

ARTÍCULOS ORIGINALES

Capilaroscopia, microangiopatía y VIH. Estudio descriptivo de hallazgos capilaroscópicos en pacientes con VIH

Capillaroscopy, microangiopathy, and HIV. Descriptive study of capillaroscopy findings in HIV positive patients

Guillermo Verdejo-Muñoz¹, César Gálvez-Barrón², Borja Gracia Tello³, Sara Gamarra Calvo⁴, Isabel Sanjoaquin Conde⁵, Andrés Catena⁵, José Ramón Blanco Ramos^{6,7}

RESUMEN

Fundamento. El objetivo de este estudio fue valorar la afectación microangiopática mediante capilaroscopia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Apenas ha sido estudiada y podría constituir una herramienta de diagnóstico precoz de afectación cardiovascular en estos pacientes.

Material y métodos. Estudio transversal que incluyó pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de infección por VIH entre 2008 y 2018. Se recogieron variables demográficas (sexo, edad), analíticas (tiempo de infección, CD4, CD4/CD8, coinfección por otros virus), tratamiento antirretroviral y comorbilidades (tabaquismo, enolismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, cardiopatía). Se realizó una capilaroscopia y un análisis de sangre en el mismo acto. Las alteraciones capilaroscópicas evaluadas fueron: congestión, tortuosidades, hemorragias, dilataciones, pérdida capilar y megacapilares.

Resultados. Se incluyeron 102 pacientes, 73,5% hombres, edad media 40 años (DE: 10) y tiempo medio de infección 4,5 años (DE: 3,1). Al diagnóstico, la media de CD4 fue 408 células/mm³ y la razón CD4/CD8 fue 0,4. El 14,7% presentaban coinfección por el virus de la hepatitis B, el 31,3% tabaquismo y el 13,7% enolismo. El 93,1% de pacientes mostró alguna alteración capilaroscópica. Se observaron, por orden de frecuencia, congestión (78,5%), tortuosidades (77,5%), hemorragias (13,8%), dilataciones (11,8%), pérdida capilar (5%) y megacapilares (1%). Las tortuosidades se asociaron a edad y tabaquismo, y las hemorragias a edad, CD4, tratamiento antirretroviral, e hipertensión.

Conclusiones. Los pacientes con infección por VIH presentan una prevalencia importante de alteraciones capilaroscópicas, principalmente tortuosidades y congestión. Es la primera descripción de áreas de congestión como hallazgo capilaroscópico en este grupo de pacientes.

Palabras clave. VIH. Capilaroscopia. Microangiopatía.

ABSTRACT

Background. In this study, we aim to evaluate microangiopathy in HIV positive patients by using capillaroscopy. To date, few studies have been published on the topic. Capillaroscopy may be a tool for early diagnosis of cardiovascular involvement in this patient population.

Methodology. Cross-sectional study with HIV positive patients >18 years. The enrolment period was set from January to June 2018. The following data were collected: demographic (sex, age), laboratory tests (duration of infection, CD4 cell count, CD4:CD8 ratio, coinfection with other viruses), antiretroviral treatment, dyslipidemia, and comorbidities (active smoking, alcoholism, high blood pressure, dyslipidaemia, diabetes, cardiopathy). The capillaroscopy and blood tests were performed simultaneously. The following alterations were evaluated in the capillaroscopy: congestion, tortuosity, haemorrhage, dilations, capillary loss, and presence of megacapillaries.

Results. One hundred and two patients were included; 73.5% were male, mean age was 40 years (SD: 10), and mean duration of infection 4.5 years (SD 3.1). At diagnosis, mean CD4 cell count was 408/mm³ and CD4/CD8 ratio 0.4. A number of patients (14.7%) were coinfecting with the hepatitis B virus; 31.3% were active smokers and 13.7% alcoholics. Capillaroscopy alterations were found in most study patients (93.1%): congestion (78.5%), tortuosity (77.5%), haemorrhage (13.8%), dilations (11.8%), capillary loss (5%), and megacapillaries (1%). Capillary tortuosity was associated with age and smoking; and haemorrhage with age, CD4, antiretroviral treatment, and hypertension.

Conclusion. Prevalence of capillaroscopy alterations is high in HIV positive patients, particularly tortuosity and congestion. To the best of our knowledge, the later alteration has not been previously reported in this group of patients.

Keywords. HIV. Capillaroscopy. Microangiopathy.

1. Servicio de Medicina Interna. Consorci Sanitari Alt Penedès i Garraf. Barcelona. España.
2. Área de investigación. Consorci Sanitari Alt Penedès i Garraf. Barcelona. España.
3. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.
4. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.
5. Departamento de Psicología Experimental. Universidad de Granada. Granada. España.
6. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario San Pedro. Logroño. España.
7. Centro de investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). Logroño. España.

Correspondencia:

Guillermo Verdejo-Muñoz [guillemovil@hotmail.com]

Citación:

Verdejo-Muñoz G, Gálvez-Barrón C, Gracia Tello B, Gamarra Calvo S, Sanjoaquin Conde I, Catena A, Blanco Ramos JR. Capilaroscopia, microangiopatía y VIH. Estudio descriptivo de hallazgos capilaroscópicos observados en pacientes con VIH. An Sist Sanit Navar 2022; 45(3): e1015. <https://doi.org/10.23938/ASSN.1015>

Recibido: 16/07/2022 • Revisado: 13/10/2022 • Aceptado: 27/10/2022



INTRODUCCIÓN

Desde la instauración del tratamiento antirretroviral (TAR) de alta eficacia, el pronóstico vital de los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha mejorado considerablemente hasta alcanzar niveles similares a la población no infectada¹. Sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo cardiovascular derivado tanto de la idiosincrasia del propio paciente como de la infección por VIH², la cual cursa con una activación inflamatoria crónica y un estado de inmuoactivación persistente que afecta tanto a la macrocirculación (macroangiopatía) como a la microcirculación (microangiopatía)^{3,4}. Esta afectación puede ser independiente de los parámetros analíticos clásicos medibles, como son los marcadores inflamatorios, inmunológicos y trombóticos, que pueden no verse afectados a pesar de la presencia de un daño subclínico⁵.

Dado que la microangiopatía puede preceder a la macroangiopatía⁶, su detección podría ayudar a la identificación precoz de los pacientes con mayor riesgo cardiovascular. La capilaroscopia es una herramienta que permite evaluar la microcirculación mediante la valoración cualitativa directa de la morfología del capilar^{7,8}, pudiendo detectar alteraciones morfológicas de los capilares como ectasias, capilares gigantes, microhemorragias, áreas avasculares y zonas de neoangiogénesis^{9,10}. Esta técnica ha demostrado su utilidad diagnóstica en otras patologías, especialmente de las autoinmunes, a través de la identificación de patrones de alteraciones típicos de enfermedades como la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, y el fenómeno de Raynaud¹¹⁻¹³. Las alteraciones detectadas mediante esta técnica incluso se han propuesto como criterio diagnóstico de la esclerosis sistémica¹⁴.

La capilaroscopia como herramienta de detección de alteración microvascular en pacientes con VIH ha sido muy poco estudiada. Maggi y col no encontraron alteraciones capilaroscópicas en una muestra de 69 pacientes con VIH¹⁵. En cambio, Sarigul y col¹⁶ describieron alteraciones (tortuosidades, capilares bizarros y dilataciones) en un grupo de 51 pacientes con VIH. Estos resultados discrepantes justifican la realización de más estudios al respecto.

El objetivo del presente estudio fue describir los parámetros capilaroscópicos relacionados con la microcirculación de un grupo de pacientes con infección por VIH.

MÉTODOS

Estudio transversal realizado desde julio de 2018 a mayo de 2019 en pacientes pertenecientes al Sector Zaragoza III (Servicio Aragonés de Salud, Zaragoza, España), cuya población total asignada es de 313.602 habitantes (año 2021), siendo el hospital de referencia el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de infección por VIH entre enero de 2008 y junio de 2018; se excluyeron aquellos pacientes que rechazaron su participación.

Se recogieron las siguientes variables a través de la historia clínica:

- demográficas: sexo (mujer, hombre), edad (años; 18 a 45, >45), nacionalidad;
- inmunidad y diagnóstico: tiempo medio (años) desde la infección por VIH hasta la realización de la capilaroscopia, media de linfocitos CD4 (células/mm³), cociente CD4/CD8 y carga viral (copias/mL) al diagnóstico y al momento de realizar la capilaroscopia, situación inmunitaria (CD4/mm³: <200, 200-500, >500), coinfección por otros virus;
- tratamiento antirretroviral (TAR): inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la integrasa (INI).
- comorbilidades: tabaquismo actual, consumo habitual de alcohol, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, antecedentes de cardiopatía.

Los pacientes seleccionados se realizaron una analítica y una capilaroscopia en el mismo acto; con antelación fueron advertidos de que no se pintaran las uñas en las 24 horas previas y que no fumarán en las 6 horas previas¹⁷.

La capilaroscopia se llevó a cabo por un único investigador con el fin de evitar sesgos de interpretación, en una habitación con una temperatura ambiente no superior a 25 °C, permaneciendo el paciente sentado. Se visualizaron todos los dedos salvo la primera falange de ambas extremidades. Las imágenes fueron guardadas y codificadas numéricamente para que posteriormente fueran revisadas por otro colaborador, ciego al estudio, minimizando así la variable observador-dependiente.

Acorde con los criterios de Maricq modificados por Bergman¹⁸ se visualizaron de manera sistemática los capilares describiendo la presencia o ausencia de los signos capilaroscópicos detectados en otras enfermedades sistémicas, especialmente las autoinmunes¹⁹. De este modo, se evaluó la presencia o ausencia de las siguientes alteraciones: áreas de congestión o halo eritematoso, tortuosidades, dilatación, hemorragias, pérdida capilar y megacapilares. A su vez, las tortuosidades y dilataciones fueron categorizadas en función del porcentaje de afectación: <30%, 30-60%, >60%.

Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar (DE) y las cualitativas como frecuencia y porcentaje. La asociación entre las variables cualitativas se evaluó mediante el test Chi-cuadrado con corrección de continuidad y una aproximación Montecarlo con 1.000 extracciones aleatorias para calcular la significación. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico Microsoft Excel y SPSS.v. 21.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza (N 08/2017).

RESULTADOS

Se realizaron capilaroscopias a 102 personas. La mayoría de los pacientes eran hombres (73,5%), de nacionalidad española (65,7%), con edad media 40 años (DE: 10). Todos los pacientes candidatos aceptaron participar y pudieron ser incluidos en el estudio.

El tiempo medio desde la infección por VIH hasta la realización de la capilaroscopia fue 4,5 años (DE: 3,1). Al diagnóstico, la media de linfocitos CD4 fue 408 células/mm³ (rango: 9 - 1.400) y el cociente CD4/CD8 0,44 (rango: 0,1 - 1,9); solo dos pacientes tenían una carga viral por encima de 50 copias/mL. En el momento de realizar la capilaroscopia la cifra media de CD4 fue 695 células/mm³ (rango: 127 - 1.933) y el cociente CD4/CD8 0,9 (rango: 0,1 - 2,4). Algunos pacientes presentaban coinfección por virus de la hepatitis B (14,7%), C (7,8%) y D (1,9%).

En relación con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), el 31,4% de los pacientes eran fumadores, el 13,7% consumían alcohol de forma habitual, el 10,8% tenían hipertensión arterial, el

10,8% dislipemia, el 2,9% diabetes, y el 2,0% antecedentes de cardiopatía o de evento cerebrovascular previo.

La mayoría recibía tratamiento antirretroviral (TAR) con ITIAN (90,2%), el 43,2% con INI, el 33,3% con IP y un 28,4% con ITINN.

El 93,1% de los pacientes tuvo alguna de las alteraciones capilaroscópicas evaluadas. Las más frecuentes fueron las áreas de congestión (78,5%) y las tortuosidades (77,5%), seguidas de hemorragia (13,8%) y dilatación (11,8); las menos frecuentes fueron los megacapilares (un caso, 1%) y la pérdida capilar (n=5; 4,9%) (Tabla 1). De los 79 casos con tortuosidad, 43 (54,4%) tenían una afectación <30%, 33 (41,7%) entre 30 y 60%, y solo en tres casos (3,8%) fue >60%. Los 12 casos con dilataciones mostraron una afectación <30%.

La presencia de tortuosidades fue significativamente más frecuente en los pacientes mayores de 45 años y en fumadores. Las hemorragias fueron significativamente más frecuentes en los pacientes mayores de 45 años, en los pacientes con una situación inmunitaria deficiente (CD4 <200/mm³), y en los pacientes con antecedentes de hipertensión y cardiopatía, y significativamente menos frecuentes en los pacientes con tratamiento con IP.

En cuanto a las dilataciones y la congestión, no se observaron asociaciones con la edad, situación inmunitaria, TAR ni el resto de comorbilidades.

DISCUSIÓN

Este estudio describe una prevalencia importante de alteraciones capilaroscópicas (principalmente tortuosidades y congestión) en pacientes con VIH, siendo el primer estudio que reporta la congestión como alteración capilaroscópica en estos pacientes.

La prevalencia de dilataciones es similar a la publicada por Sarigul y col¹⁶, aunque su prevalencia de tortuosidades (36%) fue claramente menor que en nuestro estudio. Estas diferencias podrían relacionarse con el tiempo medio de infección por VIH, que fue muy inferior al tiempo medio de nuestra muestra (15 meses vs 4,5 años). Estos autores tampoco analizaron FRCV como la hipertensión o la diabetes mellitus, por lo que no podemos comparar el perfil cardiovascular de nuestra muestra con dicho estudio.

Tabla 1. Hallazgos capilaroscópicos y relación con las variables del estudio

Variables	Global n (%)	Hallazgos capilaroscópicos			
		Tortuosidad 79 (77,5)	Dilatación 12 (11,8)	Congestión 80 (78,5)	Hemorragia 14 (13,8)
Edad (años), %					
18-45	71 (69,6)	74,6	9,9	78,9	8,5
>45	31 (30,4)	83,9	16,1	77,4	25,8
Inmunidad (células CD4/mm³), %					
<200	7 (7,0)	0	0	85,7%	42,9
200-500	24 (24,0)	66,7	4,2	70,8%	16,7
>500	69 (69,0)	78,3	15,9	79,7%	10,1
Tratamiento antirretroviral					
ITIAN					
Sí	90,2	75	25,0	62,5	0
No	92	76,3	9,7	79,6	15,1
ITINN					
Sí	29	82,8	20,7	82,8	17,2
No	28,4	73,6	6,9	76,4	12,5
IP					
Sí	34	85,3	11,8	70,6	2,9
No	33,3	71,6	10,4	82,1	19,4
INI					
Sí	44	68,9	4,4	80	17,8
No	43,2	82,1	16,1	76,8	10,7
Antecedentes personales, %					
Tabaquismo					
Sí	32 (31,4)	87,5	12,5	87,5	21,9
No	70 (68,6)	72,9	11,4	74,3	10
Hipertensión					
Sí	11 (10,8)	90,9	18,2	90,9	36,4
No	91 (89,2)	75,8	11,0	76,9	11,0
Alcohol					
Sí	14 (13,7)	92,9	21,4	78,6	14,3
No	88 (86,3)	75	10,2	78,4	13,6
Diabetes					
Sí	3 (2,9)	100	33,3	66,7	0
No	99 (97,1)	76,8	11,1	78,8	14,1
Dislipemia					
Sí	11 (10,8)	100	9,1	90,9	0
No	91 (89,2)	74,7	12,1	76,9	15,4
Cardiopatía					
Sí	2 (2,0)	100	0	50	100
No	100 (98,0)	77,0	12,0	79,0	12,0

En **negrita**, las relaciones significativas ($p < 0,05$, Chi cuadrado); ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa de no nucleósidos; IP: inhibidores de proteasa; INI: inhibidores de integrasa.

Las tortuosidades, que son un indicador de daño endotelial²⁰, estaban presentes en un alto porcentaje de pacientes en nuestro estudio. Son una alteración de la morfología del capilar consistente en que los capilares presentan irregularidades en su trayectoria, presentando bucles en forma de caduceo o *pinzas de cangrejo*, que en sus formas extremas pueden asemejarse a la figura de *sacacorchos*²⁰. La disfunción endotelial, al igual que en la aterosclerosis, podría estar aumentada en la población con VIH. Muchos factores pueden estar implicados en ello, como la inflamación sistémica y crónica²¹, la activación persistente del sistema inmune, y la inmunidad del sujeto, observándose que en los pacientes con una inmunidad deficiente parece ser que ese daño endotelial aumenta si se correlaciona con parámetros inflamatorios séricos²². Es probable que dicha inflamación se trate de una patología multifactorial, lo que dificulta aún más la búsqueda de nuevos biomarcadores disponibles en la práctica clínica diaria, reservándose para la investigación. Es importante mencionar que un modesto número de tortuosidades puede observarse con relativa frecuencia en personas sanas, especialmente en ancianos¹⁹; o considerarse un hallazgo normal en el contexto de estudios de enfermedades reumáticas como la esclerodermia^{7,23}. Sin embargo, no necesariamente debe considerarse así en población joven con patología infecciosa como la muestra de nuestro estudio. Es conocido que el VIH provoca un envejecimiento prematuro de las células²⁴, por lo que estos hallazgos podrían reflejar de forma microscópica esta asociación. Una presencia de tortuosidades mayor del 20% también ha sido descrita en diversos cuadros de interés reumatológico, como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Behçet²⁵, enfermedades de índole sistémica con componente inflamatorio, como es el caso del VIH.

Es destacable la alta prevalencia de congestión encontrada en nuestro estudio, ya que es una alteración capilaroscópica que no había sido descrita previamente en pacientes con VIH. Maggi y col¹⁵ no mencionaron la presencia de congestión pero sí observaron un retraso del flujo hemático a nivel de los capilares medido por flujometría con láser Doppler. Ambos parámetros (la congestión y el retraso del flujo hemático) podrían ser marcadores de una alteración de la regulación de la microcirculación manifestada como un incremento de la perfusión.

La tercera alteración observada más frecuente (13,7%) fueron las hemorragias. Estas alteraciones hemorrágicas pueden observarse también en sujetos sanos, debidas a microtraumas, onicofagia o manicura en algunos casos, aunque también están descritas como signos capilaroscópicos de patrones pertenecientes a enfermedades autoinmunes como es el caso del grupo de los *scleroderma spectrum disorders* ectásicos^{26,27}. En nuestra muestra, su presencia se relacionó significativamente con un perfil inmunológico más desfavorable (CD4<200 células/mm³), la edad mayor de 45 años y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión y la cardiopatía. Esta alteración podría estar en relación con un daño endotelial derivado de una inmunidad deficiente y una actividad inflamatoria crónica. Sin embargo, debemos interpretar estos resultados con cautela ya que el escaso número de pacientes con esta afectación dificulta la inferencia de una asociación.

Las dilataciones observadas en un 11,8% de los pacientes con VIH, entendidas como aumento del diámetro de los capilares a más de 20 μm ²⁸, se presenta en una amplia gama de patologías como el fenómeno de Raynaud, la esclerosis sistémica o la diabetes mellitus, y no deben confundirse con los megacapilares (diámetro del asa superior a 50 μm) que son los marcadores por excelencia de daño microvascular en la esclerosis sistémica; implican un cambio en la termorregulación, y puede tratarse de una manifestación prematura de enfermedad autoinmune⁸. En nuestro caso la presencia de megacapilares fue anecdótica.

Respecto a las limitaciones del estudio, la principal es la ausencia de grupo control, que no permite confirmar que las alteraciones capilaroscópicas encontradas en nuestra muestra se asocien específicamente con la afectación por el VIH. Sin embargo, cabe mencionar que dicha prevalencia de alteraciones capilaroscópicas es bastante mayor que la descrita en los grupos control de los otros estudios de capilaroscopia en pacientes con VIH (en el estudio de Sarigul y col solo el 5% del grupo control presentó tortuosidades¹⁶, y en el estudio de Maggi y col no se encontraron alteraciones capilaroscópicas en el grupo control¹⁵). Otra limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral, aunque dada la escasez de estudios de capilaroscopia en pacientes con VIH (hasta donde sabemos, solo se han publicado los dos previamente mencionados^{15,16}, ambos con menor tamaño muestral que el presente estudio), creemos

que nuestro estudio muestra hallazgos importantes que requieren seguir siendo investigados.

En conclusión, los pacientes con VIH presentaron una alta prevalencia de alteraciones capilaroscópicas, principalmente tortuosidades y congestión; esta última alteración no había sido descrita con anterioridad en este tipo de pacientes. La alta prevalencia de alteraciones capilaroscópicas reportadas en nuestro estudio refuerza la consideración de la capilaroscopia como herramienta de detección de alteraciones de la microcirculación en pacientes con VIH. Este aspecto apenas ha sido estudiado en estos pacientes y podría constituir una herramienta de diagnóstico precoz de patología cardiovascular. Esto nos parece relevante ya que se trata de una técnica no invasiva, segura y de bajo coste, sin dificultades importantes para su introducción en la práctica clínica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este estudio.

Agradecimientos

No aplica.

Contribución de autores:

Conceptualización: GVM, JRBR
 Curación de datos: GVM, BGT, SGC
 Análisis formal: AC, CGB
 Adquisición de fondos: no aplica
 Investigación: GVM, ISC, BGT, SGC
 Metodología: GVM, JRBR, BGT, SGC
 Administración del proyecto: GVM, SGC, ISC
 Recursos: GVM, BGT, SGC, ISC
 Supervisión: JRBR
 Validación: GVM, CGB
 Visualización: GVM, AC, CGB
 Redacción – borrador original: GVM, CGB, AC, SGC, JRBR
 Redacción – revisión y edición: GVM, CGB, AC, SGC

Declaración ética

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza (N 08/2017).

BIBLIOGRAFÍA

- ENRÍQUEZ CANTO Y, DÍAZ GERVAZI, GM, MENACHO ALVIRIO LA. Impact of the TARGA program on the reduction of AIDS cases in the Peruvian health system, 1983-2018. *Rev Panam Salud Publica* 2020; 44: e27. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.27>
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. UNAIDS 2014. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf
- SINHA A, MA Y, SCHERZER R, HUR S, LI D, GANZ P et al. Role of T-Cell dysfunction, inflammation, and coagulation in microvascular disease in HIV. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e004243. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004243>
- FUNDERBURG NT, MAYNE E, SIEG SF, ASAAD R, JIANG W, KALINOWSKA M et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood* 2010; 115(2): 161-167. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-210179>
- VANHOUTTE PM, SHIMOKAWA H, TANG EHC, FELETOU M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica* 2009; 196(2): 193-222. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.01964.x>
- GATES PE, STRAIN WD, SHORE AC. Human endothelial function and microvascular ageing. *Exp Physiol* 2009; 94(3): 311-316. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.043349>
- SMITH V, HERRICK AL, INGEGNOLI F, DAMJANOV N, DE ANGELIS R, DENTON CP et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2020; 19(3): 102458. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>
- GARRA V, DANESE N, REBELLA M, CAIROLI E. Capillaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Urug* 2012; 28(12): 89-99
- CHOJNOWSKI MM, FELIS-GIEMZA A, OLESIŃSKA. Capillaroscopy - A role in modern rheumatology. *Rheumatologia* 2016; 54(2): 67-72. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.60215>
- KAYSER C, BREDEMEIER M, CALEIRO MT, CAPOBIANCO K, FERNANDES TM, DE ARAÚJO FONTENELE SM et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Adv Rheumatol* 2019; 59(1): 5. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0046-4>
- CORTES S, CUTOLO M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port* 2007; 32(1): 29-36.
- TAVAKOL ME, FATEMI A, KARBALAEI A, EMRANI Z, ERLANDSSON BE. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: Which parameters should be evaluated? *BioMed Res Int* 2015; 2015:974530. <https://doi.org/10.1155/2015/974530>

13. CUTOLO M, MELSENS K, WIJNANT S, INGEGNOLI F, THEVISSSEN K, DE KEYSER F et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal. *Autoimmun Rev* 2018; 17(4): 344-352. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.025>
14. VAN DEN HOOGEN F, KHANNA D, FRANSEN J, JOHNSON SR, BARON M, TYNDALL A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65(11): 2737-2747. <https://doi.org/10.1002/ART.38098>
15. MAGGI P, PASTORE G, GRATAGLIANO V, LAPADULA G, BELLACOSA C. Functional impairments of microcirculation in HIV-positive patients: A laser Doppler fluxometry-based investigation. *HIV Clin Trials* 2008; 9(6): 428-433. <https://doi.org/10.1310/hct0906-428>
16. SARIGUL YILDIRIM F, BALKARLI A. Assessment of microcirculation in HIV-positive patients with a noninvasive method: Nailfold videocapillaroscopy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2020; 36(1): 8-12. <https://doi.org/10.1089/aid.2019.0107>
17. GUTIÉRREZ M, PINEDA C, SORIANO ER, BERTOLAZZI C. La capilaroscopia en Reumatología. Conceptos básicos de una valiosa técnica de imágenes. *16 Rev Chil Reumatol* 2015; 31(1): 16-22.
18. BERGMAN R, SHARONY L, SCHAPIRA D, NAHIR MA, BALBIR-GURMAN A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003; 139(8): 1027-1030. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.8.1027>
19. CUTOLO M, SULLI A, SMITH V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(2): 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.03.001>
20. GRASSI W, MEDICO PD, IZZO F, CERVINI C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(6): 397-402. <https://doi.org/10.1053/sarh.2001.20269>
21. BALLOCCA F, D'ASCENZO F, GILI S, GROSSO MARRA W, GAITA F. Cardiovascular disease in patients with HIV. *Trends Cardiovasc Med* 2017; 27(8): 558-563. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.06.005>
22. ZEMLIN AE, IPP H, RENSBURG MA, GERMISHUYS JJ, ESSER MM, OLIVIER M et al. Serum free light chains in patients with HIV infection: their association with markers of disease severity and antiretroviral use. *J Clin Pathol* 2015; 68(2): 148-153. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202733>
23. PIETTE Y, REYNAERT V, VANHAECKE A, BONROY C, GUTERMUTH J, SULLI A et al. Standardised interpretation of capillaroscopy in autoimmune idiopathic inflammatory myopathies: a structured review on behalf of the EULAR study group on Microcirculation in Rheumatic Diseases. *Autoimmun Rev* 2022; 21(6): 103087. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103087>
24. GUARALDI G, MILIC J, MUSSINI C. Aging with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2019; 16(6): 475-481. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00464-3>
25. SILVA LSM DA, ATRA E, PUCINELLI MLC, LIMA ARAG, ANDRADE LEC. [Panoramic nailfold capillary microscopy and its application in rheumatic diseases]. *Revista da Associação Médica Brasileira* 1992; 43(1): 69-73. <https://doi.org/10.1590/s0104-42301997000100015>
26. JUANOLA X, SIRVENT E, REINA D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(9): 514-520.
27. SULLI A, SECCHI ME, PIZZORNI C, CUTOLO M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(6): 885-887. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.079756>
28. MARICQ HR, LEROY EC, D'ANGELO WA, MEDSGER TA, RODNAN GP, SHARP GC et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 183-189. <https://doi.org/10.1002/art.1780230208>