2015 y 2018, en 2 hospitales públicos universitarios de tercer nivel: La Paz y Severo Ochoa. Ambos centros pertenecen a las áreas 5 y 9 de la Comunidad de Madrid que, según los datos de 2023, abarcan una población superior a los 700.000 habitantes, con un amplio espectro de edades y multirracial, aunque con predominio caucásico.

En el estudio se incluyó, de forma sucesiva, a todos los pacientes que habían sido derivados a las consultas de CP en los hospitales mencionados durante esos años, sin intervención de los investigadores, asegurando así la imparcialidad y la objetividad de la muestra estudiada. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: tener 18 o más años, haber sido derivado a la consulta de CP por FRy o sospecha de conectivopatía entre 2015 y 2018, y tener la CP previamente realizada en dicho periodo. Los criterios de exclusión fueron: tener menos de 18 años, presentar afección ungueal que limitase la interpretación de la CP, haber sido evaluado antes o después del periodo mencionado. El estudio contaba con la aprobación del comité ético de ambos hospitales (Severo Ochoa 2021 y La Paz 2022) y la exención del consentimiento informado, al ser un estudio retrospectivo.

Las variables recogidas fueron epidemiológicas, clínicas, analíticas, terapéuticas y capilaroscópicas: edad, raza, nacionalidad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), FRy, microtraumatismos, FRCV (HTA, DM, TAB, ALC, DL y OBE), otras afecciones y complicaciones cardiopulmonares y trombóticas, hemoglobina glicada, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), perfil lipídico (colesterol, triglicéridos (TG), LDL y HDL), anticuerpos tipo antinucleares (ANA), extraíbles del núcleo (ENA), factor reumatoide (FR), péptido anticitrulinado (ACPA), HLA B27, ANCA, complemento C3 y C4, anti-DNA, anticuerpos de miositis (ScPM100, Jo1, Ku, PL7 y PL12) y ES (anticentromero, Scl70, RNA III pol), fármacos para control enfermedad y FRCV, y hallazgos en CP recogidos de forma estandarizada, mediante

forma semicuantitativa, según Maricq (puntuando las alteraciones de 0 a 3 y calculando un promedio), y cuantitativa (midiendo el número, la longitud y el ancho del capilar en cada dedo): tortuosidades, ramificaciones, dilataciones ($> 20 \mu\text{m}$), capilares gigantes ($> 50 \mu\text{m}$), megacapilares ($> 100 \mu\text{m}$), hemorragias (tipo y número), disminución de la densidad capilar ($< 7/\text{campo}$) o áreas avasculares ($> 500 \mu\text{m}$), visibilidad del plexo venoso subpapilar, hiperemia y patrón, según Cutolo (normal, inespecífico o esclerodermiforme [precoz, activo, tardío]).

Tres reumatólogos de ambos hospitales, con amplia experiencia en la elaboración de CP (uno de ellos con más de 30 años y los otros 2 con 15 años de práctica en dicho campo), llevaron a cabo las CP y elaboraron el informe final con las mediciones, ignorando en todo el proceso la existencia o ausencia de FRCV en ellos. Las CP se realizaron en ambos hospitales a temperatura ambiente, tras reposo de 15 min, evitando fumar las 2 h previas y con las uñas sin esmaltar. Después de ello, se aplicaron unas gotas de aceite de cedro, del segundo al quinto dedo, de forma bilateral. Las CP se habían desarrollado en ambos hospitales de forma estandarizada, con el mismo modelo de videocapilaroscopia $\times 200$ (Dinolite®) y la misma calibración para las mediciones. Se obtuvieron al menos 6 imágenes por dedo, desde el centro, la derecha y la izquierda. Se excluyeron las imágenes de mala calidad; finalmente, se analizaron 2.380 de estas con el mismo *software* DinoXcope® versión 1.15.

Puesto que se trataba de enfermedades de baja prevalencia, y para facilitar su estudio estadístico, los pacientes se reagruparon en 3 grupos: un primer grupo compuesto por FRy primario, un segundo grupo con pacientes con conectivopatías y un tercer grupo con otras afecciones osteoarticulares. La descripción de los datos cualitativos se llevó a cabo con frecuencias absolutas y porcentajes, y los cuantitativos mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según distribución. La normalidad de las variables continuas se estudió mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para ver cómo se relacionaban los factores de interés (FRCV) con las variables respuesta (alteraciones capilaroscópicas), para las variables categóricas se utilizó el test de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher, en tanto que para las variables continuas se empleó el test paramétrico t-Student o el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Se aplicaron modelos de regresión logística multivariante ajustados por las variables significativas en el análisis anterior. Se emplearon los criterios AIC y BIC para obtener el modelo óptimo asociado a cada variable respuesta. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales, y como valores significativos, aquellos $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el programa estadístico SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, EE. UU.).

Resultados

Pacientes

Se revisaron en total 340 historias clínicas y 340 CP. Se evidenció un predominio femenino, con 286 mujeres y 54 varones, con una edad media de $52,36 \pm 16,9$ años; los pacientes se agruparon considerando todas las edades entre los 18 y los 85 años. Por otro lado, 303 pacientes (89%) eran de raza caucásica y nacionalidad española, seguidos de 23 participantes (7%) afroamericanos y 14 pacientes (4%) asiáticos. Todos ellos residían en la Comunidad de Madrid en España. La mayoría había sido derivada a las consultas por FRy; 270 pacientes (79,4%) lo presentaban, la mayoría de 3 fases, en 147 de ellos (54,4%), seguido de 123 pacientes (45,6%) con FRy de 2 fases, principalmente 119 pacientes (97%) con palidez y eritema, y en menor medida 4 pacientes (3%) con cianosis y eritema. La mayoría, 184 pacientes (68%), llevaba más de 5 años de evolución del FRy, siendo minoritarios los 13 FRy de menos de un año (5%). Por otro lado, 212 pacientes (62,3%) presentaban uno o más FRCV, siendo más frecuente la coexistencia de varios FRCV en un mismo paciente, por lo cual la distribución de dichos factores fue de: 110 OBE (32,7%), 108 DL (31,8%), 62 HTA (18,2%), 59 exfumadores

(17,4%), 49 TAB (14,4%), 20 DM (5,8%) y 8 ALC (2,4%). Con respecto al hábito tabáquico, 105 pacientes fumaban cigarrillos (30,9%), mientras que solo uno (0,3%) fumaba puros y 2 de ellos (0,6%) ambos.

El grupo 1 integraba al grupo control, con 155 FRy primario (55,6%) sin afección autoinmune asociada. El grupo 2 incluía a 123 pacientes (36,2%) con conectivopatías: 26 lupus eritematoso sistémico (LES) (7,7%), 18 síndrome de Sjögren (5,3%), 18 ES cutánea limitada (5,3%) y 16 difusa (4,7%), 11 enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (3,4%), 9 síndrome antisintetasa (2,6%), 8 preesclerodermia (2,4%), 7 enfermedad mixta del tejido conectivo (2,1%), 6 dermatomiositis (1,8%) y 4 SAF (1%). El grupo 3 estaba formado por 62 pacientes (18,2%) con otras afecciones osteoarticulares: 31 artritis seronegativas (9,1%), 12 artritis reumatoide (3,6%), 7 Still (2,1%), 4 perniosis (1,2%), 3 artritis psoriásica (0,9%), uno espondilitis anquilosante (0,3%), uno ALJ (0,3%), uno gota (0,3%), uno osteoporosis (0,3%) y, por último, uno artrosis (0,3%). Se recogieron las diferentes complicaciones: 14 abortos (4,1%) principalmente 11 de ellos en primer trimestre (3,2%), 6 fenómenos trombóticos (1,8%), de los cuales 4 trombosis venosas profundas (TVP) y 2 tromboembolismos pulmonares, 6 accidentes cerebrovasculares, 2 infartos de miocardio, una isquemia de miembros superiores (0,3%) e inferiores (0,3%). En cuanto a las complicaciones pulmonares, 23 pacientes presentaban EPID (6,8%) y 5 participantes (1,3%) HAP.

Con relación a la autoinmunidad, 131 pacientes (38,5%) tenían ANA positivos, con predominio del patrón moteado en 62 de ellos (18,2%), seguido de 28 centromérico, 15 homogéneo y 11 nucleolar (8,2, 4,4 y 3,2%, respectivamente); 45 ENA (13,2%), con predominio de 23 anti-RO y anti-LA, 6 Scl70 y 5 RNP (6,8, 1,8 y 1,5%, respectivamente); 28 anti-DNA (8,2%); 25 Ac anti-centrómero (7,4%); 17 Ac de miositis (4,9%) como Jo1 y ScPM100; 15 antifosfolípidos (4,4%), 14 FR (4,1%), 3 crioglobulinas (0,9%) y uno ANCA (0,3%). En cuanto a los fármacos, 79 pacientes (23,2%) habían tomado inmunomoduladores, principalmente 34 antipalúdicos (10%), 18 metotrexato (5,3%), 11 azatioprina (3,2%), 6 leflunomida (1,8%) y 2 micofenolato (0,9%). El 3,2%, 11 pacientes, tomaba terapia biológica (TB), principalmente 3 rituximab (0,9%), 3 tocilizumab (0,9%), 3 anti-TNF (0,9%) y uno abatacept (0,3%) (tabla 1).

Capilaroscopia

De los pacientes, 288 presentaban tortuosidades, 152 de estas con 3 cruces. Además, 209 pacientes tenían ramificaciones, 180 inespecíficas, 20 en ovido y 10 arboriformes; 136 pacientes presentaban dilataciones y 50 megacapilares. Por otro lado, 150 tenían capilares alargados y 141 hemorragias, principalmente en pila de moneda y en gota; Por último, 240 presentaron fondo hiperémico, 95 plexo venoso visible y 52 con pérdida de capilares. Los patrones más frecuentes fueron el patrón inespecífico, sin reunir criterios de patrón concreto en 192 pacientes (56,6%), 87 con patrón normal, seguido de 30 esclerodermiforme activo, 27 precoz y 7 tardío.

Capilaroscopia y factores de riesgo cardiovascular

El estudio muestra asociación estadísticamente significativa entre los FRCV y las principales alteraciones de la CP. Así, los *capilares alargados* se asociaron de forma significativa con el aumento de la Hb glicada, tanto en el estudio univariante como en el multivariante, destacando la DM en la aparición de capilares alargados. También se encontró asociación con otras variables analíticas: anti-DNA ($p < 0,001$), C3 y C4 ($p < 0,001$), así como con el tratamiento con corticoides (CE) ($p = 0,017$).

Las *tortuosidades* se asociaron de forma estadísticamente significativa con los FRCV, especialmente con HTA, DM, OBE y DL. Esta asociación se vio reforzada de forma significativa con el aumento de otros parámetros analíticos relacionados, como FC, Hb glicada, peso, IMC, TG, hipercolesterolemia y LDL. Los TG, la edad y el IMC fueron los factores más relevantes en el estudio multivariante, destacando el impacto de la edad, la OBE y la DL en dichas alteraciones morfológicas.

Tabla 1

Descriptivo general por grupos

Variables	Variables	Total de pacientes n = 340		Grupo 1 FRy primario n = 155		Grupo 2 Conectivopatías n = 1 23		Grupo 3 Otras afecciones osteoarticulares n = 62	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Sexo	Mujer	286	84,1	121	78,1	111	90,2	54	87,1
	Varón	54	15,9	34	21,9	12	9,8	8	12,9
Actividad	Microtraumatismo de repetición	32	9,4	14	9	12	9,8	6	9,7
Cambios coloración	Perniosis	8	2,4	0	0	0	0	8	2,4
	Sin FRy	62	18,2	5	8	27	43,5	35	56,5
	FRy 3 fases	147	43,3	67	45,6	70	47,6	10	6,8
	FRy 2 fases	123	36,1	80	65	30	24,4	13	10,6
FRCV ^a	Total de pacientes con FRCV	212	62,3	98	28,9	84	24,7	30	8,8
	HTA	62	18,2	15	9,7	39	31,7	8	12,9
	DM	20	5,8	6	3,9	11	8,9	3	4,8
	Fumador activo	49	14,4	30	19,4	12	9,8	7	11,3
	Exfumador	59	17,4	32	20,6	18	14,6	9	14,5
	DL	108	31,8	48	30,9	44	35,8	16	25,8
	ALC	8	2,4	5	3,2	2	1,6	1	1,6
	ACVA	6	1,8	2	1,2	3	2,4	1	1,6
	Cardiopatía isquémica	2	0,6	1	0,6	1	0,8	0	0
	Fenómenos trombóticos	6	1,8	3	1,9	2	1,6	1	1,6
Complica-ciones	Abortos	14	4,1	7	4,5	5	4,1	2	3,2
	Isquemia miembros	2	0,6	0	0	2	1,6	0	0
	EPID	23	6,8	0	0	20	16,2	3	4,8
	Hipertensión pulmonar	5	1,5	0	0	5	4,1	0	0
	CE actual	39	11,5	5	3,2	27	22	7	11,3
	CE previo	141	41,5	43	27,2	77	62,6	21	33,9
	AINE actual	10	2,9	2	1,3	5	4,1	3	4,8
	AINE previo	302	88,8	140	90,3	109	88,6	53	85,5
	Inmunomodulador actual	4	1,2	0	0	2	1,6	2	3,2
	Inmunomodulador previo	79	23,2	2	1,3	64	52	13	21
Fármacos	TB actual	1	0,3	0	0	5	4,1	1	1,6
	TB previa	10	2,9	0	0	0	0	5	8,1
	Anti-HTA	67	19,7	20	12,9	35	28,5	12	19,4
	Estatinas	53	15,3	19	12,3	21	17,1	12	19,4
	ADO	14	4,1	5	3,2	6	4,9	3	4,8
	Hipouricemiente	2	0,6	0	0	0	0	2	0,6
	Tortuosidades	288	84,7	130	83,9	122	99,2	36	58,1
	Ramificaciones	209	61,5	90	58,1	96	78	23	37,1
	Dilataciones	136	40	49	31,6	70	56,9	17	27,4
	Megacapilares	50	14,7	9	5,8	40	32,5	1	1,6
	Hemorragias	141	41,5	51	32,9	74	60,2	16	25,8
	Pérdida de capilares	52	15,3	7	4,5	43	35	2	3,2
	Plexo venoso	95	27,9	35	22,6	38	30,9	22	35,5

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; ADO: antidiabéticos orales; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ALC: alcohol; CE: corticoides; CP: capilaroscopia periungueal; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; FRy: fenómeno de Raynaud; HTA: hipertensión arterial; TB: terapia biológica.

^a Coexistencia en un mismo paciente de varios FRCV a la vez.

Las *ramificaciones* se asociaron asimismo con los FRCV, principalmente con HTA, TAB, OBE, DM y DL. Sobresale también la relación con la edad y la toma de anti-HTA. Además, se objetivó una relación significativa con el aumento de determinados parámetros analíticos, nuevamente, como el peso, el IMC, la TAS, la glucemia, la Hb glicada, la hipercolesterolemia, el LDL y los TG, junto con el descenso de HDL. En el estudio multivariante, las variables más relevantes resaltaron la mayor asociación con HTA, OBE y DL. También se encontró asociación con otras variables relacionadas con las enfermedades reumatológicas,

destacando algunos marcadores de inflamación (PCR, VSG, ferritina), junto con parámetros de autoinmunidad (ANA, ENA, C3 y C4) (tabla 2).

Las *dilataciones* se asociaron con los FRCV, especialmente con la HTA y TAB. Además, se observó una relación con la toma de anti-HTA y los incrementos de la TAS, TAD y Hb glicada. Estos hallazgos refuerzan la asociación previamente mencionada, subrayando también la relevancia de la DM en la aparición de las dilataciones. Además, se encontró asociación con otras variables analíticas de autoinmunidad como ANA, anti-DNA, C3, C4 y de inflamación, como la ferritina (fig. 1).

Tabla 2

Análisis de tortuosidades y ramificaciones

Variables	Tortuosidades			Ramificaciones		
	Análisis univariante ^a	Modelo multivariante		Análisis univariante ^a	Modelo multivariante	
		OR	IC 95%		OR	IC 95%
Grupos	< 0,001	-	-	< 0,001	-	-
FRCV	< 0,001	-	-	< 0,001	< 0,001	4063,04 (136,075-121318,006)
HTA	< 0,001	-	-	< 0,001	0,009	0,035 (0,003-0,437)
TAB	-	-	-	< 0,001	-	-
ANA	< 0,001	-	-	0,013	-	-
ENA	-	-	-	0,018	-	-
C3 y C4	< 0,001	-	-	< 0,001	-	-
CE	-	-	-	< 0,001	0,025	4,348 (1,203-15,710)
Anti-HTA	< 0,001	-	-	< 0,001	-	-
Hiperemia	< 0,001	< 0,001	307,273 (17,592-5367,109)	< 0,001	-	-
Edad CP	< 0,001	-	-	< 0,001	-	-
Edad FRy	0,008	0,052	0,801 (0,641-1,002)	< 0,001	0,08	1,049 (0,994-1,107)
Edad Dx	0,001	0,039	1,266 (1,012-1,585)	< 0,001	-	-
Peso	0,038	-	-	< 0,001	0,07	0,944 (0,886-1,005)
IMC	0,004	0,044	0,824 (0,683-0,995)	< 0,001	-	-
TAS	-	-	-	< 0,001	-	-
FC	0,013	-	-	0,032	-	-
Hb glicada	< 0,001	-	-	< 0,001	-	-
Glucosa	-	-	-	0,03	-	-
Ferritina	0,009	-	-	< 0,001	0,099	1,009 (0,998-1,019)
VSG	0,013	-	-	< 0,001	-	-
PCR	-	-	-	< 0,001	0,064	1,512 (0,977-2,341)
Ác. úrico	0,011	-	-	0,004	-	-
Col	-	-	-	0,002	0,001	0,911 (0,860-0,965)
LDL	0,006	-	-	< 0,001	0,010	1,086 (1,020-1,157)
TG	0,001	-	-	0,001	-	-
HDL	-	-	-	0,011	-	-

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; ADO: antidiabéticos orales; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ALC: alcohol; antiHTA: antihipertensivos; CE: corticoides; Col: colesterol; CP: capilaroscopia periungueal; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; Dx: diagnóstico; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; FC: frecuencia cardíaca; FRy: fenómeno de Raynaud; Hb glicada: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; OR: odds ratio; TAB: hábito tabáquico; TAS: tensión arterial sistólica; TB: terapia biológica; TG: triglicéridos; VSG: velocidad sedimentación globular; - variables no significativas en el modelo multivariante final.

^a Análisis con Chi-cuadrado para las variables categóricas y con la t de Student o test de Mann-Whitney para las continuas.

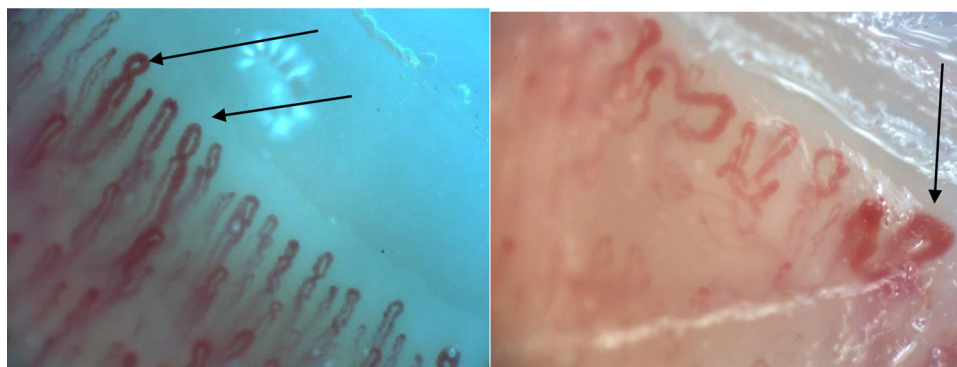


Figura 1. Capilaroscopia periungueal de mujer de 73 años, fumadora e hipertensa con FRy, que presenta dilataciones, tortuosidades (primera figura, con 2 flechas) y megacapilares (segunda figura, flecha).

Los *megacapilares* se asociaron principalmente con el TAB. Se apreció cierta asociación con los FRCV, de forma global, sin alcanzar significación estadística. También se objetivó asociación con otras variables analíticas de autoinmunidad como ANA y anti-DNA, y con la toma de CE, especialmente en el análisis multivariante, lo que enfatiza la importancia de las enfermedades reumatológicas en la aparición de dichos hallazgos (tabla 3).

Las *hemorragias* se asociaron con los FRCV, principalmente HTA, TAB y OBE, siendo esta última la más relevante en el análisis multivariante a

través del peso. Se apreciaron diferencias con la Hb glicada, sin alcanzar los estándares de significación. Asimismo, se encontró asociación con otras variables analíticas de inflamación y autoinmunidad, nuevamente, como la ferritina, la hipocomplementemia, los ANA, los anti-DNA, así como la toma de CE; por tanto, las hemorragias se vinculan a su vez con las enfermedades reumatológicas (fig. 2).

La *pérdida de densidad capilar* se asoció especialmente con la edad y la HTA. Se encontró relación significativa con otros parámetros como el IMC y el HDL, así como con los TG, aunque de forma no significativa,

Tabla 3

Análisis de dilataciones y megacapilares

Variables	DILATACIONES				MEGACAPILARES			
	Análisis univariante ^a	Modelo multivariante			Análisis univariante ^a	Modelo multivariante		
	p-valor		OR	IC 95%	p-valor		OR	IC 95%
Grupos	< 0,001	-	-	-	< 0,001	-	-	-
FRCV	< 0,001	-	-	-	0,066	-	-	-
HTA	0,019	-	-	-	-	-	-	-
TAB	0,004	-	-	-	0,034	-	-	-
ANA	0,003	-	-	-	< 0,001	-	-	-
Anti-DNA	0,013	-	-	-	< 0,001	< 0,001	6,805	(2,828-16,380)
C3 y C4	0,037	-	-	-	-	-	-	-
CE	< 0,001	-	-	-	0,001	-	-	-
Anti-HTA	0,045	-	-	-	-	-	-	-
Hiperemia	< 0,001	< 0,001	22,134	(7,762-63,117)	< 0,001	0,008	5,146	(1,521-17,412)
TAS	0,012	-	-	-	-	-	-	-
TAD	0,048	-	-	-	-	-	-	-
Hb Glicada	0,009	-	-	-	-	-	-	-
Ferritina	0,001	-	-	-	-	-	-	-

ANA: anticuerpos antinucleares; anti-HTA: antihipertensivos; CE: corticoides; C3 y C4: complemento C3 y C4; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; FRy: fenómeno de Raynaud; Hb glicada: Hemoglobina glicada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; LDL: lipoproteína de baja densidad; TAB: hábito tabáquico; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; -: variables no significativas en el modelo multivariante final.

^a Análisis con Chi-cuadrado para las variables categóricas y con la t de Student o test de Mann-Whitney para las continuas.

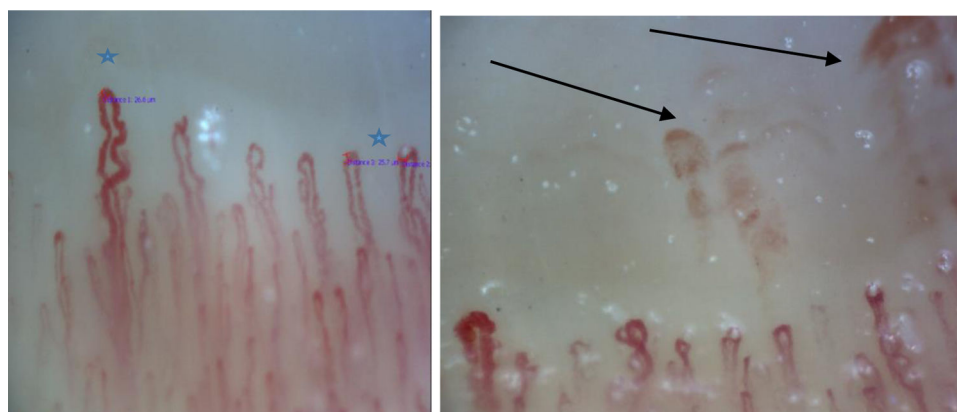


Figura 2. Paciente con abuso de ALC con dilataciones (*) y hemorragias (véase flechas) en la CP.

destacando además la importancia de la DL y la OBE en la aparición de avascularidad. También se encontró asociación con variables analíticas de actividad y autoinmunidad como la VSG, los ANA, los anti-DNA, los ENA, hipocomplementemia, así como con la toma de CE; esta pérdida se relaciona, nuevamente, con la existencia de enfermedades reumatológicas (tabla 4).

El *plexo venoso* se asoció principalmente con OBE y DM, a través de su relación con el peso ($p = 0,028$), el IMC ($p = 0,026$) y la glucosa ($p = 0,042$). En el estudio multivariante, las variables más relevantes fueron el sexo y el peso, destacando la influencia de la OBE.

Discusión

El presente trabajo ha mostrado la asociación entre la presencia de ciertas alteraciones capilaroscópicas y determinados FRCV. La literatura publicada sobre este tema la constituyen publicaciones que por lo general se centran en un único FRCV y en series de pocos pacientes, en su mayoría [8–17], siendo nuestro estudio novedoso por presentar un número mucho mayor de pacientes y estudiar de forma conjunta todos los FRCV. Según los resultados obtenidos en este estudio, el tener FRCV podría explicar por qué muchos pacientes con FRy sin asociación con conectivopatías presentan frecuentemente alteraciones en la CP. Resalta

especialmente el caso de las ramificaciones, donde el riesgo asociado a los FRCV es muy elevado (coeficiente 8,31), siendo la OR y el intervalo de confianza también muy elevados.

El FRCV más destacable en nuestro estudio es la HTA, que se asocia con tortuosidades, ramificaciones, dilataciones, hemorragias y pérdida de capilares, pudiendo así producir cualquier tipo de alteración en la CP. Esto concuerda con lo publicado hasta el momento [11]. El mal control mantenido en el tiempo de la frecuencia cardíaca (FC), TAS y TAD también se ha visto asociado en el estudio con tortuosidades, ramificaciones y dilataciones.

Es ampliamente conocido que la HTA puede producir daño en vasos de pequeño, mediano y gran calibre [19]. Por tanto, no es de extrañar que produzca alteraciones en pequeños capilares del lecho ungueal. Por otro lado, en nuestro estudio los pacientes que tomaban anti-HTA, presentan también asociación con tortuosidades, ramificaciones y dilataciones. Sin embargo, la mayoría llevaba poco tiempo de tratamiento anti-HTA, lo que impidió valorar si el uso continuado de estos anti-HTA podría mejorar dichas alteraciones en la CP.

Se encontró también asociación entre el TAB y determinadas alteraciones en la CP, especialmente ramificaciones, dilataciones, megacapilares y hemorragias. Es sabido que el TAB produce vasoconstricción, fragilidad vascular e induce estados de hipercoagulación, lo que facilita

Tabla 4

Análisis de hemorragias y pérdida de capilares

Variables	Hemorragias				Pérdida de capilares			
	Análisis univariante ^a		Modelo multivariante		Análisis univariante ^a		Modelo multivariante	
	p-valor		OR	IC 95%	p-valor		OR	IC 95%
Grupos	< 0,001	-	-	-	< 0,001	-	-	-
FRCV	< 0,001	-	-	-	-	-	-	-
HTA	0,008	-	-	-	0,006	-	-	-
TAB	0,002	-	-	-	-	-	-	-
ANA	0,04	0,045	0,543	(0,299-0,987)	< 0,001	-	2,506	(1,246-5,040)
Anti-DNA	< 0,001	0,001	7,035	(2,136-7,035)	0,006	-	2,363	(0,884-6,313)
ENA	-	-	-	-	0,007	-	-	-
C3 y C4	0,002	-	-	-	0,022	-	-	-
CE	< 0,001	-	-	-	0,002	-	-	-
Anti-HTA	0,002	-	-	-	< 0,001	-	2,656	(1,307-5,397)
Hiperemia	< 0,001	0,001	20,764	(7,588-56,82)	0,002	-	-	-
EPID	0,005	0,034	3,814	(1,105-13,17)	< 0,001	-	-	-
EDAD CP	-	-	-	-	0,027	-	-	-
Peso	0,001	0,045	1,029	(1,002-1,056)	-	-	-	-
IMC	< 0,001	-	-	-	0,025	-	-	-
Hb Glicada	0,072	-	-	-	-	-	-	-
Ferritina	0,002	-	-	-	-	-	-	-
Aldolasa	0,006	-	-	-	-	-	-	-
VSG	-	-	-	-	0,023	-	-	-
HDL	-	-	-	-	< 0,001	-	0,971	(0,949-0,993)

ANA: anticuerpos antinucleares; antiHTA: antihipertensivos; CE: corticoides; C3 y C4: complemento C3 y C4; CP: capilaroscopia; ENA: anticuerpos nucleares extraíbles; EPID: enfermedad pulmonar intersticial; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; Hb glicada: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TAB: hábito tabáquico; VSG: velocidad sedimentación globular; -: variables no significativas en el modelo multivariante final.

^a Análisis con Chi-cuadrado, para las variables categóricas y con la t de Student o el test de Mann-Whitney para las continuas.

la aparición de complicaciones como infartos y trombos [20], existentes en el estudio. Con el tiempo, igual que sucede en el FRy [21], se daría un mal funcionamiento global, con aparición de vasodilatación final. Del mismo modo actuaría en capilares del lecho ungueal, explicando la aparición de ramificaciones, dilataciones y fragilidad, con tendencia a producir hemorragias.

Pese a la escasísima literatura en TAB [12–15], el estudio concuerda con lo publicado hasta el momento respecto a las hemorragias y pone de manifiesto otras alteraciones no tan conocidas hasta ahora, destacando su asociación como único FRCV con los megacapilares. Por otro lado, aunque se objetivaron alteraciones en exfumadores, en algunos de ellos aparecían en menor cantidad. Sabiendo que la afectación vascular mejora al dejar de fumar [22], se necesitarían más estudios para valorar la recuperación capilar en CP tras el cese del hábito tabáquico.

En el estudio, el aumento de peso se ha visto asociado con las hemorragias, y el aumento de IMC con la pérdida de densidad capilar. Ambas variables se asocian además con tortuosidades, ramificaciones, hemorragias y visibilidad del plexo venoso en nuestro estudio. La alteración en la densidad de los capilares en obesos ya había sido descrita en algunas publicaciones [16,17]; en este estudio se identificaron otras alteraciones no conocidas, como las hemorragias, la visibilidad del plexo y la pérdida de capilares. Se necesitarían más estudios para confirmar esta asociación entre la OBE y la pérdida de densidad capilar, pero estudios previos en la literatura podrían explicarla, debido a la disregulación de la función del tejido adiposo, así como endocrina y paracrina, que junto con la inflamación crónica desencadenaría un daño en la homeostasis vascular y, por tanto, una disfunción endotelial final [23].

La alteración del perfil lipídico también ha presentado asociaciones en la CP como: hipercolesterolemia y aumento de LDL con tortuosidades y ramificaciones, el descenso de HDL con ramificaciones y pérdida de capilares, y el aumento de TG con dilataciones. Estas alteraciones lipídicas, muy presentes en la población general, y apenas descritas en

relación con la CP, deberían, por tanto, tenerse en cuenta a la hora de realizar una CP.

Pese a tener pocos pacientes diabéticos, se han visto asociaciones del aumento de la Hb glicada con capilares alargados, tortuosidades, ramificaciones y dilataciones, así como el aumento de la glucosa con aparición de ramificaciones, en consonancia con lo publicado sobre DM hasta el momento [8–10], aunque nunca estudiado con estos parámetros analíticos.

Con respecto a los pacientes ALC, predominan las hemorragias en la CP, dato desconocido hasta el momento, que podría estar en relación con el efecto vasodilatador del ALC, que predispone a una mayor fragilidad capilar y su consiguiente rotura. Los exbebedores tienen además mayor visibilidad del plexo ($p = 0,02$), que se relaciona con la delgadez de la piel y podría asociarse con la vasodilatación venosa ya mencionada en el ALC [24]. La visibilidad de plexo, pese a estar más descrita en los pacientes con LES, puede encontrarse actualmente en población tanto sana como enferma, sin tener claro su significado. Este estudio reflejaría una relación hasta ahora desconocida con los FRCV. Por último, la hiperemia se asocia con casi todos los FRCV en nuestro estudio, pudiendo ser esta una alteración común inicial.

Sorprende que pese a tener pacientes con FRCV y alteraciones microangiopáticas, existan pocas complicaciones trombóticas y cardiovasculares, especialmente en los pacientes con SAF, si bien es cierto que, entre ellos, 40% eran TAB de poco tiempo de evolución y no había ningún DM, por lo que podríamos estar ante estadios precoces de alteración de la microvascularización [25].

Por último, este estudio establece también asociación con otras variables como la toma de corticoides y algunos parámetros de autoinmunidad como los ANA, ENA o anti-DNA. Es bien conocido que los pacientes con enfermedades reumatológicas presentan mayores alteraciones en la CP, y estos anticuerpos se encuentran frecuentemente presentes en ellas. Además, algunos anticuerpos se han relacionado con la formación de complejos inmunes y la activación de la respuesta

inflamatoria, lo que afecta la microcirculación y a su vez podría influir en las alteraciones observadas en la CP de estos pacientes. En concreto, los capilares alargados se han relacionado con enfermedades tipo LES [26], y esto concuerda con la asociación en nuestro estudio entre dichos capilares alargados y el complemento y anti-DNA. Estos anticuerpos pueden inducir un daño microvascular y una disfunción endotelial, lo cual explicaría la observación de alteraciones CP en estos pacientes. Por último, respecto a los CE, pese a intentar limitar su uso en ES, en otras enfermedades reumatológicas no esclerodermiformes, como el lupus o la artritis reumatoide, los corticoides se emplean con frecuencia en fases agudas de la enfermedad. Se sabe que el uso prolongado de corticoides puede inducir una serie de alteraciones en el sistema cardiovascular, incluida la disfunción endotelial y el aumento de la presión capilar, lo que podría explicar la asociación observada entre la toma de CE y las alteraciones en la CP.

En cuanto a las limitaciones, el estudio cuenta con un buen número de pacientes, especialmente TAB, OBE, DL e HTA, pero existe un menor número de DM y ALC. Esto favorecería que los FRCV más presentes tengan más asociación en este estudio. Además, pese a tener un tercio de OBE, estos se encontraban en menor medida en el grupo control, lo cual dificultaba su análisis. Otra limitación del estudio, al ser retrospectivo, sería la pérdida de algunos datos, que complicaría la comparación entre los diferentes grupos y la obtención de resultados más sólidos. Sin embargo, pese a estas limitaciones, encontramos asociaciones estadísticamente significativas.

En conclusión, nuestro trabajo en población predominantemente española de raza caucásica muestra una asociación entre la presencia de alteraciones en la CP y los FRCV, especialmente con HTA, TAB, OBE, y las alteraciones del perfil lipídico. Dado que la CP es una técnica muy empleada en reumatología, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados y ver su aplicabilidad en la práctica clínica.

Autoría

Eva Álvarez Andrés: redacción/revisión y edición, borrador original, visualización, validación, *software*, recursos, administración de proyectos, metodología, investigación, obtención de fondos, obtención de datos y conceptualización.

Eugenio de Miguel y Paloma García de la Peña: redacción/revisión y edición, supervisión, metodología y conceptualización.

Laura Nuño: metodología, investigación, obtención de datos, conceptualización, visualización, validación y edición.

Itsaso Losantos: análisis estadístico.

Alejandro Balsa, Paloma Turiel, Nuria Garvin, Manuel Beladiéz, Camila Tapia, Cristina Zamora, Ana Belén Rodríguez, Clara Sangüesa, Patricia López, Rocío Mustienes y Ana Cruz: conceptualización.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Consideraciones éticas

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de ambos hospitales (Severo Ochoa 2021 y La Paz 2022) (ID: A1154).

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Financiación

Los autores declaran no haber percibido ningún tipo de financiación para la elaboración de este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Daniele Gemma por su apoyo incondicional.

Bibliografía

- [1] García-Patos Briones V, Fonollosa Plá V. Utilidad de la capilaroscopia del lecho ungueal. *Jano* 2002;60:64–8.
- [2] Garra V, Danese N, Rebella M, Cairoli E. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Medi Urug* 2012;28:89–99 [consultado 31 Jul 2012]. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/index.php/rmu/article/view/347>.
- [3] Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Cravotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:719–26. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh156>.
- [4] Rossi D, Sciascia S, Roccatello. Nailfold capillaroscopy patterns. *D Isr Med Assoc J* 2019;21:497–8.
- [5] Roldán LM, Velázquez franco CJ, Mesa Navas MA. Capilaroscopia en esclerosis sistémica: una revisión narrativa de la literatura. *Rev Colom Reumatol* 2016;23:250–8.
- [6] Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2006;45:43–6. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel310>.
- [7] 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;19:102458. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>.
- [8] Pazos-Moura CC, Moura EG, Bouskela E, Torres-Filho IP, Breitenbach MM. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: Morphological abnormalities and relationship with microangiopathy. *Braz J Med Biol Res* 1987;20:777–80.
- [9] Bakirci S, Celik E, Acikgoz SB, Erturk Z, Gurkan Tocoglu A, Imga N, et al. The evaluation of nailfold videocapillaroscopy findings in patients with type 2 diabetes with and without diabetic retinopathy. *North Clin Istanbul* 2019;6:146–50. <http://dx.doi.org/10.14744/nci.2018.02222>.
- [10] Maldonado G, Guerrero R, Paredes C, Ríos C. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus. *Microvasc Res* 2017;112:41–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2017.03.001>.
- [11] Mishra A, Grover C, Singal A, Narang S, Krishna G, Das GK. Nailfold capillary changes in newly diagnosed hypertensive patients: An observational analytical study. *Microvasc Res* 2021;136:1041731. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104173>.
- [12] Yuksel EP, Yuksel S, Soyulu K, Aydin F. Microvascular abnormalities in asymptomatic chronic smokers: A videocapillaroscopic study. *Microvasc Res* 2019;124:51–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2019.03.004>.
- [13] Kwang-Min K, Duck-Joo L, Nam-eok J. Reduction of nailfold capillary blood velocity in cigarette smokers. *Korean J FAM Med* 2012;33:398–405. <http://dx.doi.org/10.4082/kjfm.2012.33.6.398>.
- [14] Scardina GA, Messina M, Melilli D, Cumbo E, Carini F, Tomasello G, et al. Permanence of modifications in oral microcirculation in ex-Smokers. *Med Sci Monit* 2019;25:866–71. <http://dx.doi.org/10.12659/msm.912279>.
- [15] Scardina GA, Messina P. Morphologic changes in the microcirculation induced by chronic smoking habit: A videocapillaroscopic study on the human gingival mucosa. *Am J Dent* 2005;18:301–4. <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2002.121461>.
- [16] Maranhao PA, de Souza Md, Kraemer-Aguiar LG. Dynamic nailfold videocapillaroscopy for early detection of microvascular dysfunction in obesity. *Microvasc Res* 2016;106:31–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2016.03.004>.
- [17] Francischetti EA, Tibirica E, da Silva EG, Rodrigues E, Celoria BM, de Abreu VG. Skin capillary density and microvascular reactivity in obese subjects with and without metabolic syndrome. *Microvasc Res* 2011;81:325–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2011.01.002>.
- [18] Nakajima T, Nakano S, Kikuchi A, Matsunaga YT. Nailfold capillary patterns correlate with age, gender, lifestyle habits, and fingertip temperature. *PloS One* 2022;17:e0269661. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0269661>.
- [19] Porsche R. Hypertension: diagnosis, acute antihypertension therapy, and long-term management. *AACN Clin Issues* 1995;6:515–25. <http://dx.doi.org/10.1097/00044067-199511000-00003>.
- [20] Leone A, Landini L. Vascular pathology from smoking: Look at the microcirculation. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:524–30. <http://dx.doi.org/10.2174/1570161111311040016>.
- [21] Flavahan NA. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud Phenomenon. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:146–58. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.195>.
- [22] Higashi Y. Smoking cessation and vascular endothelial function. *Hypertens Res* 2023;46:2670–8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-023-01455-z>.

- [23] Iantorno M, Campia U, di Daniele N, Nistico S, Forleo GB, Cardillo C, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014;28:169.
- [24] Martín AV. Pharmacology and toxicology of ethyl alcohol or ethanol. *An Real Acad Med Cir Vallad* 2014;241–8, <http://dx.doi.org/10.24197/aramcv.56.2020>.
- [25] Wisłowska M. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Wiad Lek* 2015;68:271–3.
- [26] Leroux MB, Lashak C, Bosch P. Hallazgos capilaroscópicos patológicos previos al desarrollo de lupus eritematoso sistémico. *Rev Argent Dermatol* 2016;97 [consultado 31 Jul 2016]. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S1851-300X2016000300001.