

# Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones

X. Juanola, E. Sirvent y D. Reina

*Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.*

La capilaroscopia es una técnica sencilla, inocua y barata que debería incluirse en el protocolo de estudio de cualquier paciente que explica una clínica compatible con un fenómeno de Raynaud. Es de utilidad también en pacientes con esclerodermia sistémica progresiva para conocer su probable evolución y en pacientes con otras enfermedades sistémicas como la dermatomiositis, el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide. Se puede considerar como una valiosa técnica para detectar de forma precoz la afectación de la microcirculación en la esclerodermia sistémica progresiva y para distinguir entre los pacientes con fenómeno de Raynaud primario y aquellos en los que este trastorno constituye la manifestación inicial de otras enfermedades autoinmunes. La capilaroscopia debería formar parte de las exploraciones complementarias específicas de la reumatología que permitan una mayor diferenciación con otras especialidades.

*Palabras clave:* Capilaroscopia. Unidades de reumatología. Fenómeno de Raynaud.

## **Capillaroscopy in rheumatology units. Uses and applications**

Capillaroscopy is a simple, innocuous and inexpensive technique that should be included in the study protocol of all patients with symptoms compatible with Raynaud's phenomenon. The procedure is also useful in predicting outcome in

patients with progressive systemic scleroderma and in those with other systemic diseases such as dermatomyositis, systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis.

The technique is useful in the early detection of microcirculatory involvement in progressive systemic scleroderma and in distinguishing between patients with primary Raynaud's phenomenon and those in which this disorder constitutes the initial manifestation of other autoimmune diseases. Capillaroscopy should be included in complementary investigations specific to rheumatology, which would allow greater differentiation from other specialties.

*Key words:* Capillaroscopy. Rheumatology units. Raynaud's phenomenon.

## **Introducción**

La capilaroscopia es una técnica no invasiva, utilizada preferentemente en pacientes con fenómeno de Raynaud, que mediante un sistema óptico de aumentos y una fuente de luz ayuda a la visualización de los capilares del lecho ungueal.

La observación de estos capilares permite conocer su morfología, tamaño, distribución y número. Basándonos en estos datos, podremos clasificar los hallazgos en patrones capilaroscópicos y establecer un resultado que nos será de utilidad para el diagnóstico, el pronóstico o la extensión de algunas enfermedades.

## **Historia**

Desde que en 1862 Maurice Raynaud<sup>1</sup> presentara su tesis sobre el daño isquémico local en las manos, los pies, la nariz y la lengua, se han desarrollado diferentes métodos para el estudio de la microcirculación y actualmente el más utilizado es la capilaroscopia<sup>2</sup>. En 1911<sup>3</sup> se establecieron las bases técnicas para la visualización de los capilares del lecho

Correspondencia: Dr. X. Juanola.  
Servicio de Reumatología.  
Hospital Universitari de Bellvitge.  
Avda. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat.  
Barcelona. España.  
Correo electrónico: xjuanola@comb.es

Manuscrito recibido el 23-8-2004 y aceptado el 23-9-2004.

ungueal mediante la utilización de aceite de inmersión, y poco después se estandarizó la técnica y se pudieron obtener fotografías<sup>4</sup>. La clasificación de Maricq et al en 1973<sup>5</sup> se ha utilizado en la mayoría de los estudios con pocos cambios, hasta que recientemente Cutolo et al<sup>6</sup> han reclasificado los patrones capilaroscópicos para una mejor valoración con relación a las diferentes variables observadas.

### Técnica

La capilaroscopia se realiza preferentemente en el borde ungueal del lecho capilar mediante un estereomicroscopio de baja potencia. Esto permite un campo más amplio de observación y una mejor percepción de la profundidad, conservando una correcta magnificación de la imagen.

Es imprescindible contar con una luz adecuada. Suelen utilizarse fuentes de luz fría y es conveniente que se disponga de diversas intensidades para adaptar cada exploración y cada aumento a las necesidades de la zona a estudiar. Se evitará con ello, imágenes en las que la luz sea escasa y otras en las que la luz sea excesiva. La fuente de luz se dirige hacia la superficie de la piel con un ángulo de unos 45°, aunque éste debe ser modificado frecuentemente con el fin de evitar reflejos en la piel que dificultan la observación<sup>7,8</sup>.

El examen puede realizarse en los bordes ungueales de todos los dedos de ambas manos, aunque generalmente se excluye la observación del primer dedo. La mejor información la obtenemos del cuarto y quinto dedos debido a la mayor transparencia de la piel. Previamente, se aplica aceite de cedro de inmersión sobre el borde ungueal para impedir que se refleje la luz.

A pesar de la meticulosidad y de la paciencia que requiere la técnica, en ocasiones es casi imposible la visualización correcta del lecho ungueal capilar. Ello suele estar motivado por un aumento en el grosor de la piel o a la presencia de microtraumatismos repetidos en la zona estudiada<sup>9</sup>.

En los últimos años la videocapilaroscopia con sonda óptica (VIDEOCAP®) ha aparecido como una alternativa a la utilización del estereomicroscopio. Consiste en una sonda con fibra óptica conectada a una unidad central con terminal de vídeo que contiene una fuente luminosa de luz alógena fría. Dicha unidad permite una salida a una pantalla de color y a un ordenador, con la posibilidad de digitalizar la capilaroscopia y guardar la información. Posee una excelente calidad de imagen y permite la realización del estudio de la microcirculación en toda la superficie cutánea.

### Utilidad clínica

La capilaroscopia se considera la técnica más valiosa para el estudio rutinario del paciente con fenó-

meno de Raynaud y para la valoración y progresión de la microangiopatía en pacientes con esclerodermia<sup>6</sup>.

El fenómeno de Raynaud es un trastorno frecuente en la población general que suele manifestarse predominantemente en adultos jóvenes de sexo femenino. Su prevalencia oscila según las series entre un 4 y un 20%<sup>10</sup>, con variaciones geográficas de prevalencia según las características climáticas. En España, la prevalencia se ha establecido en el 3,2% en varones y 4,7% en mujeres<sup>11</sup>.

El diagnóstico del fenómeno de Raynaud es fundamentalmente clínico. El episodio agudo típico está constituido por una primera fase de palidez de los dedos en respuesta al frío o a estímulos emocionales, seguida de una segunda fase de cianosis. Después de un período variable, que puede oscilar desde unos minutos a algunas horas, aparece una tercera fase de rubor. Finalmente, el dedo suele recuperar su coloración normal.

En general se afectan los dedos de las manos o de los pies, aunque no es excepcional que pueda afectarse el pabellón auricular, la nariz o incluso la lengua<sup>1,10</sup>.

El fenómeno de Raynaud es idiopático en el 50-60% de los casos, pero en casi la mitad de los pacientes constituye una manifestación de otra enfermedad. En la esclerodermia es el primer síntoma en el 30-50% de los casos y durante su curso se observa en más del 85%, llegando al 100% en los casos graves<sup>12</sup>. Este porcentaje también es alto en la enfermedad mixta del tejido conectivo (85%)<sup>13</sup>, en el lupus eritematoso sistémico (25%)<sup>14</sup>, en la dermatomiositis (26%)<sup>15</sup>, en el síndrome de Sjögren (25-35%)<sup>16,17</sup> o en la artritis reumatoide (17%)<sup>18</sup>. En la crioglobulinemia mixta y en otras formas de vasculitis tampoco es rara la existencia de este trastorno.

En el diagnóstico diferencial del fenómeno de Raynaud deben descartarse otras causas como la arteriosclerosis, las enfermedades profesionales (trabajadores con martillo neumático)<sup>19</sup>, los síndromes de compresión nerviosa (costilla cervical)<sup>20</sup>, medicamentos o tóxicos (cloruro de vinilo, plomo, arsénico, citostáticos, contraceptivos orales, bloqueadores beta)<sup>21-24</sup>, síndromes paraneoplásicos<sup>25</sup>, hipotiroidismo<sup>26</sup> e hipertensión pulmonar primaria<sup>27</sup>.

Las características del fenómeno de Raynaud suelen permitir la diferenciación entre el primario y el secundario. El primario es mucho más frecuente en mujeres, aparece en personas jóvenes, la frecuencia de episodios es elevada con tendencia a manifestaciones simétricas y no suele acompañarse de lesiones isquémicas. Por el contrario, en el secundario las diferencias de sexo no son tan acusadas, aparecen en edades más avanzadas, el número de episodios es menor, suelen tener tendencia a ser asimétricas y es frecuente la aparición de lesiones

**TABLA 1. Diferencias entre fenómeno de Raynaud primario y secundario**<sup>31,32</sup>

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

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

isquémicas digitales (tabla 1). La edad media de inicio del fenómeno de Raynaud primario son los 14 años, y sólo en el 27% de los casos aparece después de los 40 años<sup>28</sup>. Una cuarta parte de los pacientes refiere antecedentes familiares de este trastorno<sup>29</sup>.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que un alto porcentaje de pacientes con fenómeno de Raynaud y patrón capilaroscópico de esclerodermia desarrollará una esclerosis sistémica al cabo de meses o años<sup>30-33</sup>, mientras que de los pacientes con fenómeno de Raynaud sin alteraciones capilaroscópicas, sólo un 12,6% evolucionará posteriormente a una esclerodermia<sup>34</sup>.

En ningún caso podremos establecer el diagnóstico de esclerodermia sistémica progresiva ni de ninguna otra enfermedad sobre la base de un fenómeno de Raynaud junto con un patrón determinado de esclerodermia, por muy evidente que se nos muestre.

Por otra parte, la presencia de un fenómeno de Raynaud con un patrón de normalidad en la capilaroscopia no excluye de forma definitiva el diagnóstico de esclerodermia sistémica progresiva, y en caso de existir dudas al respecto, deben completarse todos los estudios necesarios y realizar el seguimiento oportuno.

### Valoración de alteraciones en la capilaroscopia

Mediante la capilaroscopia y en relación con las diferentes variables observadas, se podrá establecer la presencia de una serie de patrones según los criterios establecidos por Maricq et al<sup>5</sup> y recientemente modificados por Cutolo et al<sup>2</sup>. La observación de las alteraciones capilaroscópicas debe incluir la morfología y distribución de los capilares, los ple-

xos venosos subpapilares, la presencia de hemorragias subungueales y la densidad capilar.

### Morfología de los capilares

En la zona periungueal, los capilares se disponen paralelamente a la superficie cutánea, lo que permite su visualización. El capilar normal está constituido por la presencia de una rama aferente arterial más delgada y una rama eferente venosa más gruesa, con una anchura inferior a 25  $\mu$ , dispuestas en forma de horquilla o en forma de U<sup>35</sup>.

El engrosamiento de los capilares representa uno de los signos más precoces del fenómeno de Raynaud secundario y se ha sugerido que representa una respuesta local de autorregulación a la hipoxia<sup>36</sup>. Es constante su presencia en pacientes con esclerodermia, y muy frecuente en la dermatomiositis y en la enfermedad mixta del tejido conectivo<sup>37</sup>.

En la clasificación de Mariq et al<sup>5</sup>, la dilatación se valora como: grado 1, sin dilataciones; grado 2, dilatación moderada (hasta 4-10 veces lo normal), y grado 3, dilatación extensa o megacapilares (tamaño superior a 10 veces lo normal).

La presencia de tortuosidades leves no implica la existencia de un fenómeno de Raynaud secundario, pero una marcada modificación en la morfología normal del capilar es también un signo precoz de evolución hacia esclerodermia. La aparición de capilares arborescentes o en forma de candelabro indica un aumento de la angiogénesis, suelen acompañarse de irregularidad y de un aumento del tamaño de los capilares y constituyen hallazgos sugestivos de fenómeno de Raynaud secundario, y más específicamente dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo<sup>38</sup>.

### Plexos venosos subpapilares

El plexo subpapilar se localiza en la porción papilar de la dermis, paralelamente a la epidermis, de la cual ascienden las asas capilares. Se valora según la facilidad de su visualización del 0 al 4, el grado 0 corresponde a la no visualización del plexo y el grado 4 a la visualización óptima.

### Presencia de hemorragias subungueales

El hallazgo de microhemorragias en un solo dedo indica un origen traumático. Si las hemorragias aparecen en diferentes dedos y de forma difusa, tienen una mayor significación y están asociadas a daño vascular precoz<sup>2</sup>. En la valoración de las hemorragias capilares se distingue: grado 1, presencia de escasas hemorragias puntiformes (< 2 hemorragias por dedo); grado 2, presencia de mayor número de hemorragias puntiformes (> 2 hemorragias por dedo), y grado 3, áreas hemorrágicas extensas y confluentes.

### Densidad capilar

La densidad normal o número de capilares oscila entre 10-17/mm en adultos y disminuye en niños (de 5 a 9/mm). La pérdida del número de capilares (< 30 en 5 mm) se considera muy específica del fenómeno de Raynaud secundario y puede llegar a ser muy extensa en algunos casos de esclerodermia, lo que suele indicar una forma clínica más grave y con un peor pronóstico<sup>39</sup>.

Se distinguen 4 grados para la valoración de las zonas avasculares: grado 0, sin áreas avasculares; grado 1, leve, con una o 2 áreas avasculares; grado 2, moderado, con más de 2 áreas avasculares, y grado 3, severo, con grandes áreas avasculares confluentes<sup>25</sup>.

### Patrones en la capilaroscopia

Según el número de capilares, sus características morfológicas y el tamaño de éstos, se han definido patrones capilaroscópicos que ayudan a la clasificación y proporcionan datos sobre el pronóstico y la evolución del enfermo.

#### Patrón de normalidad

Los capilares se disponen en forma de U o de horquilla de pelo, tienen un diámetro regular que es aproximadamente de 25  $\mu$ , el número o densidad de capilares es normal y no hay alteraciones morfológicas ni zonas avasculares<sup>35</sup>. En pacientes con fenómeno de Raynaud primario es frecuente, sin embargo, el hallazgo de cambios heterogéneos moderados en la morfología de los capilares que no tienen valor significativo<sup>2</sup>.

#### Patrón de esclerodermia

En la esclerodermia, las alteraciones de los capilares se caracterizan por un aumento en las alteraciones morfológicas o estructurales, un aumento del tamaño y una progresiva disminución de su densidad. La presencia de estos datos se ha denominado *patrón de esclerodermia*. Es el patrón más definido y más del 80% de los pacientes con esta enfermedad muestra estas características capilaroscópicas<sup>40,41</sup>.

La presencia de estas alteraciones no es, sin embargo, patognomónica de esta enfermedad.

El patrón de esclerodermia en la microscopia del lecho ungueal tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de esclerodermia, con un valor predictivo positivo del 69% y un valor predictivo negativo del 98%<sup>12</sup>.

La clasificación inicial de Mariq incluye sólo la valoración de la dilatación, la tortuosidad y la presencia de zonas avasculares y definía 2 grandes patrones capilaroscópicos, el patrón lento (*slow capillary pattern*) y el patrón activo (*active capillary pattern*)<sup>35,38</sup>. En el *patrón lento* se observan capilares del lecho

ungueal extremadamente dilatados sin claras zonas avasculares. Este patrón es característico de pacientes con una afectación leve y lentamente progresiva con presencia de anticuerpos anticentrómero. El *patrón activo* presenta una extensa pérdida de capilares con desorganización del lecho capilar y presencia de capilares desestructurados formando bucles. Este patrón se asocia con formas de esclerodermia difusa con instauración rápida de la enfermedad y presencia de anticuerpos anti SCL-70.

Recientemente, se han definido 3 diferentes patrones capilaroscópicos evolutivos de la esclerodermia, denominados «precoz», «activo» y «tardío»<sup>42</sup>. En el *patrón precoz* se observan escasos megacapilares, pocas hemorragias, una relativa conservación de la distribución capilar y no hay pérdida de capilares. En el *patrón activo* destaca la presencia de megacapilares, hemorragias, pérdida moderada de capilares, leve desorganización de la estructura capilar, ausencia o aislados capilares ramificados y presencia de edema. Por último, en el *patrón tardío* se observa un engrosamiento irregular de los capilares, pocos o ningún megacapilar, ausencia de hemorragias, pérdida marcada de capilares con extensas áreas avasculares, desorganización de la estructura capilar y presencia de capilares ramificados.

### Alteraciones capilaroscópicas en las enfermedades autoinmunes

#### Esclerodermia sistémica

Corresponde al típico patrón de esclerodermia referido anteriormente.

#### Enfermedad mixta del tejido conectivo

El patrón de la enfermedad mixta del tejido conectivo es similar al de la esclerodermia en el 50% de los casos, y es frecuente la presencia de tortuosidades grado 3 en forma de arbustos<sup>43</sup>. Se ha sugerido que, igual que pasa en la esclerodermia y en otras enfermedades sistémicas, en la enfermedad mixta del tejido conectivo el estudio capilaroscópico podría ser de utilidad como marcador de actividad y pronóstico.

#### Dermatopolimiositis

La capilaroscopia en la dermatopolimiositis presenta alteraciones similares a las del patrón de esclerodermia<sup>5</sup>. Los pacientes con dermatomiositis presentan alteraciones capilaroscópicas más marcadas que los pacientes con polimiositis<sup>44</sup> y es frecuente la presencia de capilares muy ramificados que adoptan formas arborescentes a los que se ha dado el nombre de patrón *bushy* o en «candelabro»<sup>45</sup>.

### *Lupus eritematoso sistémico*

La capilaroscopia en el lupus eritematoso sistémico carece de especificidad y se objetivan alteraciones en el 40% de los casos. Se ha descrito un aumento de capilares tortuosos o serpenteados y una mejor visibilidad del plexo venoso subpapilar<sup>46</sup>. Los pacientes con lupus y fenómeno de Raynaud suelen distinguirse de los que no lo presentan por un aumento de tamaño de los capilares y una disminución de la densidad<sup>47</sup>.

### *Síndrome de Sjögren*

Los pacientes sin fenómeno de Raynaud no suelen presentar alteraciones capilaroscópicas, mientras que los pacientes que manifiestan fenómeno de Raynaud presentan una mayor cantidad de cruces de asas, mayor visibilidad del plexo venoso subpapilar y una mayor cantidad de hemorragias. En ocasiones, los hallazgos son muy similares al patrón de esclerodermia<sup>48</sup>.

### *Síndrome antifosfolípido*

La presencia de daño de la microcirculación evaluada por capilaroscopia se ha relacionado con la presencia de fenómenos trombóticos con presencia de hemorragias pericapilares y depósitos de hemosiderina<sup>49</sup>. La capilaroscopia puede ayudar además, a distinguir el síndrome antifosfolípido primario del asociado al lupus. Las alteraciones morfológicas pueden ser comunes en ambos, pero la presencia de microhemorragias subungueales es más característica cuando se asocia a lupus<sup>50</sup>.

### *Artritis reumatoide*

En la artritis reumatoide se ha descrito la presencia de un plexo subpapilar extensamente visible en el lecho ungueal, con observación en algún caso de hemorragias capilares. Las asas capilares suelen ser filiformes y su longitud está aumentada<sup>5,46</sup>.

### *Artritis psoriásica*

Los cambios en la microvascularización en pacientes con artropatía psoriásica podrían formar parte de la patogenia tanto de la psoriasis cutánea como de la afectación articular. Se ha observado que los pacientes con psoriasis cutánea presentan una menor densidad de capilares<sup>51</sup>.

### *Enfermedad de Behçet*

En la enfermedad de Behçet se han descrito alteraciones capilaroscópicas no patognomónicas que se han relacionado con afectación cutánea, artritis y fenómeno de la patergia<sup>52</sup>.

## **Importancia de la capilaroscopia en las unidades de reumatología**

En diversas ocasiones, se ha comentado que uno de los principales inconvenientes de la especialidad de reumatología radica en el hecho de carecer de técnicas propias, como pueden ser la broncoscopia o la gastroscopia, respecto de otras especialidades<sup>53</sup>. En los últimos 10 años, sin embargo, el panorama está cambiando. A la práctica de densitometrías por parte de los servicios de reumatología, se han ido añadiendo otras técnicas más o menos específicas de nuestra especialidad. La artroscopia con la obtención de biopsia sinovial, la biopsia ósea mediante trócar de Bordier o la imprescindible ecografía de partes blandas han significado avances en el reconocimiento de nuestra especialidad, por cuanto han aportado hechos diferenciales respecto de otras especialidades médicas y quirúrgicas.

La indudable utilidad de la capilaroscopia en el diagnóstico diferencial del paciente con fenómeno de Raynaud, hace que la disponibilidad de un capilaroscopio y el conocimiento de sus bases prácticas por parte de los reumatólogos permita tanto una diferenciación con otras especialidades como el reconocimiento cualitativo de la reumatología. La indicación de capilaroscopias por parte de facultativos ajenos a nuestra especialidad debe permitir al mismo tiempo una mejor relación con otros servicios, que redundarán en una mejor atención del enfermo y a colaboraciones más estrechas con otras especialidades. Los servicios de cirugía vascular, dermatología y medicina interna son, junto al de reumatología, los que atendemos mayor número de pacientes con fenómeno de Raynaud y a quienes debemos ofrecer en primer lugar la capilaroscopia<sup>54</sup>.

Los equipos de capilaroscopia no son excesivamente costosos. Un equipo completo de capilaroscopia de una buena definición mediante la disponibilidad de un estereomicroscopio, la fuente de luz fría, la visualización en pantalla plana, la captura de imágenes en el ordenador y su almacenamiento mediante sencillos programas de *software* pueden obtenerse por poco más de 6.000 € y el coste de su mantenimiento es muy bajo. La videocapilaroscopia es algo más cara, pero ofrece mayores posibilidades ya que permite la visualización de las mucosas y otras zonas cutáneas además del lecho ungueal. La posibilidad de contar con equipos mucho más simples como los dermatoscopios, que permiten una visualización directa de menor calidad pero que son útiles como herramienta de cribado, puede constituir, en muchos casos, una primera aproximación a la técnica<sup>55</sup>.

La capilaroscopia debería ser una exploración complementaria, imprescindible en las unidades o servicios de reumatología y su técnica conocida por la

mayor parte de reumatólogos. La divulgación de la técnica a residentes, tal como se ha venido realizando en los últimos años con el apoyo de la Sociedad Española de Reumatología, es un paso muy importante para su desarrollo pero sería conveniente una mayor familiarización por parte de todos los reumatólogos.

## Bibliografía

- Raynaud M. De l'asphyxie locale et de la gangrène des extrémités. Thèse de Médecine. Paris: Leclere; 1862.
- Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3023-30.
- Lombard WP. The blood pressure in the arterioles, capillaries, small veins of the human skin. *Am J Physiol* 1911; 29:355-62.
- Weiss W. Demonstration von Hautkapillarveränderungen bei akuter Nephritis. *Med Bl Landerver* 1916;LXXXVI:383.
- Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by «wide-field» microscopy. *Arthritis Rheum* 1973;16:619-28.
- Sulli A, Burroni A, Tuccio M, Pizzorni C, Craviotto C, Ghio M, et al. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis: diagnostic and follow-up parameters and correlation with both specific serum autoantibodies and subsets of skin involvement. *Reumatismo* 2004;56:36-45.
- Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981;24:1159-65.
- Marquet R, Vilardell M. Capilaroscopia. *Med Clin (Barc)* 1986;86:380-2.
- Juanola X. Utilidad clínica de la capilaroscopia. *Clínica Rural* 1994;39-42.
- Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:765-81.
- 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, Ordi J. La capilaroscopia del lecho ungueal en el fenómeno de Raynaud y en la esclerodermia. *Med Clin (Barc)* 1987;89:533-6.
- Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:386-90.
- Keberle M, Tony HP, Jahns R, Hau M, Haerten R, Jenett M. Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using colour doppler ultrasound. *Rheumatology* 2000;39:1206-13.
- Nagy Z, Czirjak L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:62-8.
- Andreu JL, Mulero J. Síndrome de Sjögren. En: Pascual E, Rodríguez-Valverde V, Carbonell J, Gómez-Reino JJ, editores. *Tratado de Reumatología*. Madrid: Aran Ediciones, 1998; p. 617-32.
- García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, De la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2002;29:726-30.
- Saraux A, Allain J, Guedes C, Baron D, Youinou P, Le Goff P. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:752-4.
- Kakosy T, Nemeth L, Kiss G, Martin J, Laszloffy M. Hand-arm vibration syndrome in foundry workers. *Orv Hetil* 2003; 144:2129-35.
- Swinton NW Jr, Hall RJ, Baugh JH, Blake HA. Unilateral Raynaud's phenomenon caused by cervical-first rib anomalies. *Am J Med* 1970;48:404-7.
- Fontana L, Marion MJ, Catilina P. Persistent Raynaud's phenomenon after exposure to vinyl chloride monomer: assessment of endothelial damage. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:132-3.
- Franssen C, Wollersheim H, De Haan A, Thien T. The influence of different beta- blocking drugs on the peripheral circulation in Raynaud's phenomenon and in hypertension. *J Clin Pharmacol* 1992;32:652-9.
- Blunt RJ, Porter JM. Raynaud syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1981;10:282-308.
- De Angelis R, Silveri F, Bugatti L, Filosa G. Raynaud's phenomenon after combined adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chemotherapy* 2003;49:267-8.
- Wong AS, Hon Yoon K. Paraneoplastic Raynaud phenomenon and idiopathic thrombocytopenic purpura in non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:26-9.
- Grassi W, De Angelis R, Lapadula G, Leardini G, Scarpa R. Clinical diagnosis found in patients with Raynaud's phenomenon: a multicenter study. *Rheumatol Int* 1998;18:17-20.
- Tlustochowicz W, Cwetsch A. A case of primary pulmonary hypertension in a patient with Raynaud's disease. *Pol Tyg Lek* 1989;44:301-3.
- LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485-8.
- Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud disease. *Arthritis Rheum* 1996;39:1189-91.
- Zuffery P, Depairon M, Chamot AM, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma- pattern abnormalities. *Clin Rheumatol* 1992;11:536-41.
- Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA Jr, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980;23:183-9.
- Houtman PM, Kallenberg CG, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. An analysis of patterns discriminating patients with and without connective tissue disease. *J Rheumatol* 1986;13:556-63.
- Maricq HR, Weinberger AB, LeRoy EC. Early detection of scleroderma-spectrum disorders by in vivo capillary microscopy: a prospective study of patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatol* 1982;9:289-91.
- Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a metaanalysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med* 1998; 158:595-600.
- Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:397-402.
- Colwell JA, Halushka PV, Sargi KE, Lopes-Virella MF, Sagel J. Vascular disease in diabetes: pathophysiological mechanisms and therapy. *Arch Intern Med* 1979;139:225-30.
- Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 1996;15:148-53.
- Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1:195-205.
- Chen ZY, Silver RM, Ainsworth SK, Dobson RL, Rust P, Maricq HR. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 1984;77:812-22.
- Simeon CP, Fonollosa V, Vilardell M, Armandans L, Lima J, Cuenca R, et al. Study of the capillary microscopy changes in scleroderma and their association with organ disease, clinical manifestations and disease progression. *Med Clin (Barc)* 1991;97:561-4.
- Dolezalova P, Young SP, Bacon PA, Southwood TR. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic disease: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:444-9.
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accaro S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:155-60.

43. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986;29:189-95.
44. Ganczarckyk ML, Lee P, Amstrong SK. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1988;31:116-9.
45. Kenik JG, Maricq HR, Bole GG. Blind evaluation of the diagnostic specificity nailfold capillary microscopy in the connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1981;24:885-91.
46. Maricq HR, Maize JC. Nailfold capillary abnormalities. *Clin Rheum Dis* 1982;86:380-2.
47. Caspary L, Schmees C, Schostensack I, Hartung K, Stannat S, Deicher H, et al. Alterations of the nailfold capillary morphology associated with Raynaud phenomenon in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:559-66.
48. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology* 1999;38:830-6.
49. Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Nailfold videocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2000;27:1574-6.
50. Candela M, Pansoni A, De Carolis ST, et al. Nailfold capillary microscopy in patients with antiphospholipidic syndrome. *Recenti Prog Med* 1998;89:444-9.
51. Bhushan M, Moore T, Herrick AL, Griffiths CE. Nailfold video capillaroscopy in psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;142:1171-6.
52. Vaiopoulos G, Pangratis N, Samarlos M, Hatzinicolau P, Mavropoulos S, Tzonou A. Nailfold capillary abnormalities in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1995;22:1108-11.
53. Olivé A. Presente y futuro de la reumatología en España. *Rev Esp Reumatol* 1999;26:268.
54. Juanola X, Martínez-Cristóbal A, Contreras M, Poca V, Alegre JJ, Nolla JM, et al. Fenómeno de Raynaud. Experiencia de una unidad de capilaroscopias. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:238.
55. Bergman R, Sharany L, Schapira D, Nahir MA, Balbir-Gurman A. The handled dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003;139:1027-30.