



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Utilidade da Capilaroscopia na
Telanxiectasia Hemorráxica Hereditaria.
Unha revisión sistemática.**

**Utilidad de la Capilaroscopia en la
Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. Una
revisión sistemática.**

**Usefulness of Capillaroscopy in Hereditary
Hemorrhagic Telangiectasia. A systematic
review.**

Autor: Martín Naya Rosato

Titor: Bernardo Sopeña Pérez-Argüelles

Cotitora: María del Carmen Freire Dapena

Departamento: Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina

Convocatoria Xuño 2022

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

Agradecimientos

En primer lugar, agradecer a mis tutores, el Dr. Bernardo Sopena, y en especial, a la Dra. Mayka Freire Dapena, gran artífice y sin cuya ayuda este proyecto no habría sido posible. Por su capacidad e interés docente, su paciencia y su disponibilidad constante.

También a todos aquellos docentes, que han compartido sus conocimientos con nosotros, y que nos han permitido estar codo a codo con ellos en todas las actividades asistenciales; y en especial, a aquellos que han conseguido descubrir mi interés por la Medicina Interna.

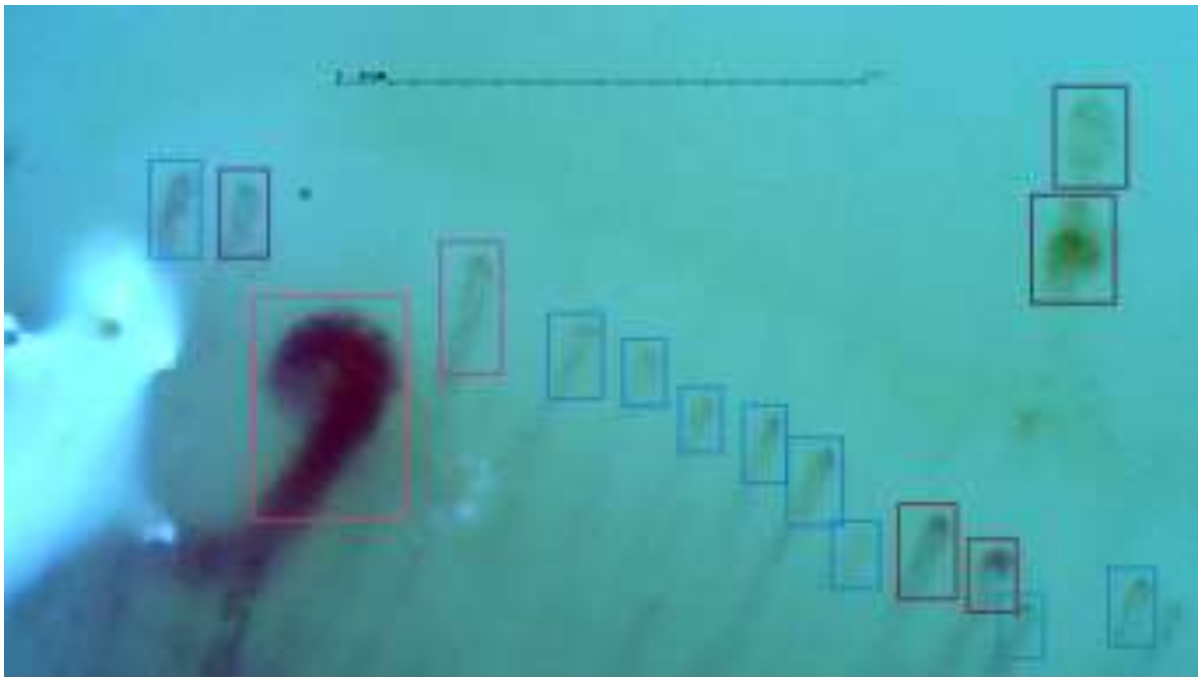
A todos los pacientes que han participado en nuestra formación, y en especial, a aquellos con enfermedades minoritarias y a los que han participado en este proyecto

A Laura, por su capacidad de aguante con mis crisis existenciales y mis “problemas”, muchas veces un tanto infantiles. Gracias por tu cariño y tu apoyo constante.

A toda mi familia, sin cuyo apoyo todo habría sido más difícil.

A mi madre, allá donde estés, por haber cumplido el que habría sido tu gran sueño. Nada de esto habría sido posible sin ti.

Siempre te llevaré en mi corazón.



Índice

ÍNDICE	3
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
RESUMO	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. LA CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL	9
1.1.1. BREVE HISTORIA DE LA CAPILAROSCOPIA	9
1.1.2. LA TÉCNICA CAPILAROSCÓPICA BÁSICA	10
1.1.3. ANÁLISIS CAPILAROSCÓPICO	11
1.1.3.1. Análisis cualitativo	12
1.1.3.2. Análisis semi-cuantitativo	12
1.1.4. SEMIOLOGÍA CAPILAROSCÓPICA	12
1.1.4.1. La capilaroscopia normal	12
1.1.4.2. Capilares dilatados y megacapilares	13
1.1.4.3. Microhemorragias	13
1.1.4.4. Pérdida de capilares / Áreas avasculares	13
1.1.4.5. Edema pericapilar	13
1.1.4.6. Ramificaciones capilares	13
1.1.4.7. Banco de peces	13
1.1.5. INDICACIONES DE LA CAPILAROSCOPIA	15
1.1.5.1. Fenómeno de Raynaud	15
1.1.5.2. Esclerosis Sistémica (SSc)	16
1.1.5.3. Dermatomiositis	16
1.1.5.4. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	17
1.1.5.5. Síndrome de Sjögren (SS)	17
1.1.5.6. Enfermedades no Autoinmunes	17
Glaucoma e Hipertensión Esencial: En ambos, los hallazgos no son específicos, además de haber bastante heterogeneidad entre los distintos estudios.	18
1.2. LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA	18
1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA	18
1.2.2. GENÉTICA	19
1.2.3. SUBTIPOS	20
1.2.3.1. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria Tipo 1. THH1	20
1.2.3.2. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria Tipo 2. HHT2	21
1.2.3.3. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria asociada a Poliposis Juvenil (THHPJ)	21
1.2.4. CLÍNICA	22
1.2.4.1. Epistaxis	22
1.2.4.2. Telangiectasias	22
1.2.4.3. Malformaciones Arterio-Venosas (MAVs)	22
1.2.5. COMPLICACIONES	23
1.2.5.1. Sangrado Gastrointestinal. Anemia y Ferropenia	23
1.2.5.2. Hipertensión pulmonar	23
1.2.6. DIAGNÓSTICO	24
1.2.7. TRATAMIENTO	24
1.3. USO DE LA CAPILAROSCOPIA EN LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA	25
2. OBJETIVOS	26
3. MATERIAL Y MÉTODOS	27
3.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	27

3.1.1.	<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	27
3.1.2.	<i>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA</i>	27
3.1.3.	<i>SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS</i>	27
3.1.4.	<i>EVALUACIÓN CRÍTICA DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS REVISADOS</i>	27
3.2.	SERIE PROPIA DE PACIENTES.....	28
3.2.1.	<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	28
3.2.2.	<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	28
3.2.3.	<i>CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL</i>	28
3.2.4.	<i>DATOS CLÍNICO-ANALÍTICOS</i>	28
3.2.5.	<i>ESTUDIO ESTADÍSTICO</i>	29
4.	RESULTADOS	30
4.1.	RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	30
4.2.	CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	30
4.3.	PREVALENCIA DE ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS	31
4.4.	ASOCIACIÓN DE ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS CON LOS DISTINTOS GENOTIPOS DE THH. 31	
4.5.	CAPILAROSCOPIA Y AFECTACIÓN VISCERAL	33
4.6.	CAPILAROSCOPIA Y SEVERIDAD DE LA THH.....	33
4.7.	DESCRIPCIÓN DE LA SERIE PROPIA DE PACIENTES CON THH.....	35
4.7.1.	<i>CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL</i>	35
4.7.2.	<i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</i>	38
5.	DISCUSIÓN	40
6.	CONCLUSIONES	43
	BIBLIOGRAFÍA	44
	ANEXO 1. LISTA DE FIGURAS	48
	ANEXO 2. LISTA DE TABLAS	48
	ANEXO 3. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	49

ABREVIATURAS

CMAVs: Malformaciones Arteriovenosas Cerebrales

EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

ENG: Endoglin

FR: Fenómeno de Raynaud

GI: Gastrointestinal

THH: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

HMAVs: Malformaciones Arteriovenosas Hepáticas

HTP: Hipertensión pulmonar

HHTPJ: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria asociada a Poliposis Juvenil

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

MAVs: Malformaciones Arteriovenosas

NVC: Videocapilaroscopia periungueal

PMAVs: Malformaciones Arteriovenosas Pulmonares

SS: Síndrome de Sjögren

SSc: Esclerodermia sistémica

TGF-β: Transforming Growth Factor β

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La capilaroscopia periungueal, técnica sencilla, barata y no invasiva, permite el estudio de la microcirculación in vivo, estando indicada principalmente en el estudio del Fenómeno de Raynaud y de la Esclerosis Sistémica. La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH), debida a mutaciones en diferentes genes de la vía del TGF- β , se caracteriza por la presencia de múltiples malformaciones capilares en toda la biología que pueden condicionar epistaxis, sangrados digestivos, hemorragias pulmonares o cerebrales. A pesar de esta afectación microvascular característica, la capilaroscopia no se ha utilizado de rutina en esta entidad.

OBJETIVOS

Realizar una revisión sistemática de la literatura, añadiendo nuestra propia serie, buscando los datos existentes sobre los hallazgos capilaroscópicos más frecuentes en pacientes con THH y su correlación con los subtipos genéticos o las distintas manifestaciones clínicas.

RESULTADOS

Se seleccionaron 6 artículos, en los cuales se observó una prevalencia de alteraciones capilaroscópicas entre 7-100% de los pacientes. La más frecuente fue la presencia de megacapilares (7-100%), relacionados con en el subtipo genético THH1 en un estudio (81.33%, $p < 0.001$), y las malformaciones vasculares pulmonares en dos (90.69%, $p 0.016$ y 76.23%, $p < 0.001$). En otro trabajo, los pacientes con THH “posible”, sin telangiectasias mucocutáneas, la positividad del test genético aumentó desde el 30% si la capilaroscopia era normal, al 52% al objetivar dilataciones y al 100% ante megacapilares. En nuestra serie propia hemos objetivado un rasgo morfológico “en bastón” de los megacapilares, diferente a la morfología “en herradura” característica de la esclerodermia.

CONCLUSIONES

Las alteraciones capilaroscópicas son frecuentes en pacientes con THH. La presencia de megacapilares podría tener su mayor utilidad clínica en aquellos pacientes con 2/4 criterios de Curaçao sin telangiectasias mucocutáneas. La forma “en bastón” de los megacapilares observada en nuestra serie podría ser un hallazgo característico, lo cual debe ser confirmado en estudios controlados y con mayor tamaño muestral.

PALABRAS CLAVE: Capilaroscopia; Capilares; Megacapilares; Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria; THH.

RESUMO

INTRODUCCIÓN

A capilaroscopia periungueal, técnica sinxela, barata e non invasiva, permite o estudo da microcirculación in vivo, estando indicada principalmente no estudo do Fenómeno de Raynaud e da Esclerosis Sistémica. A Telanxiectasia Hemorráxica Hereditaria (THH), debida a mutacións en diferentes xenes da vía do TGF- β , caracterízase pola presenza de múltiples malformacións capilares en toda a bioloxía que poden condicionar desde epistaxis, sangrados dixestivos, hemorraxias pulmonares ou incluso cerebrais. A pesares desta afección microvascular característica, a capilaroscopia non se utilizou de rutina nesta entidade.

OBXETIVOS

Realizar unha revisión sistemática da literatura, añadiendo a nosa propia serie, buscando os datos existentes sobre os achados capilaroscópicos máis frecuentes nos doentes con THH e a súa correlación cos subtipos xenéticos ou as distintas manifestacións clínicas.

RESULTADOS

Seleccionáronse 6 artigos, nos que se observou unha prevalencia de alteracións capilaroscópicas entre 7-100% dos doentes. O máis frecuente foi a presenza de megacapilares (7-100%), relacionados co subtipo xenético THH1 nun estudo (81,33%, $p < 0.001$), e as malformación vasculares pulmonares en dous (90.69% $p 0.016$ e 76,23%, $p < 0.001$). En outro traballo, os doentes con THH “posible”, sin telanxiectasias mucocutáneas, a positividade do test xenético aumentou desde o 30% se a capilaroscopia era normal, ao 52% ao obxectivar dilatacións, e ao 100% ante megacapilares. Na nosa serie propia, obxectivamos un rasgo morfolóxico “en bastón” dos megacapilares, diferente á morfoloxía “en ferradura” característica da esclerodermia.

CONCLUSIÓNS

As alteracións capilaroscópicas son frecuentes nos doentes con THH. A presenza de megacapilares podería ter a súa maior utilidade clínica naqueles doentes con 2/4 criterios de Curaçao sin telanxiectasias mucocutáneas. A forma “en bastón” dos megacapilares observada na nosa serie podería ser un achado característico, o cal debe ser confirmado en estudos controlados en con maior tamaño mostral.

PALABRAS CHAVE: Capilaroscopia; Capilares; Megacapilares; Telanxiectasia Hemorráxica Hereditaria; THH.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Nailfold capillaroscopy, simple, cheap and non-invasive technique, allows the study of the microcirculation in vivo, whose main indication is the study of Raynaud's Phenomenon and Systemic Sclerosis. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT), due to mutations in different genes of the TGF- β pathway, is characterized by the presence of multiple malformations throughout all the biology, that can cause epistaxis, digestive bleeding, pulmonary or even brain hemorrhages. Despite this characteristic microvascular involvement, nailfold capillaroscopy has not been routinely used in this entity.

OBJECTIVES

To carry out a systematic review of the literature, adding our own case series, looking for existing data about the most frequent capillaroscopy findings in patients with HHT, and their correlation with genetic subtypes or different clinical manifestations

RESULTS

6 articles were selected, in which a prevalence of capillaroscopic alterations between 7-100% of the patients was observed. The presence of megacapillaries was the most frequent (7-100%), related with the genetic subtype HHT1 in one study (81.33%, $p < 0.001$), and pulmonary vascular malformations in two (90.96%, $p = 0.016$ and 76.23%, $p < 0.001$). In another study, patients with "possible" HHT, without mucocutaneous telangiectasia, the positivity of the genetic test increased from 30% if capillaroscopy was normal, to 52% when dilatations were observed, to 100% in the case of megacapillaries. In our own series, we have observed a "cane" morphological feature of the megacapillaries, different from the "horseshoe" morphology characteristic of scleroderma.

CONCLUSIONS

Capillaroscopic abnormalities are common in patients with HHT. The presence of megacapillaries could have its greatest clinical utility in those patients with 2/4 Curaçao criteria without mucocutaneous telangiectasia. The "cane" shape of the megacapillaries observed in our series could be a characteristic finding, which must be confirmed in controlled studies with a larger sample size.

KEYWORDS: Capillaroscopy; Capillaries; Megacapillaries; Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia; HHT.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL

La capilaroscopia periungueal es una técnica sencilla, barata y rápida, que se puede realizar en la propia consulta. No es invasiva y permite estudiar la microcirculación “in vivo”, contando con una alta sensibilidad y valor predictivo en aquellas indicaciones en las que está bien establecida, especialmente en la esclerosis sistémica.

En aquellas enfermedades en las que el daño de la microvasculatura es un factor patogénico, las alteraciones pueden ser visibles en la capilaroscopia mucho antes de que sean evidentes sus manifestaciones clínicas.

1.1.1. BREVE HISTORIA DE LA CAPILAROSCOPIA

Johan Christophorous Kolhaus fue el primero en observar en 1663 los capilares a nivel del lecho ungueal. A partir de esto varios investigadores usaron lentes de magnificación para la observación de capilares en distintas partes del cuerpo como conjuntiva y labios. Es al médico italiano Giovanni Rasori (1766-1831) al que se le atribuye por primera vez la relación entre la inflamación conjuntival y un “nudo enmarañado de capilares” (1).



Como parece comprensible, el desarrollo de la capilaroscopia está necesariamente ligado y supeditado a los avances en la microscopía (ya que un capilaroscopio no deja de ser un sistema óptico de lentes). Sin embargo, el desarrollo de la capilaroscopia para la aplicación clínica tuvo que esperar a las investigaciones realizadas por Mariq et al. en 1980 (2). Usando un capilaroscopio de campo amplio, describió un patrón característico de la esclerodermia sistémica (SSc). Este patrón, al que denominó “patrón de esclerodermia” consistía en capilares dilatados (megacapilares) asociados a hemorragias y áreas más o menos avasculares. De esta manera, se podía distinguir de manera precoz aquellos pacientes con fenómeno de Raynaud (FR) que iban a desarrollar SSc, de aquellos otros con fenómeno de Raynaud primario.

Finalmente, y de manera más reciente, en el año 2000, Cutolo et al. (3) reclasificaron los patrones observados en pacientes con esclerodermia sistémica en 3 fases o estadios: 1) “*Early*”, consistente en la presencia de capilares bien distribuidos y ocasional aparición de megacapilares y microhemorragias, sin pérdida de capilares; 2) “*Active*”, con desorganización del patrón normal, frecuentes megacapilares y microhemorragias y pérdida de capilares; y finalmente 3) “*Late*”, con gran desorganización de la distribución capilar y grandes áreas avasculares (Ver **tabla 1**).

Uno de los últimos avances que se está intentando desarrollar y trasladar a su aplicación clínica es el uso de aplicaciones y de la inteligencia artificial para procesar y

analizar las imágenes, eliminando de esta manera la variabilidad interobservador y proporcionando diagnósticos más rápidos y exactos (4).

TABLA 1. PATRONES CAPILAROSCÓPICOS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

PATRÓN	CARACTERÍSTICAS	IMAGEN CARACTERÍSTICA
TEMPRANO	<ul style="list-style-type: none"> - Ocasionales megacapilares y microhemorragias - No pérdidas capilares 	
ACTIVO	<ul style="list-style-type: none"> - Desorganización patrón normal - Frecuentes megacapilares y microhemorragias - Áreas avasculares 	
TARDÍO	<ul style="list-style-type: none"> - Completa desorganización patrón normal - Grandes áreas avasculares 	

Adaptación de Cutolo et al. (*J Rheumatol.* 2000;27(1):155-160). Imágenes cortesía del grupo GREC-GEAS (Sociedad Española de Medicina Interna).

1.1.2. LA TÉCNICA CAPILAROSCÓPICA BÁSICA

Debido a la sencillez, rapidez y carácter no invasivo de la técnica, esta no requiere ninguna preparación previa especial.

Se recomienda que el paciente esté en reposo en una habitación a temperatura cálida y estable, aproximadamente entre los 20-25 grados (en la propia sala de espera) al menos durante los 15 minutos previos a la realización de la prueba.

Las recomendaciones que se le harán al paciente serán que no se realice ningún tratamiento estético en el área periungueal en las 2 semanas previas la realización de la capilaroscopia, y que evite fumar y tomar cafeína en las 3-4 horas previas, debido a la capacidad vasoconstrictora de los mismos.

El lugar de elección para la realización de la capilaroscopia es el lecho ungueal, debido por una parte a lo superficiales que son los capilares en esta zona, y por otra que estos son paralelos a la superficie, en contraste con otras zonas corporales donde son perpendiculares (5).

Para proceder a la realización de la prueba se colocará una gota de aceite sobre el lecho ungueal del paciente, con el objetivo de mejorar la visualización al eliminar el aire entre la piel y la lente. Se comenzará la exploración con las lentes de menor aumento y se irá incrementando el mismo progresivamente. No existe un consenso entre autores sobre que dedos usar: unos analizan todos los dedos; otros, prefieren excluir los pulgares, debido al mayor grosor de la epidermis en los mismos; y finalmente, otros solamente utilizan el 4º y 5º dedo debido a la mayor transparencia de la epidermis en estos. Sin embargo, en un estudio publicado recientemente (6), se concluye que la mayor sensibilidad se obtiene al utilizar ocho dedos (del segundo al quinto de ambas manos), siendo por tanto este el Gold Standard. A medida que se reduce el número de dedos utilizados, también se reduce la sensibilidad para la detección de anomalías. Si por razones de tiempo el clínico no puede analizar todos los dedos, la mejor combinación alternativa sería analizar los dedos anulares de cada mano (7).

1.1.3. ANÁLISIS CAPILAROSCÓPICO

Se puede usar un amplio rango de instrumentos para realizar la capilaroscopia (8), desde los más sencillos como el ojo desnudo (sólo útil para grandes alteraciones), pasando por oftalmoscopios y dermatoscopios (estos dos últimos de menor coste y mayor portabilidad, aunque no tienen tanta capacidad de discriminación ni son útiles para investigación), los capilaroscopios clásicos (microscopios de campo ancho conectados a una cámara, con la ventaja que permiten ver todo el lecho ungueal a la vez y por tanto reconocer patrones fácilmente) o los más modernos sistemas ópticos conectados a los móviles inteligentes. Todos tienen diferentes costes, calidades de imagen y entrenamiento necesario. Sin embargo, de aquí en adelante nos referiremos a la videocapilaroscopia (NVC, Nailfold Videocapillaroscopia), debido a que se pueden alcanzar grandes aumentos (hasta 500x, aunque lo más utilizado es 200x), la posibilidad de registrar las imágenes de manera informatizada y de realizar mediciones automatizadas (como, por ejemplo, el grosor de los capilares, velocidad de flujo capilar...). Es por esto que se trata del sistema más utilizado actualmente, a pesar de ser relativamente caros y requerir un entrenamiento para poder sacarle el máximo rendimiento.

Conseguir estandarizar el análisis que se realiza de las imágenes es muy importante por diversos motivos, pero sobre todo para permitir la comparación entre series de pacientes y entre diversos centros, permitiendo comparar así los resultados, así como para intentar mitigar la variabilidad interobservador.

1.1.3.1. Análisis cualitativo

En el análisis cualitativo se hace un análisis “global” del patrón, pudiendo de esta manera hacer una división entre patrón normal, patrón esclerodermiforme (“*early*”, “*active*”, y “*late*”, previamente discutido), y patrón inespecífico.

1.1.3.2. Análisis semi-cuantitativo

En el análisis (semi)-cuantitativo se realiza un análisis de determinadas características por unidad de medida (como por ejemplo por milímetro). Las características a evaluar son: 1) densidad capilar; 2) morfología capilar; 3) tamaño capilar; y 4) presencia o ausencia de microhemorragias (8).

Concretamente, el sistema de puntuación propuesto por el grupo italiano de A. Sulli, M. Cutolo et al. (9) va desde el 0 al 3, utilizando los siguientes valores: 1) 0 = ausencia de alteraciones; 2) 1 = menos del 33% de alteraciones o reducción en capilares; 3) 2 = entre el 33 y 66%; y 4) 3 = más del 66% de alteraciones, todas ellas por milímetro lineal.

Para realizar el cálculo, en cada dedo se obtiene la puntuación media de 4 imágenes, cada una de 1 mm lineal. Finalmente, se suma la puntuación de todos los dedos analizados y se divide entre el número de dedos analizados, obteniendo así la puntuación global para cada uno de los parámetros que se analicen.

Por otra parte, este mismo grupo creó un score llamado “*microangiopathy evolution score*”, consistente en la suma de la puntuación de 0-3 de los parámetros de pérdida de capilares, desorganización del patrón capilar y ramificaciones, obteniéndose por tanto una puntuación de 0-9, que se ha visto que aumenta según avanza la afectación vascular en la SSc. Por el contrario, y a pesar de lo que se pueda pensar, tanto los megacapilares como las microhemorragias se hacen menos frecuentes según avanza la enfermedad (y por tanto su puntuación disminuye), siendo más característicos de las primeras etapas (3).

1.1.4. SEMIOLOGÍA CAPILAROSCÓPICA

1.1.4.1. La capilaroscopia normal

En general, y a pesar de la existencia de gran variabilidad interpersonal e intrapersonal, se acepta que un patrón capilaroscópico normal consiste en una red homogénea de asas capilares, descritas generalmente como “horquillas”, consistentes en una rama aferente (arterial) y una eferente (venosa, esta última ligeramente más ancha que la primera), unidas por el asa capilar. Se considera un diámetro normal entre 8-10 mm en la rama arterial, y entre 10-14 mm en la rama venosa (10). Además, la densidad capilar habitual es de entre 9-14/mm, siendo la media 10 capilares por mm (1).

Lo normal es que ambas asas capilares, venosa y arterial, no se crucen. Se considera normal la presencia de un único cruce (tortuosidad simple). Dos o más cruces se considerarían tortuosidades patológicas.

1.1.4.2. Capilares dilatados y megacapilares

La medición de la anchura capilar se lleva a cabo en su parte más ancha. Se considera normal una anchura de hasta 20 μm . Entre 20 y 50 μm hablaríamos de capilares dilatados o ectasia capilar (que a su vez puede afectar a todo el capilar, y por tanto denominarse simétrica; o afectar solo a una parte, y denominarse asimétrica o irregular), mientras que por encima de 50 μm (aunque hay autores que refieren 100 μm), de megacapilares (10).

1.1.4.3. Microhemorragias

Se definen como tal lesiones rojo-marronáceas, de morfología y tamaño variable, consecuencia de la extravasación de eritrocitos y de productos de degradación de la hemoglobina de los mismos a través de las células endoteliales dañadas.

1.1.4.4. Pérdida de capilares / Áreas avasculares

La densidad capilar se define como el número de capilares por mm (capilares/milímetro), y es uno de los parámetros capilaroscópicos más importantes (11). Lo habitual es una densidad superior a 7 capilares/mm (aunque existe variabilidad entre autores, algunos refiriendo hasta 12-13 capilares/mm) (12).

1.1.4.5. Edema pericapilar

Son áreas de un color más “claro” que el lecho ungueal subyacente. Además, al realizar la NVC se obtendrá una sensación de “visión borrosa”, debido al propio edema.

1.1.4.6. Ramificaciones capilares




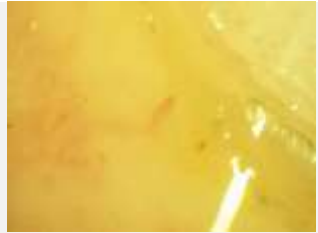



Se considera como tal el nacimiento de pequeñas ramificaciones capilares secundarias a partir del eje central.

1.1.4.7. Banco de peces

También llamado de “puntos y comas”, debido a una apariencia característica de múltiples asas capilares, de pequeño tamaño, oblicuas a la superficie y dispuestas en múltiples filas (10).

En la **Tabla 2** se muestra una comparativa rápida entre lo anteriormente discutido, la capilaroscopia normal y los patrones anormales.

TABLA 2. SEMIOLOGÍA CAPILAROSCÓPICA

HALLAZGO	DEFINICIÓN	IMAGEN CARACTERÍSTICA
CAPILAROSCOPIA NORMAL	Disposición regular de las asas, en forma, número y diámetro normal	
MEGACAPILARES	Diámetro > 50 µm	
MICROHEMORRAGIAS	Extravasaciones hematíes/productos degradación de la Hb.	
PÉRDIDA DE CAPILARES	<7 capilares/mm	
EDEMA PERICAPILAR	Imagen “borrosa”, poco definida, “desenfocada”	
RAMIFICACIONES	Capilares secundarios que nacen de uno mayor	
BANCO DE PECES	Pequeñas asas capilares oblicuas dispuestas en múltiples filas	

Imágenes cortesía del grupo GREC-GEAS (Sociedad Española de Medicina Interna). * Imagen extraída de Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22(6):1093-1108.

1.1.5. INDICACIONES DE LA CAPILAROSCOPIA

La capilaroscopia ha ido ganado progresivo interés clínico desde los años 80 hasta la fecha, debido a sus ya mencionadas ventajas, así como por las diversas investigaciones en las más variadas enfermedades con implicación vascular. Este interés se ve reflejado al introducir las palabras claves “*nailfold capillaroscopy*” en Pubmed, donde podemos ver un gran aumento en las publicaciones anuales con esos términos (Ver **Figura 1**).



Figura 1. Búsqueda en Pubmed de las palabras clave “*nailfold capillaroscopy*”. La línea de puntos se corresponde a la tendencia. Resultados incluidos hasta el 31 de diciembre de 2021.

1.1.5.1. Fenómeno de Raynaud

Constituye la indicación más importante a día de hoy para el uso de la capilaroscopia. El fenómeno de Raynaud (FR) consiste en una serie de cambios de color que sufren las partes acras del cuerpo (generalmente dedos de las manos y pies, aunque también puede ser visible en orejas y nariz). Ocurre como consecuencia a la exposición al frío debido a un fenómeno de vasoespasmo local.

Los mencionados cambios de color consisten en una primera fase de color blanco, debido a la vasoconstricción; a continuación, una fase donde hay un color azulado, debido a la hipoxia; y finalmente los dedos adquieren una coloración rojiza, debido a la reperusión/hiperemia. En esa última fase, además existe dolor, que suele ser urente.

El FR, que afecta a un 3.7% de la población española (3.2% de varones y 4.7% de mujeres) (13), se puede dividir en primario (o idiopático), o secundario (a múltiples enfermedades o drogas, siendo el grupo más importante las enfermedades autoinmunes, como la SSc, el Lupus Eritematoso Sistémico o la Enfermedad Mixta del Tejido

Conectivo). La diferencia clave entre ambas es la isquemia, que mientras en el primario es transitoria, en el secundario puede conllevar daño tisular irreversible (14).

Es por esto que resulta esencial diferenciar entre ambos, además de para poder diagnosticar y tratar la condición subyacente al RP secundario. Para conseguirlo, además de una buena historia clínica y exploración física, disponemos de una potente herramienta como la capilaroscopia, en la cual se encontrará un patrón normal en el primario frente a uno anormal en el secundario (lo más frecuentemente, un patrón esclerodermiforme) (8).

1.1.5.2. Esclerosis Sistémica (SSc)

Muy relacionado con el FR, encontramos la Esclerodermia Sistémica (SSc), causa frecuente de FR secundario. Concretamente, en la NVC encontraremos un patrón esclerodermiforme. Este (ya comentado previamente), fue descrito por Mariq en 1982 (15), consiste en la presencia de megacapilares, áreas avasculares, microhemorragias y desorganización capilar (ramificaciones, debido probablemente a la neoangiogénesis).

Además de en la SSc, este patrón se puede observar en lo que el propio Mariq denominó enfermedades del espectro de la esclerodermia, que, según él, compartían una patogenia común. Estas incluyen la Dermatomiositis y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.

Además, y como también se comentó previamente, Cutolo describió tres fases características, “Early”, “Active” y “Late” (3) (Ver **Tabla 1**).

Finalmente, y debido a su capacidad para proporcionar una ayuda al diagnóstico temprano, en 2013 la ACR/EULAR, introdujeron las anomalías en los capilares periungueales como un criterio clasificatorio más de la SSc (16).

1.1.5.3. Dermatomiositis

La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria que afecta principalmente al músculo esquelético proximal, así como a la piel. Se caracteriza histológicamente por un infiltrado inflamatorio perivascular, que provocará isquemia y consecuentemente necrosis de fibras musculares.

Los hallazgos más característicos en la capilaroscopia de los pacientes con dermatomiositis son la presencia de áreas con disminución de la densidad capilar, microhemorragias y dilatación apical capilar. Sin embargo, lo más relevante y novedoso, es el posible papel de la NVC en la evaluación de la actividad de la enfermedad, algo clásicamente medido con el índice MITAX. Johnson et al. (17) observaron una asociación estadísticamente significativa entre el aumento de la densidad capilar ($p=0.006$) y en la disminución del diámetro apical ($p=0.002$), y una menor puntuación en MITAX. Además, la densidad capilar se asociaba de manera independiente al MITAX. Por tanto, la NVC podría ser una valiosa herramienta en el seguimiento y valoración de la actividad en pacientes con dermatomiositis.

1.1.5.4. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

A pesar de no tener una indicación tan clara como en los dos otros casos anteriores (son los únicos que tienen una indicación bien establecida), también existen numerosos estudios que han investigado -y lo siguen haciendo- el papel de la NVC en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Sin embargo, y como el LES tiene una importante implicación vascular (18), parece lógico estudiar un posible uso de la NVC.

Algunos investigadores han descrito lo que llamaron “Patrón LES”, que consiste en capilares de longitud y tortuosidad incrementada, dilatados, y un plexo subpapilar prominente (19).

Independiente de este patrón descrito por algunos investigadores, de la revisión sistemática de Cutolo et al. anteriormente citada, se extrae que de manera general las personas con LES tienen una menor densidad capilar, con mayor tortuosidad en los capilares existentes y un mayor número de microhemorragias, así como una puntuación semi-cuantitativa significativamente más elevada que en personas sanas.

Finalmente, también es interesante mencionar que la actividad de la enfermedad se ha correlacionado con la puntuación capilaroscópica en numerosos estudios.

1.1.5.5. Síndrome de Sjögren (SS)

El número de estudios investigando el papel de la NVC en el Síndrome de Sjögren (SS) es aún menor que en el caso anterior. El SS es un síndrome que afecta a múltiples órganos y sistemas, siendo el principal afectado las glándulas exocrinas, dando lugar al denominado “síndrome seco”. Uno de estos sistemas afectados es el sistema vascular, lo que es evidente en aquellos pacientes que sufren FR. En concreto, se estima que aproximadamente el 13% de los pacientes con SS sufren FR, de los cuales en el 50% de los casos fue la primera manifestación de la enfermedad (20).

Por tanto, y al ser el RP una manifestación del SS, la capilaroscopia es de nuevo un instrumento interesante en el abordaje de estos pacientes. Al haber tan pocos estudios, la evidencia es baja, y la única conclusión a la que se ha podido llegar en la revisión sistemática de K. Melsens et al. (21), es que la densidad capilar es significativamente menor en pacientes con SS, especialmente en aquellos con FR o con anticuerpos anticentrómero. Otros hallazgos como la presencia de dilataciones capilares, tortuosidades, microhemorragias, un patrón esclerodermiforme... no tienen evidencias estadísticamente significativas.

Como conclusión, se podría decir que a día de hoy la NVC no es una herramienta de demasiada utilidad para evaluar a pacientes con SS, sin embargo, las investigaciones de la misma continúan.

1.1.5.6. Enfermedades no Autoinmunes

Estas situaciones que se van a presentar a continuación, pueden suponer por su alta prevalencia una posible fuente de confusión a la hora de realizar la NVC e interpretar posibles resultados patológicos. Es por eso que conocer estas situaciones (teniendo en

cuenta el contexto clínico del paciente), puede ayudar al clínico en la interpretación y toma de decisiones.

Entre las enfermedades no autoinmunes, quizá la más estudiada sea la Diabetes Mellitus (DM). En diversos estudios se ha reportado que, en los pacientes diabéticos, en contraposición a los sujetos sanos, son más frecuentes los capilares de menor longitud (<200 μm) y con distribución irregular y morfología anormal. Otros hallazgos incluían capilares ectásicos y áreas avasculares. Además, en caso de la presencia de retinopatía diabética, la presencia de neoformaciones, microhemorragias, ectasias y microaneurismas (22). En diversos estudios también se ha observado una correlación entre la duración de la DM y las alteraciones capilaroscópicas.

Glaucoma e Hipertensión Esencial: En ambos, los hallazgos no son específicos, además de haber bastante heterogeneidad entre los distintos estudios.

En el glaucoma lo más destacable sería la disminución de la densidad y alargamiento capilar (especialmente en el glaucoma hipertensivo), presencia de tortuosidad aumentada y de microhemorragias (23).

En la hipertensión esencial, lo más destacable es la presencia de capilares alargados y más finos (al igual que se puede observar en el fondo de ojo en la retinopatía hipertensiva) (22).

1.2. LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (a partir de ahora THH), también conocida como enfermedad de Rendu Osler Weber (apellidos de los tres autores que la describieron en primer lugar), se trata de una enfermedad rara, de base genética, con herencia autosómica dominante.

Henry Jules Louis Marie Rendu hizo la primera descripción de la enfermedad en 1896, describiendo a un hombre de mediana edad con lesiones cutáneas y mucosas y anemia relacionando ambos hechos. Sir William Osler describió en 1901 su carácter familiar. Finalmente, Parkes Weber publicó en 1907 una serie de casos más grande, estableciendo de manera más fidedigna su carácter hereditario (24). A pesar de que aún a día de hoy este epónimo es ampliamente conocido y actualizado, podemos considerar un término más adecuado, por resultar descriptivo de la enfermedad, Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, propuesto por Hanes en 1909.

1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la THH se estima en aproximadamente 1 persona por cada 5-8000 (25). Sin embargo, y debido al “efecto fundador”, existen ciertas áreas geográficas con una prevalencia mucho mayor, como podrían ser determinadas zonas de Francia, Japón, Dinamarca y especialmente en las Antillas Neerlandesas (26), donde además de haber

una alta prevalencia (aproximadamente 20/100000), existe una alta carga de malformaciones arteriovenosas (MAVs) cerebrales.

En el caso de España, el Hospital de Sierrallana, en Cantabria, constituye el centro de referencia. En la comunidad Cántabra, la prevalencia se sitúa en 1/5936 personas, y extrapolando los datos a España, estaríamos hablando de aproximadamente 7835 afectadas por THH (27). Por tanto, estaríamos hablando de una enfermedad rara, siguiendo la definición de la Unión Europea: aquella que afecta a menos de 5 personas por 10000 (28).

Por otro lado, la edad de mortalidad de los pacientes con THH se ve ligeramente adelantada con respecto a la población general, siendo este hecho especialmente marcado en las mujeres, observando un adelanto en la mortalidad de casi una década (mayor tasa de mortalidad entre los 70 y 79 años) (29). Por tanto, podemos afirmar que fallecer de THH es improbable en edades jóvenes, y se va haciendo más probable a medida que se va envejeciendo.

1.2.2. GENÉTICA

Como se ha mencionado, la THH es una enfermedad de base genética, con herencia autosómica dominante y penetrancia variable, que se va incrementando con la edad, de tal manera que se acepta que todos los pacientes con 40 años tienen manifestaciones clínicas (30).

A pesar de ser una enfermedad cuya herencia familiar se conocía de antiguo, no fue hasta 1994 cuando se consiguió descubrir uno de los genes mutados causantes de la enfermedad, el gen de la Endogлина. Unos pocos años después, se descubrió un segundo gen causante, el de la ALK1. Aunque podemos decir que estos eran los dos genes “clásicos” de la THH, los recientes avances en genética molecular, han permitido identificar otros 5 genes implicados, desde HHT3 a HHT5, GDF2 y SMAD4 (31).

Todos estos genes están implicados de una u otra manera en la vía de señalización del Factor de Crecimiento Transformante β , TGF- β por sus siglas en inglés: “*Transforming Growth Factor β* ”. Esta es una compleja vía de señalización (32), en la que se ven implicados tanto los receptores I y II del TGF- β (RI y RII, que tienen actividad serina-treonina quinasa), como algunas proteínas auxiliares que son esenciales para su funcionamiento, como la endogлина o el betaglicano. Es importante reseñar que los genes ALK1 y ALK5 son los encargados de la codificación del receptor tipo I del TGF- β , con la diferencia de que ALK5 es ubicuo, mientras que ALK1 es específico de las células endoteliales; y, por otra parte, actuarán a través de proteínas SMAD diferentes, teniendo por tanto efectos antagónicos (1, 5 y 8 en el caso de ALK1 y 2 y 3 en caso de ALK5). Este complejo realiza la transducción de señales a través de las proteínas SMAD.

El primer paso en el proceso de transducción es la unión del TGF- β al RII, reclutando posteriormente al RI y a la ENG. RII fosforila a RI, fosforilando a su vez a las proteínas SMAD, los cuales se translocan al núcleo para iniciar la transcripción génica, que

promoverá la proliferación endotelial, así como el reclutamiento de células musculares lisas (33).

De esta manera, la vía de señalización del TGF- β es esencial en el proceso normal de angiogénesis, así como en los procesos normales de remodelado y mantenimiento vascular.

En la **Figura 2** se representa de manera simplificada la vía de señalización previamente descrita.

Podemos por tanto hablar de dos genotipos “clásicos” THH1 y THH2, que son los mejor estudiados y además son clínicamente indistinguibles (aunque como veremos en uno son más frecuentes unas manifestaciones viscerales y en el otro, otras).

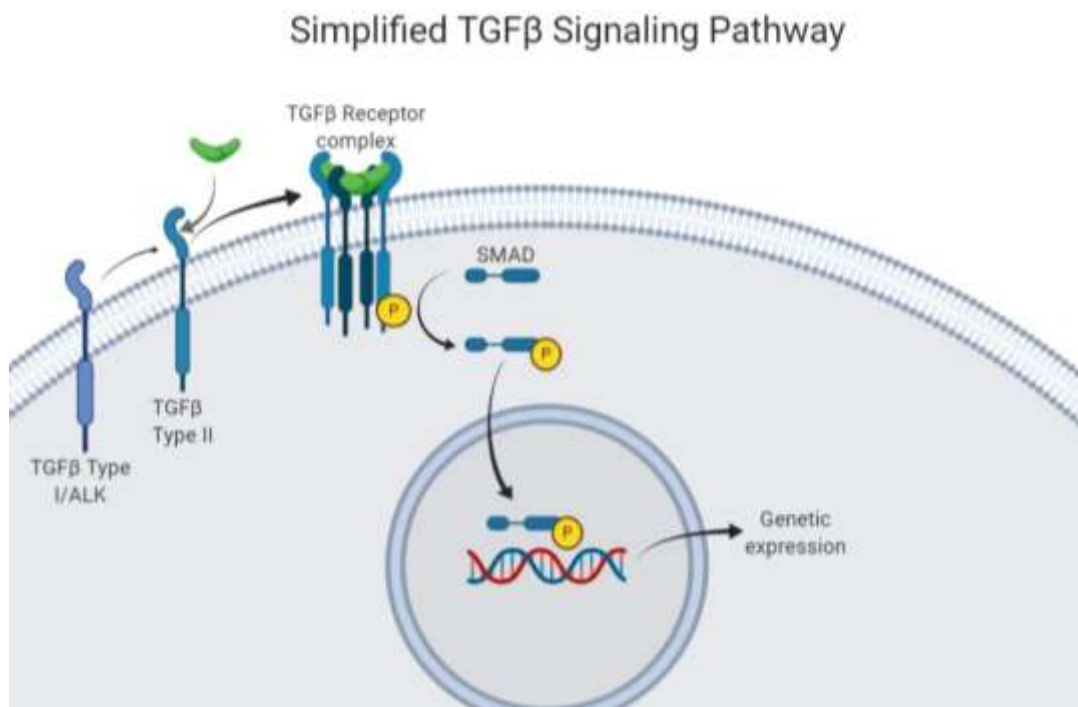


Figura 2. Vía señalización TGF- β simplificada. Obtenida de Fernandez-L A, Sanz-Rodriguez F, Blanco FJ, Bernabeu C, Botella LM. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, a Vascular Dysplasia Affecting the TGF- Signaling Pathway. Clinical medicine & research 2006;4

1.2.3. SUBTIPOS

1.2.3.1. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria Tipo 1. THH1

En la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria Tipo 1 se produce una mutación en el gen de la Endogлина (*OMIM #131195* (31)), localizado en el cromosoma 9q34.11. La Endogлина (ENG) es una glicoproteína homodimérica de membrana expresada en múltiples células y tejidos, como precursores eritroides y células estromales de la médula ósea fetal y de adultos, de células del linaje B... Sin embargo, su expresión mayoritaria y

la que resulta más interesante es en las células endoteliales de todos los vasos sanguíneos del cuerpo, donde juega un papel esencial en su desarrollo y mantenimiento (30). Representa el gen mutado en aproximadamente el 60% de los pacientes con THH.

Su función consiste en participar en la unión del receptor TGFβI y TGFβII, formando un complejo heteromérico encargado de la señalización intracelular. Si tenemos un déficit de ENG, esta unión no se va a poder producir de manera correcta y por tanto no se producirá la transducción de señales al interior celular, derivando en una incapacidad de los vasos para formarse y remodelarse de manera correcta, dando lugar a las características telangiectasias y malformaciones arteriovenosas.

1.2.3.2. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria Tipo 2. HHT2

Cuando se descubrió el gen de la ENG, todos los pacientes con el diagnóstico o sospecha clínica de THH fueron testados. Sin embargo, en muchos ellos se veía que dicho gen no estaba mutado. Es por eso, que mediante estudios de ligamiento genéticos se detectó un segundo locus con un gen mutado. En este caso, el gen se correspondía con ALK1/ACVRL1 (*Activin receptor-like kinase 1*, OMIM #601284 (34))

1.2.3.3. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria asociada a Poliposis Juvenil (THHPJ)

Aunque tanto la poliposis juvenil como la telangiectasia hemorrágica hereditaria ya eran conocidas de manera individual, con sus respectivas mutaciones en los genes SMAD4 o BMPR1A en caso de la primera, y ENG y ACVRL1 en caso de la segunda, y se habían descrito individuos con características fenotípicas de ambos síndromes, no fue hasta el año 2004 cuando Gallione et al. (35) asociaron genéticamente ambos síndromes. Les realizaron un estudio genético a 14 pacientes con clínica de ambos síndromes, no encontraron ninguna mutación patogénica en los genes ENG ni ALK1/ACVRL1, y, sin embargo, todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban mutaciones en el gen MADH4 (SMAD4).

Se hereda al igual que la THH1 y THH2 de manera autosómica dominante, con posible aparición de mutaciones de novo, y solamente representa el 1-2% de todos los casos de THH. Además, y de manera característicamente diferencial con los otros dos síndromes, más allá de los pólipos que definen una parte de este síndrome (que además aparecen con gran frecuencia en el tracto digestivo proximal), las manifestaciones se producen a una edad más temprana, y existe una prevalencia mucho mayor de malformaciones arteriovenosas (variando entre estudios, entre el 60% y el 87% de prevalencia) (36). Otras características distintivas son la presencia de hipocratismo digital, así como la mayor prevalencia de aneurismas aórticos (37).

1.2.4. CLÍNICA

Como se ha mencionado previamente, la penetrancia de la THH es altamente dependiente de la edad, siendo prácticamente completa a los 40 años. Por otro lado, se sabe que existe gran heterogeneidad entre las diferentes manifestaciones entre unos individuos y otros, incluso en aquellos que pertenecen a la misma familia y tienen la misma mutación (32).

1.2.4.1. Epistaxis

La epistaxis es la más frecuente y precoz de las manifestaciones en la THH. Hasta el 50% de los pacientes la presentan a la edad de 10 años, llegando a una penetrancia casi completa (95%) al inicio de la edad adulta (32).

Debido a la ya mencionada heterogeneidad clínica, unos pacientes pueden presentar epistaxis muy leves, sin apenas repercusiones y controlables con tratamientos simples; mientras que otros sufren severas epistaxis, con deficiencia de hierro asociada y necesidad de tratamientos agresivos para su control (25). A pesar de los agresivos tratamientos, ninguno de ellos consigue un control a largo plazo, presentándose recidivas con una altísima frecuencia.

1.2.4.2. Telangiectasias

Las telangiectasias llegan a afectar hasta el 75-80% de los pacientes, y son de aparición algo más tardía que la epistaxis.

Consisten en dilataciones de pequeños vasos sanguíneos, de arteriolas, vénulas o capilares, que característicamente desaparecen a la vitropresión (38). Las localizaciones clásicas son la piel de labios, dedos y mucosa oral, aunque también pueden aparecer en el tracto digestivo, siendo mucho más frecuentes en el proximal (estómago), que en el distal (colon) (25).

1.2.4.3. Malformaciones Arterio-Venosas (MAVs)

Las malformaciones arterio-venosas (MAVs) son comunicaciones directas entre la rama arterial y la venosa, sin paso de la sangre por los capilares. Las localizaciones más características, y por orden de frecuencia, son en el pulmón (PMAVs \approx 30%), hígado (HMAVs \approx 30%) y cerebro (CMAVs \approx 10%).

A pesar de no ser posible hacer un diagnóstico diferencial entre subtipos de THH únicamente por la clínica, en el caso de las MAVs sí que se observa una diferencia entre la THH1 y THH2: Las PMAVs y CMAVs son más frecuentes en la THH1 (y además su combinación en un mismo paciente solo se ha descrito en THH1), mientras que las CMAVs lo son en la THH2 (39).

Las manifestaciones clínicas dependerán del órgano de asiento de la malformación, aunque en la mayoría de los casos las MAVs son asintomáticas:

En el caso de las PMAVs se produce un shunt derecha-izquierda, que además de provocar hipoxemia al dificultar la oxigenación de la sangre venosa, facilita la aparición de migraña con aura, embolias paradójicas y abscesos cerebrales (por lo cual se recomienda el uso de profilaxis antibiótica ante intervenciones del área ORL), siendo una complicación mucho más rara la hemoptisis masiva (40).

Las CMAVs, frecuentemente infradiagnosticadas, pueden provocar ataques convulsivos o sangrados intracraneales, conllevando estos últimos una elevada morbimortalidad (41).

Por último, las HMAVs pueden llegar a provocar insuficiencia cardíaca de alto gasto (definida como: 1) signos o síntomas de IC; 2) GC > 8 L/min; y 3) FE > 50%), hipertensión portal o incluso cirrosis (32).

1.2.5. COMPLICACIONES

1.2.5.1. Sangrado Gastrointestinal. Anemia y Ferropenia.

La presencia de telangiectasias en el tracto gastrointestinal (GI) de pacientes con THH es muy frecuente, apareciendo principalmente en estómago y primeras porciones de intestino delgado (42). Aunque la prevalencia varía según estudios, se estima entre un 13-30% de pacientes con THH, y hasta un 90% de los pacientes con anemia (43).

Muy relacionado con el sangrado GI se encuentra la anemia ferropénica. A pesar de que la principal causa de esta sea la epistaxis, una anemia desproporcionada al grado de epistaxis nos debe hacer sospechar de una hemorragia GI oculta.

Para tratar casos leves de anemia con la suplementación de hierro oral puede ser suficiente; sin embargo, casos más graves pueden necesitar transfusiones múltiples e incluso el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis como la eritropoyetina (32).

1.2.5.2. Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HTP, definida como una presión arterial media en la arteria pulmonar mayor a 25 mmHg) es una grave complicación que pueden presentar los pacientes con THH. Puede ser precapilar o postcapilar, con diferentes tratamientos entre ambos (44).

La postcapilar se produce debido a estados hiperdinámicos, generalmente insuficiencia cardíaca de alto gasto por la demanda generada por grandes fístulas arteriovenosas a nivel hepático, pero también situaciones de anemia por sangrado GI. El tratamiento consistirá en intentar corregir ese estado hiperdinámico con diuréticos, corrección de la anemia o incluso el trasplante hepático.

De manera menos frecuente, también se ha demostrado que la presencia de mutaciones en los genes de la ENG y ACVRL1 pueden conducir a HTP debido a oclusiones y dilataciones de las arterias pulmonares. El tratamiento es el mismo que el de la HTP primaria: antagonistas de la endotelina, análogos de las prostaglandinas...

1.2.6. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico, la herramienta de mayor utilidad de la que se dispone hoy en día son los criterios de *Curaçao*, y así lo reconocen las últimas guías publicadas en 2020, recomendándolos como método de diagnóstico (45). Los criterios de *Curaçao* (46), propuestos en el año 2000, siguen plenamente vigentes a día de hoy. Para poder efectuar el diagnóstico definitivo se requiere cumplir al menos 3 de los 4 criterios, mientras que, si solo se cumplen 2, le pondríamos la etiqueta de posible. Dichos criterios aparecen reflejados en la **Tabla 3**.

TABLA 3. CRITERIOS DE CURAÇAO

1) EPISTAXIS	Sangrados nasales recurrentes
2) TELANGIECTASIAS	Múltiples y en localizaciones típicas: labios, cavidad oral, dedos o nariz
3) LESIONES VISCERALES	Tales como: Telangiectasias GI, PMAVs, HMAVs, CMAVs o MAVs espinales
4) HISTORIA FAMILIAR	Familiar de primer grado con THH según estos criterios

La presencia de 3 criterios se considera diagnóstica, mientras que con la presencia de 2 lo etiqueta de posible.

Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet. 2000 Mar 06;91(1):66-67.

Por otro lado, el panel de expertos de las últimas guías recomienda considerar como casos posibles a todos los hijos de pacientes con THH, al menos que ya haya sido excluida esa posibilidad con un test genético.

A pesar de que se considera que el fenotipo de la THH1 es ligeramente más severo y de instauración más temprana que en la THH2, y de las ya mencionadas diferencias en las MAVs, para poder hacer una distinción definitiva entre ambos es necesario llevar a cabo un análisis genético. Dicho análisis genético actualmente se recomienda para todos los pacientes, empezando por secuenciar los dos genes más comunes, ENG y ACVRL1; si estos fueran negativos, se secuenciaría SMAD4.

1.2.7. TRATAMIENTO

La THH no tiene un tratamiento curativo. Todos los tratamientos van dirigidos a paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se realizan tratamientos tanto médicos, como quirúrgicos o incluso mínimamente invasivos (por radiología intervencionista). Por normal general, se sigue un escalón terapéutico de menor a mayor agresividad. Para tratar la epistaxis son importantes las medidas generales, como mantener un ambiente húmedo, evitar traumatismos locales y suplementos de hierro para el sangrado. Podrían ser necesarias medidas

de taponamiento hasta conseguir un tratamiento más definitivo, normalmente la coagulación local. Si esto falla, habría que recurrir a tratamientos quirúrgicos como septoplastia o embolización de la arteria maxilar interna, o como último escalón terapéutico, con grandes complicaciones, ligadura de la arteria maxilar interna o etmoidales (47).

De igual manera, el tratamiento de elección de las CMAVs y PMAVs es la embolización mediante radiología intervencionista, mientras que en el caso de las HMAVs está totalmente contraindicado, siendo el único tratamiento definitivo en estos casos el trasplante.

Otros tratamientos farmacológicos más novedosos -aunque no por ello con menos controversia en su indicación- incluyen antifibrinolíticos (como el ácido tranexámico, más estudiado que el ϵ -aminocaproico); Terapia hormonal (estrógenos/gestágenos, SERMs o danazol en varones); Antiangiogénicos como el bevacizumab, talidomida o interferón gamma; Inmunosupresores como Sirólimus o Tacrólimus; U otros como antioxidantes (vitamina E), desmopresina tópica, factor VIII recombinante o bleomicina intralesional (47).

1.3. USO DE LA CAPILAROSCOPIA EN LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Al tratarse la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria de una enfermedad cuya patogenia se basa en la afectación de una vía esencial en la vasculogénesis (vía del TGF- β , la cual también se ve implicada en la patogenia de la esclerosis sistémica), y al ser sus principales alteraciones lesiones vasculares (telangiectasias mucocutáneas, malformaciones arteriovenosas...), parece razonable considerar que una prueba no invasiva con las características y utilidad de la capilaroscopia, podría ayudar a demostrar dichas alteraciones en el lecho ungueal, y que incluso dichas alteraciones pudieran preceder a aquellas visibles; además, tampoco parecería descabellado pensar que dichos hallazgos se pudieran correlacionar con una mayor o menor afectación clínica o visceral. A pesar de esto, escasos investigadores han estudiado el papel de la capilaroscopia en dicho campo, habiendo ganado este tema mayor interés desde inicios del presente siglo, y especialmente en la última década.

2. OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es realizar una revisión sistemática de la literatura, a la que añadiremos nuestra propia serie, con respecto a:

- La descripción de los hallazgos capilaroscópicos más frecuentes en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria.
- La correlación de los hallazgos capilaroscópicos con un subtipo concreto de THH o con una mayor severidad clínica.

Con los datos extraídos se intentará evaluar la utilidad de la integración de la capilaroscopia en la práctica clínica de la evaluación y diagnóstico de pacientes con THH.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se seleccionaron los estudios que incluyesen ambas condiciones:

- Pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria diagnosticados siguiendo los criterios de *Curaçao* (46) o con estudio genético positivo.
- Aplicación de la capilaroscopia en dichos pacientes.

3.1.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Se ha realizado una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Web of Science y la librería Cochrane, usando los términos (“Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia” OR “Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia” OR “Rendu Osler Weber”) AND (“Capillaroscopy” OR “Nailfold Capillaroscopy” OR “Nailfold VideoCapillaroscopy” OR “Nailfold Capillary”), con fecha 10/11/2021, sin restricciones temporales ni de idioma.

3.1.3. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Dos revisores examinaron de forma independiente los resúmenes de todos los artículos y los colocaron en un archivo en un gestor bibliográfico. Las referencias de los artículos seleccionados también fueron revisadas y se agregaron las que se consideraron relevantes. Los datos obtenidos de la extracción fueron realizados de forma independiente por los dos revisores, incluyéndolos en una tabla. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

3.1.4. EVALUACIÓN CRÍTICA DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

Los dos revisores evaluaron de forma independiente la calidad de los estudios incluidos mediante los criterios del JBI (Instituto Joanna Briggs) para evaluación crítica para tanto de case reports como de series de casos y estudios de casos y controles (48-50).

En el caso de la evaluación de las series de casos (49) se ha decidido por consenso no contabilizar el “ítem” de evaluación de los *outcomes*, por no ser el objetivo de ninguno de los

estudios. Por tanto, la puntuación total se contabilizará sobre 9 en vez de sobre 10 puntos. Además, en el caso de la evaluación de casos y controles también se ha decidido no contabilizar el “ítem” del periodo de exposición, por igual motivo que en el caso anterior, contabilizando así la puntuación total sobre 9 puntos en vez de sobre 10.

3.2. SERIE PROPIA DE PACIENTES.

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes seguidos en la consulta de Enfermedades Sistémicas e Inmunopatología del servicio de Medicina Interna que cumplan criterios diagnósticos de *Curaçao* para THH (**Tabla 3**).

3.2.2. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue llevado de acuerdo a los principios éticos de la declaración de Helnsinki para las investigaciones médicas en seres humanos (51).

De acuerdo con las directrices del CEIC de Galicia para pequeñas series descriptivas de casos, se solicitó consentimiento firmado por escrito a todos los participantes utilizando un modelo análogo al propuesto para ello por el propio CEIC y que se presenta en el Anexo 3. Todos los consentimientos informados firmados fueron incorporados a la historia clínica electrónica (IANUS) de los pacientes. Todos los datos le fueron proporcionados al estudiante de manera anonimizada.

3.2.3. CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL

Se realizó una capilaroscopia periungueal a cada paciente con un microscopio digital de última generación Smart G-Scope™, con un aumento de 250x y un sensor de 3.5 megapixel CMOS. Se utilizó el software Capillary.io® que realiza un contaje automatizado del número de capilares y su tamaño.

3.2.4. DATOS CLÍNICO-ANALÍTICOS

Se realizó una revisión de los datos analíticos y clínicos más relevantes de cada paciente en la historia electrónica, con extracción a una tabla Excel.

3.2.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Dado el escaso número de pacientes y la ausencia de grupo control para su comparación, se ha decidido no realizar análisis estadístico y limitarse a realizar una descripción narrativa de los hallazgos.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Siguiendo la estrategia de búsqueda indicada anteriormente, se obtuvieron un total de 7 artículos en PubMed, 7 en la Web of Science y 0 en la librería Cochrane. Tras la revisión de los abstracts disponibles y de las referencias de dichos artículos se obtuvieron un total de 16 artículos, 11 tras retirar duplicados, dos de los cuales no cumplían los criterios de inclusión. En 3 de estos 9 artículos restantes no obtuvimos el texto completo, por lo que finalmente se seleccionaron 6 artículos para la realización de la revisión.

Este proceso se ve resumido en la **Figura 3**.

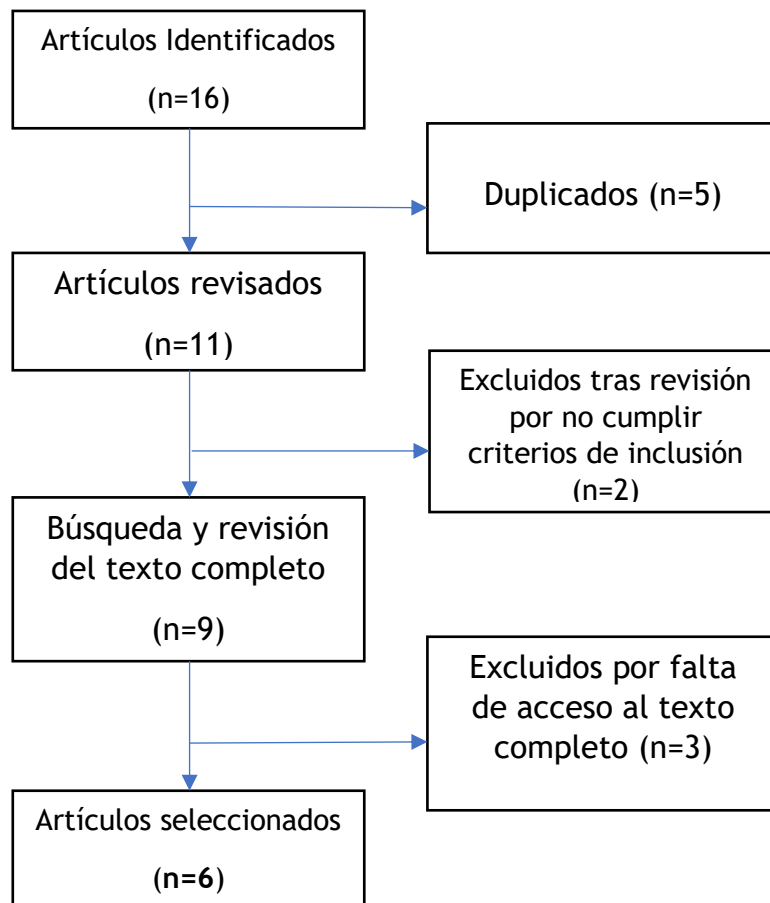


Figura 3. Gráfica de flujo del proceso de búsqueda y selección de los artículos.

4.2. CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Se ha realizado una evaluación crítica tanto de los 3 estudios de casos y controles como de las 2 series de casos y el único caso aislado, siguiendo los criterios del JBI (48-50). La puntuación de dicha evaluación se encuentra reflejada en la **Tabla 4**. Los estudios más robustos

desde el punto de vista metodológico son los de Manger et al. (54 casos vs 40 controles) (52), Pascualli et al. (88 casos vs 27 controles) (53) Zarrabeitia et al. (serie 195 casos) (54) y el de Kroon et al. (923 casos vs 838 controles) (55), alcanzándolos cuatro el máximo de la puntuación en sus respectivas escalas.

4.3. PREVALENCIA DE ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS

Como se puede observar en la **Tabla 4**, la prevalencia de una capilaroscopia patológica oscila entre un 7% y un 100% (52-57), siendo el hallazgo capilaroscópico más frecuente la presencia de megacapilares, frecuentemente rodeados por capilares normales. Dicho hallazgo se puede ver con una frecuencia de nuevo de entre el 7% y 100% de los pacientes.

El segundo hallazgo en frecuencia, a mucha distancia de los megacapilares, son las dilataciones de asa, especialmente del asa aferente. Dicho hallazgo fue hallado en un 4% (2/54) de los pacientes por Manger et al. (52), en un 11% (99/923) por Kroon et al. (55), y en un 100% (1/1) por Gutiérrez et al. (57)

Hallazgos mucho menos frecuentes, únicamente descritos por Zarrabeitia et al. (54), son la presencia de tortuosidades (3.6%, 7/195), microhemorragias (1.5%, 3/195) y patrón en banco de peces (1.5%, 3/195).

4.4. ASOCIACIÓN DE ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS CON LOS DISTINTOS GENOTIPOS DE THH.

En la **Tabla 5** se puede observar un resumen de las dos investigaciones que han estudiado la relación de la capilaroscopia con el genotipo y con la afectación visceral.

En ambos se ha encontrado que la presencia de una capilaroscopia patológica es más frecuente en los pacientes con el genotipo THH1, con unas frecuencias muy similares. En concreto, Zarrabeitia et al. (54) observaron que un 81.33% (61/75) de los pacientes diagnosticados de THH1 presentaban una capilaroscopia patológica; y Kroon et al. (55) describieron que un 85.62% (286/334) de los pacientes con THH1 presentaban hallazgos patológicos en la capilaroscopia. Además, en el estudio de Zarrabeitia se alcanzó la significación estadística con respecto a los otros genotipos.

En cuanto al THH2 los resultados son más heterogéneos. Zarrabeitia (54) describe una prevalencia del 36.69% (40/109) y Kroon (55) del 73.98% (219/296), siendo aun así menores que en el caso del THH1 y no habiendo alcanzado ninguno de los dos la significación estadística

TABLA 4. HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS MÁS FRECUENTES

PRIMER AUTOR, AÑO PUBLICACIÓN	Tipo estudio	Pacientes	Capilaroscopia patológica (N; %)	Megacapilares	Dilatación capilar (asa aferente)	Tortuosidades	Micro-hemorragias	Banco de peces	Limitaciones	Calidad del estudio*
R. MAIRE, 1987 (56)	Serie de casos	4	4 (100%)	4 (100%)	-	-	-	-	Número muy limitado de pacientes; Ausencia grupo control	5/9
J. J. MANGER, 2000 (52)	Casos y controles	54 casos 40 controles	47 (87%) <i>p</i> < 0.001 0	45 (83%) 0	2 (4%) 0	- -	- -	- -		9/9
G. PASCUALI, 2005 (53)	Casos y controles	88 casos 27 controles	6 (7%) 0	6 (7%) 0	0 0	- -	- -	- -	Magnificación máxima escasa, únicamente x16	9/9
M. GUTIÉRREZ, 2010 (57)	Case report	1	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	-	-	-	Número muy limitado de pacientes, ausencia grupo control	6/8
R. ZARRABEITIA, 2017 (54)	Series de casos	195	105 (53.8%)	80 (41%)	-	7 (3.6%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	Investigación únicamente del tercer y cuarto dedo	9/9
S. KROON, 2020 (55)	Casos y controles	923 casos 838 controles	705 (77%) 204 (24.34%)	606 (66%) 57 (6.80%)	99 (11%) * 147 (17.54%) *	-	-	-		9/9

-: INFORMACIÓN NO DISPONIBLE. CALIDAD METODOLÓGICA EVALUADA SEGÚN LOS CRITERIOS DEL JBI PARA SERIES DE CASOS Y PRESENTACIÓN DE UN CASO (48,49)

4.5. CAPILAROSCOPIA Y AFECTACIÓN VISCERAL

En la **Tabla 5** se observa un resumen de la prevalencia de alteraciones capilaroscópicas en pacientes con malformaciones viscerales, evaluados solamente en los trabajos realizados por Zarrabeitia y Kroon (54,55). Se consideró “capilaroscopia patológica” cuando se observaban megacapilares, microhemorragias o tortuosidades.

Zarrabeitia et al. (54) encontraron que un 80.32% (49/61) de pacientes con PMAVs presentaban una capilaroscopia patológica ($p < 0.0001$). La sensibilidad de una capilaroscopia patológica para la detección de portadores de MAVp en la TC torácica fue del 86%, con un buen valor predictivo negativo. Asimismo, la capilaroscopia patológica fue más frecuente en pacientes con un shunt derecha-izquierda significativo (grados 3 y 4) medido por ecocardiografía (46 vs 89.7%, $p < 0.001$).

De igual manera, Kroon et al. (55) observaron que un 76.23% (187/236) de los pacientes con diagnóstico genético y PMAVs presentaban una capilaroscopia patológica ($p < 0.001$).

Los resultados en el caso de CMAVs, aunque no alcanzaron la significancia estadística en ninguno de los dos estudios, sí que obtuvieron resultados similares: 72,72% (8/11) en el caso de Zarrabeitia (54), y 76.66% (23/30) en el caso de Kroon (55).

Finalmente, únicamente Zarrabeitia (54) estudió la prevalencia de alteraciones capilaroscópicas en pacientes con HMAVs, sin objetivar significación estadística (60/111, $p 0.95$).

4.6. CAPILAROSCOPIA Y SEVERIDAD DE LA THH.

Un único estudio, realizado por Kroon et al. (55) ha evaluado la severidad de la THH según la presencia de cambios capilaroscópicos, en concreto evaluando su relación con la presencia de anemia, así como de necesidad de suplementación de hierro y de transfusiones. Entre aquellos pacientes con diagnóstico genético de THH ($n=654$), había menor cifra media de hemoglobina en aquellos con megacapilares que en aquellos con capilaroscopia normal o con dilatación capilar (13.7 g/dL vs 14.2 g/dL, $p 0.022$), mayor necesidad de suplementación de hierro (155 vs 25 pacientes, $p < 0.001$) y mayor necesidad de transfusión (41 vs 5 pacientes, $p 0.004$).

TABLA 5. PREVALENCIA DE ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS SEGÚN SUBTIPO GENÉTICO Y PRESENCIA DE MALFORMACIONES VISCERALES

	Subtipo	Capilaroscopia patológica y subtipo	Capilaroscopia patológica y malformaciones pulmonares	Capilaroscopia patológica y malformaciones cerebrales	Capilaroscopia patológica y malformaciones hepáticas	Capilaroscopia patológica y shunt derecha-izquierda*
R. ZARRABEITIA, 2017 (54)	THH1	61/75 (81.33%) <i>p < 0.001</i>	39/43 (90.,69%) <i>p 0.016</i>	6/7 (85.71%)	26/32 (81.25%)	
	THH2	40/109 (36.69%)	8/16 (50%) <i>p 0.232</i>	2/4 (50%)	31/74 (41.89%)	
	SMAD4	1/1 (100 %)	1/1 (100%)	0	1/1 (100%)	
	Desconocido	3/10 (30%)	1/1 (100%) <i>p 0.11</i>	0	2/4 (50%)	
	Total	105/195 (53.8%)	49/61 (80.32%) <i>p < 0.0001</i>	8/11 (72.72%) <i>p 0,20</i>	60/111 (54.05%) <i>p 0.95</i>	grado 1-2 (46%) grado 3-4 (89.7%) <i>p <0.001</i>
S. KROON, 2020 (55)	THH1	286/334 (85.62%)	187/236 (76.23%) <i>p < 0.001</i>	23/30 (76.66%) <i>p 0.43</i>	-	
	THH2	219/296 (73.98%)			-	
	SMAD4	-			-	
	Desconocido	-	121	18	-	
	Total	705/923 (77%)	357	48	-	

-. INFORMACIÓN NO DISPONIBLE. DATOS EXPRESADOS EN NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE (N, %). SOLO SE MUESTRAN LAS P CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA. * MEDIDO POR ECOCARDIOGRAFÍA

4.7. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE PROPIA DE PACIENTES CON THH.

Ocho pacientes con THH seguidos en la consulta externa firmaron el consentimiento informado. Todos los datos le fueron proporcionados al estudiante de manera anonimizada.

4.7.1. CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL

En la Tabla 6 se resumen los hallazgos capilaroscópicos de cada uno de los pacientes.

En primer lugar, cabe destacar que el software Capillary.io® realiza un análisis automático de todas las fotografías digitales que se incluyen, y por eso existe esa amplia distribución en el número de capilares analizados de cada paciente (entre 102 y 225, ya que en algunos pacientes se incluyeron más fotografías que en otros). Sin embargo, si observamos la densidad capilar media, observamos como es relativamente estable entre pacientes, encontrándose entre 4.3 y 7.6 capilares por mm^2 (media de 5.926 capilares/ mm^2). Por tanto, la primera conclusión que podríamos extraer es que no existen la densidad capilar está conservada.

El dato que más llama la atención es el número de dilataciones (**Figura 4**), presentes en el 100% (8/8) de los pacientes. Entre el 16.8% y el 75.2% de todos los capilares analizados se correspondían con dilataciones capilares (media de 38%, mediana 19.5%), con un diámetro apical medio de dichas dilataciones 25 y 34.3 μm (media de 27.925 μm , mediana 27.2 μm).

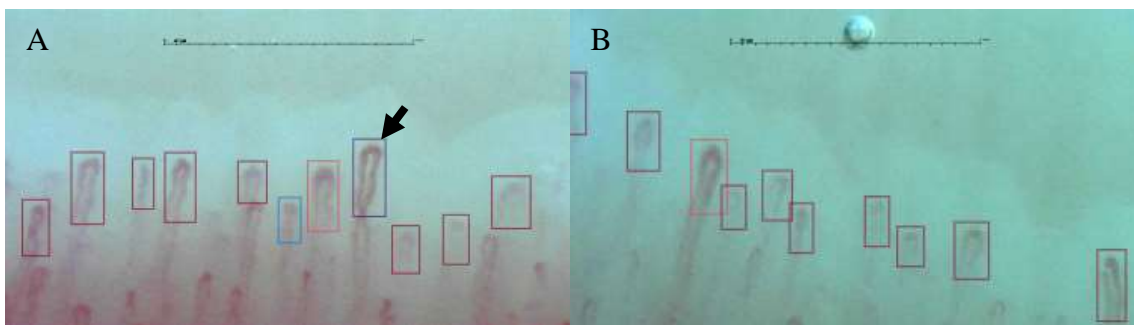


Figura 4. Dilataciones capilares en pacientes con THH, marcadas por un cuadrado de color rojo. La fotografía A permite una comparación rápida con un capilar normal, marcado por un cuadrado azul. Nótese marcado con una flecha una tortuosidad capilar.

TABLA 6. HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS DE UNA SERIE DE PACIENTES DEL CHUS CON HHT

	Nº Capilares analizados	Megacapilares	Dilataciones	Tortuosidades	Ramificaciones	Hemorragias	Diámetro apical μm (\bar{x}) *	Diámetro asa arteria μm (\bar{x}) *	Diámetro asa venosa μm (\bar{x}) *	Densidad/ mm^2
PACIENTE 1	109	0	82 (75.2%)	14 (12.8%)	0	0	27.7 / 30.1 / -	16.6 / 17.4 / -	20.8 / 22 / -	5.0
PACIENTE 2	102	6 (5.9%)	83 (81.4%)	9 (8.8%)	1 (1%)	8	34.7 / 34.3 / 58.0	22.1 / 20.8 / 30.0	28.0 / 26.7 / 35.6	4.3
PACIENTE 3	158	1 (0.6%)	88 (55.7%)	13 (8.2%)	2 (1.3%)	0	25.3 / 28.6 / 130.1	19.3 / 21.1 / -	21.5 / 23.5 / -	4.8
PACIENTE 4	158	1 (0.6%)	30 (19.0%)	20 (12.7%)	0	16	17.2 / 25.0 / 75.1	13.3 / 18.6 / -	16.7 / 22.7 / -	6.7
PACIENTE 5	225	2 (0.9%)	40 (17.8%)	10 (4.4%)	0	5	17.7 / 25.8 / 77.5	11.7 / 12.1 / -	15.2 / 16.7 / -	7.1
PACIENTE 6	128	8 (6.3%)	25 (19.5%)	11 (8.6%)	0	15	18.4 / 25.2 / 80.3	10.5 / 11.0 / 35.1	14.1 / 14.4 / 74.8	7.6
PACIENTE 7	161	2 (1.2%)	27 (16.8%)	10 (6.2%)	0	1	17.0 / 27.1 / -	11.5 / 14.5 / -	15.5 / 22.5 / -	7.1
PACIENTE 8	113	7 (6.2%)	21 (18.6%)	23 (20.4%)	2 (1.8%)	3	20.3 / 27.3 / 72.4	14.0 / 13.9 / 30.5	22.7 / 18.8 / 75.6	5.1

*: DIÁMETRO APICAL MEDIO TOTAL / DIÁMETRO APICAL MEDIO DE LAS DILATACIONES / DIÁMETRO APICAL MEDIO DE LOS MEGACAPILARES

TABLA 7. DATOS CLÍNICOS DE UNA SERIE DE PACIENTES DEL CHUS CON HHT

	GEN	HOMOCIGOSIS/ HETEROCIGOSIS	EPISTAXIS	TELANGIECTASIAS	PMAVs	HMAVs	CMAVs	ANEMIA	HTP	EMBOLIZACIÓN	TRASFUSIÓN
PACIENTE 1	ACVRL1	Hetero.	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No	No
PACIENTE 2	ACVRL1	Hetero.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No
PACIENTE 3	ACVRL1	Hetero.	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No
PACIENTE 4	ACVRL1	Hetero.	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No	Sí
PACIENTE 5	ENG	-	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No
PACIENTE 6	**	-	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	No
PACIENTE 7	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No
PACIENTE 8	ACVRL1	Hetero.	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No

**ANÁLISIS GENÉTICO NO REALIZADO. -: INFORMACIÓN NO DISPONIBLE.

El siguiente hallazgo a destacar en la presencia de megacapilares (**Figura 5**). En nuestro caso un 87.5 % de los pacientes (7/8) presentaban al menos un megacapilar. En concreto, la prevalencia de megacapilares en los pacientes oscilaba entre 1 y 8 megacapilares (entre un 0.6 y un 6.3% del total de capilares analizados). En total, la media de megacapilares en la serie es de 3.375 (3.10%), y la mediana de 2 (1.20%). El diámetro apical de dichos megacapilares oscilaba entre 58 y 130 μm (media de 82.23 μm y mediana de 77.5 μm). Curiosamente, en los megacapilares observados en nuestros pacientes se conserva la diferencia entre el diámetro de la rama venosa (mayor) y la rama arterial característica del asa capilar normal (diámetro rama venosa megacapilar medio de 62 μm ; versus diámetro rama arterial megacapilar medio de 31.86 μm). Esto último es un hecho diferencial con los megacapilares observados en la esclerosis sistémica, en que los que esta diferencia se pierde y la dilatación afecta homogéneamente a todo el capilar. Es muy probable que este sea el motivo de que, desde un punto de vista cualitativo y por tanto subjetivo, la morfología de los megacapilares en el caso de la THH tenga una forma “en bastón” y en el caso de la esclerosis sistémica “en herradura”.

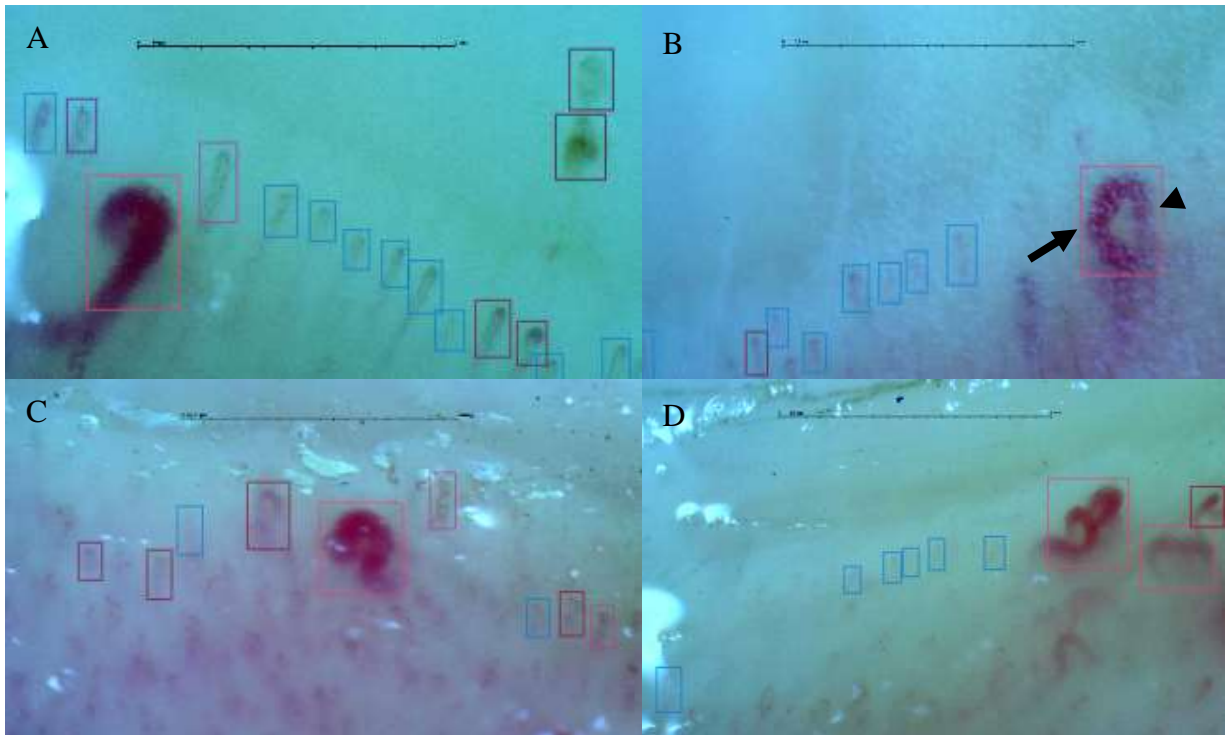


Figura 5. Megacapilares en pacientes con THH. Nótese la mayor dilatación de la rama venosa (marcada con una flecha), que de la rama arterial (señalada con una punta de flecha), efecto claramente visible en la fotografía B.

Es de relevancia mencionar que durante la realización de la capillaroscopia se pudieron observar de forma incidental numerosos capilares muy dilatados y telangiectasias, en filas posteriores a la primera (**Figura 6**), que no fueron objeto de análisis al exceder los límites de estudio de la técnica.

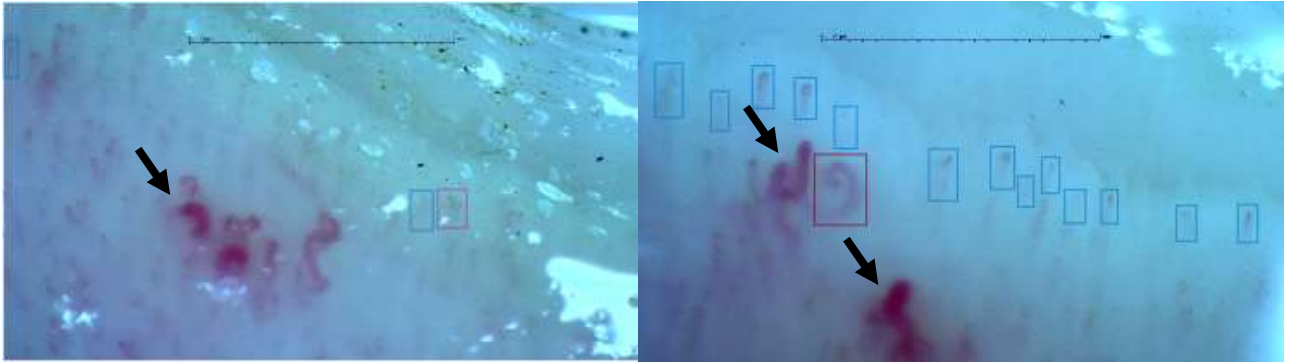


Figura 6. Múltiples telangiectasias cutáneas visibles con el capilaroscopio, no analizadas al situarse en filas posteriores a la primera.

El siguiente hallazgo en frecuencia, aunque probablemente de mucha menor importancia, al ser relativamente frecuente en la población normal, lo constituyen la presencia de tortuosidades. Todos los pacientes (8/8) presentaban tortuosidades, con una frecuencia de entre 9 (8.8% de los capilares analizados) y 23 (20.4% del total de capilares analizados) tortuosidades por paciente. La media se sitúa en 13,75 (10.25%) y la mediana en 12 (8.70%).

Otros hallazgos menos frecuentes fueron la presencia de hemorragias (6/8 pacientes presentaban al menos 1 microhemorragia), y la presencia de capilares ramificados (3/8 pacientes).

Tanto la presencia de tortuosidades, como de microhemorragias y ramificaciones se puede observar en la **Figura 7**.

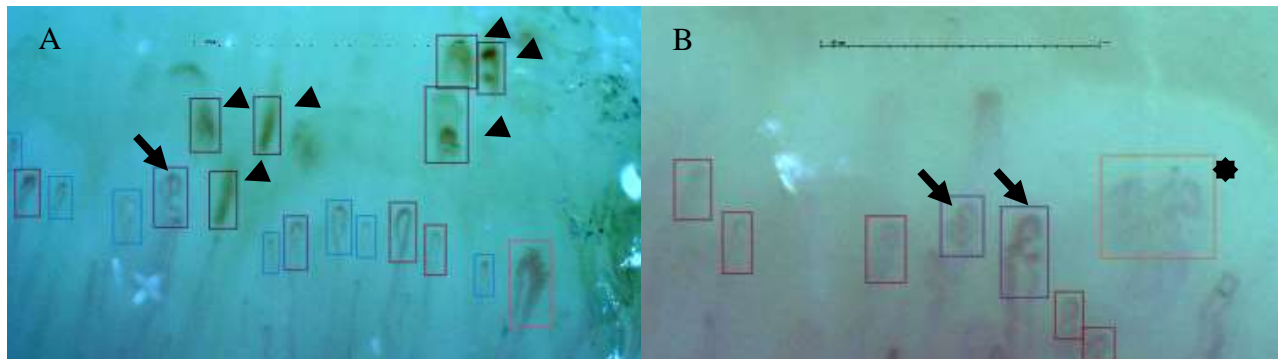


Figura 7. Tortuosidades, microhemorragias y ramificaciones capilares en pacientes con THH. En la imagen A se pueden observar marcados con la punta de flecha numerosas microhemorragias. Tanto en la imagen A como en la B, marcadas con flechas se pueden observar tortuosidades. En la imagen B marcado con un asterisco se observa una ramificación capilar.

4.7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Resumimos los rasgos clínicos fundamentales en la **Tabla 7**.

Todos los pacientes habían presentado epistaxis y tenían telangiectasias mucocutáneas, lo que de entrada ya constituiría 2/4 criterios de Curaçao necesarios para el diagnóstico clínico. Si a ello le sumásemos un hipotético antecedente familiar o la presencia de alguna malformación visceral (como presentan todos ellos), ya

cumpliríamos al menos 3-4/4 criterios de Curaçao y podríamos establecer un diagnóstico clínico.

Cabe destacar que la mayoría de pacientes (5/8, 62.5%) presentaban mutado el gen ACVRL1, siendo el diagnóstico por tanto de TTH2, mientras que solo uno presentaba mutado el gen de la ENG (1/8, 12.5%). Todos ellos presentaban la mutación en heterocigosis. Por otra parte, en uno de los pacientes no se encontraron alteraciones patológicas en el análisis genético y otro no lo tiene realizado.

Se describieron malformaciones hepáticas en la totalidad de nuestros pacientes con el gen ACVRL1 mutado (5/5), además del paciente sin análisis genético, y en aquel en que no se encontró alteración genética. Por otra parte, la presencia de PMAVs es más frecuente en pacientes con THH1. El único paciente con la mutación en la ENG presentaba PMAVs (1/1); malformación también presente en uno de los pacientes con THH2 y en aquel sin test genético. Ningún paciente presentaba CMAVs.

En cuanto a la anemia, 4/8 pacientes (50%) la presentaban, mientras que solo uno de esos 4 necesitó transfusiones. Por último, solo 2/8 pacientes precisaron embolizaciones para tratar alguna de sus malformaciones viscerales, y solo 1/8 presenta HTP.

5. DISCUSIÓN

La capilaroscopia periungueal, una técnica no invasiva utilizada sobre todo para la discriminación del fenómeno de Raynaud asociado a enfermedades autoinmunes, no se utiliza de forma generalizada en otros contextos en los cuales las lesiones vasculares son el estigma principal, como ocurre en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. En la revisión sistemática de la literatura realizada en este Trabajo de Fin de Grado, hemos puesto en relevancia la escasez de estudios que han evaluado la utilidad de la capilaroscopia en este contexto, pero también que en los pocos realizados los resultados han sido relevantes.

Con respecto a la frecuencia de la presencia de una capilaroscopia patológica, definida como con presencia de megacapilares, hemorragias o tortuosidades, la variabilidad entre los diversos estudios es enorme (7%- 100%) (52-57). El estudio que menor frecuencia de alteraciones observó fue el realizado por Pascualli et al. (53), en el que solo encontraron un 7% de pacientes con alteraciones capilares. Sin embargo, es necesario tener presente una importante limitación técnica de su trabajo, ya que usaron una magnificación máxima de solamente x16 aumentos (cuando la estándar de al menos x200, pudiendo a llegar a x500). Es por tanto posible que esta limitación les haya hecho infraestimar los hallazgos. Teniendo en cuenta este hecho, la frecuencia de alteraciones que probablemente se aproxime más a la real sea de entre un 53,8% y un 100% (52,54-57) para la existencia de una capilaroscopia patológica y de entre un 41% y un 100% (52,54-57) para la presencia de megacapilares. En el caso de nuestra pequeña serie, se confirma esta tendencia, con una prevalencia de una capilaroscopia patológica del 100% de los pacientes, y una prevalencia de megacapilares de un 87,5%.

Con respecto a la objetivación de megacapilares, sería razonable, tal y como propone Kroon (55), equiparar los megacapilares presentes en el lecho ungueal con las telangiectasias mucocutáneas, ya que ambos se tratan de dilataciones capilares patológicas. La NVC tendría su mejor rentabilidad pues en aquellos pacientes que cumplen 2/4 de los criterios de Curaçao (THH “posible”), sin telangiectasias mucocutáneas (por ejemplo, historia familiar y epistaxis) (Ver **Figura 8**). En estos pacientes, la posibilidad de un test genético positivo para THH aumentaría desde un 30% si la capilaroscopia fuese normal, a un 52% con la presencia de dilataciones y a un 100% ante la evidencia de megacapilares.

El hallazgo de la diferente morfología “en bastón” de los megacapilares de nuestra pequeña serie de pacientes con THH con respecto a la morfología “en herradura” clásicamente descrita en los pacientes con esclerodermia y enfermedades relacionadas, podría tener un gran interés si fuese confirmada con estudios de mayor tamaño, ya que podría ayudar a definir un hallazgo capilaroscópico característico de esta enfermedad. Esta es la primera vez que se describe este hallazgo.

Por otro lado, no parece casual que la presencia de megacapilares sea mucho más frecuente en pacientes con THH1 (54) y en aquellos con PMAVs (54,55), ya que como se expuso con anterioridad, estas últimas son claramente más frecuentes en pacientes con este genotipo. Es también concordante el hallazgo de una mayor frecuencia de alteraciones capilaroscópicas en pacientes con shunt derecha-izquierda en grado significativo (54), dado que esto sería de nuevo consecuencia de la existencia de PMAVs. Estos resultados apoyan la hipótesis de que los pacientes con una capilaroscopia patológica podrían ser seleccionados para realizar un cribado de malformaciones pulmonares en una etapa aún más temprana que los pacientes con una capilaroscopia normal.

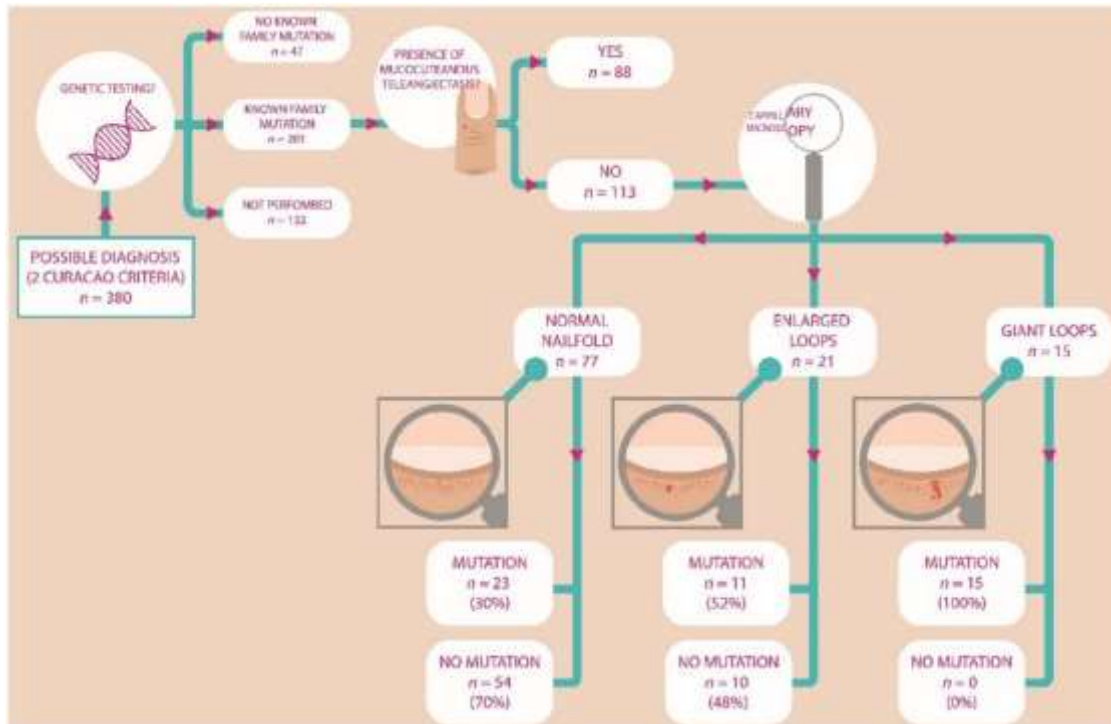


Figura 8. Diagrama de flujo de pacientes con diagnóstico de THH "posible" sin telangiectasias mucocutáneas que fueron sometidos a un test genético. Extraído de Kroon S, Vorselaars VM, Hosman AE, Post MC, Snijder RJ, Mager JJ. Prevalence and diagnostic value of nail fold capillary microscopy in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A retrospective study. *Vasc Med* 2020 -08;25(4):341-347.

Por último, la presencia de alteraciones capilaroscópicas, en concreto, la presencia de megacapilares, pueden alertar de fenotipos más graves que requieran de un seguimiento más estrecho de complicaciones relacionadas, como la presencia de anemia, de requerimientos de suplementación con hierro o transfusionales (55).

A propósito del hallazgo incidental comentado en nuestra serie de la presencia de dilataciones o telangiectasias en filas capilares proximales o en la piel, otros estudios, en concreto en el de Pascualli et al. (53), evaluaron la presencia de capilares dilatados en la piel (concretamente en el dorso de las manos). En su estudio, a pesar de no haber encontrado diferencias significativas en el lecho ungueal, sí las encontraron en el dorso de las manos, en concreto 80/88 pacientes estudiados (91%) presentaban alteraciones no visibles al ojo desnudo.

No cabe duda que la gran limitación del estudio actual es el escaso número de artículos publicados al respecto, así como su gran heterogeneidad. Al ser la THH una enfermedad rara, es difícil en primer lugar conseguir muestras numerosas de pacientes y por otra que surjan equipos médicos con experiencia en su manejo y que se planteen investigación en este campo. Todo ello son hechos que sin duda dificultan la extracción de conclusiones, haciendo falta más estudios y más homogéneos.

Además, indudablemente, la especificidad de la capilaroscopia es limitada, dado que las alteraciones descritas en estos pacientes (dilataciones/megacapilares, hemorragias, tortuosidades...) son hallazgos también característicos de otras patologías, fundamentalmente en el contexto de la esclerosis sistémica y enfermedades relacionadas. Por lo tanto, la utilidad de esta técnica viene condicionada en gran medida por el contexto clínico del paciente.

6. CONCLUSIONES

En la presente revisión sistemática de la literatura sobre el uso de la capilaroscopia en pacientes con THH, hemos objetivado que la presencia de una capilaroscopia patológica es bastante usual, siendo el hallazgo más frecuente la presencia de megacapilares.

El uso de la capilaroscopia podría tener especial relevancia en aquellos pacientes que cumplen 2/4 puntos en los criterios de Curaçao sin telangiectasias mucocutáneas, en la que la presencia de dilataciones o megacapilares va a discriminar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de un test genético positivo para THH.

Además, los pacientes con una capilaroscopia patológica podrían ser seleccionados para realizar un cribado de malformaciones pulmonares, dada la asociación de hallazgos patológicos capilaroscópicos con su presencia.

La presencia de alteraciones capilaroscópicas pueden alertar de fenotipos más graves que requieran de un seguimiento más estrecho de complicaciones como la anemia.

Por último, por primera vez en la literatura hemos descrito la morfología “en bastón” de los megacapilares de los pacientes de nuestra pequeña serie con THH, lo cual debería ser tenido en cuenta en estudios futuros, dado que si se confirmase podría tratarse de un hallazgo característico.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(2):237-248.
- (2) 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.
- (3) Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155-160.
- (4) Gracia Tello B, Ramos Ibañez E, Fanlo Mateo P, Sáez Cómet L, Martínez Robles E, Ríos Blanco JJ, et al. The challenge of comprehensive nailfold videocapillaroscopy practice: a further contribution. *Clin Exp Rheumatol.* 2021. Epub ahead of print. PMID: 34936544.
- (5) Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(6):1093-1108.
- (6) Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson B. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int* [internet] 2015 [cited 14 Sep 2021];2015:17 pages. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/974530/>.
- (7) Dinsdale G, Roberts C, Moore T, Manning J, Berks M, Allen J, et al. Nailfold capillaroscopy—how many fingers should be examined to detect abnormality? *Rheumatology.* 2019;58(2):284-288.
- (8) 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* [internet]. 2020 Mar [cited 14 Sep 2021];19(3):[aprox. 14 pages]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156899722030001X>.
- (9) 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.
- (10) J. A. Todolí Parra. *Manual de Capilaroscopia Periungueal.* Madrid: Adalia; 2009.
- (11) Dima A, Berza I, Popescu DN, Parvu MI. Nailfold capillaroscopy in systemic diseases: short overview for internal medicine. *Rom J Intern Med.* 2021;59(3):201-217.
- (12) Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy - a role in modern rheumatology. *Reumatologia.* 2016;54(2):67-72.
- (13) Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol.* 1993;20(1):66-69.
- (14) Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(11):658-664.
- (15) Maricq HR, Maize JC. Nailfold capillary abnormalities. *Clin Rheum Dis* 1982;8(2):455-478.

- (16) 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. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-1755.
- (17) Johnson D, van Eeden C, Moazab N, Redmond D, Phan C, Keeling S, et al. Nailfold Capillaroscopy Abnormalities Correlate With Disease Activity in Adult Dermatomyositis. *Front Med (Lausanne)* [internet]. 2021 [cited 15 Sep 2021];8: PMID 34447769. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.708432/full>.
- (18) Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent clinics of North America* 2013;57(4):631-655.
- (19) Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, Ingegnoli F, Thevissen 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.
- (20) 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. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol.* 2002;29(4):726-730.
- (21) Melsens K, Leone MC, Paolino S, Elewaut D, Gerli R, Vanhaecke A, et al. Nailfold capillaroscopy in Sjögren's syndrome: a systematic literature review and standardised interpretation. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 126(4):150-157.
- (22) Ciaffi J, Ajasllari N, Mancarella L, Brusi V, Meliconi R, Ursini F. Nailfold capillaroscopy in common non-rheumatic conditions: A systematic review and applications for clinical practice. *Microvasc Res* [internet]. 2020 Sep [cited 25 Sep 2022];131: PMID: 32603698. Available at; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026286220300960>.
- (23) Kosior-Jarecka E, Bartosińska J, Łukasik U, Wróbel-Dudzińska D, Krasowska D, Chodorowska G, et al. Results of Nailfold Capillaroscopy in Patients with Normal-Tension Glaucoma. *Curr Eye Res.* 2018;43(6):747-753.
- (24) Gibbs DD. Rendu-Osler-Weber disease: a triple eponymous title lives on. *J R Soc Med.* 1986;79(12):742-743.
- (25) Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J.* 2003;79(927):18-24.
- (26) Jessurun GA, Kamphuis DJ, van der Zande, F. H., Nossent JC. Cerebral arteriovenous malformations in The Netherlands Antilles. High prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg.* 1993;95(3):193-198.
- (27) Puente RZ, Bueno J, Salcedo M. Epidemiology of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) in Spain. *Hereditary genetics* [internet]. 2016 [cited 29 Sep 2021];5(3). 1000173. Available at: https://www.researchgate.net/publication/312500358_Epidemiology_of_Hereditary_Haemorrhagic_Telangiectasia_HHT_in_Spain.
- (29) Ortega-Torres A, Sánchez-Díaz G, Villaverde-Hueso A, Posada de la Paz, M, Alonso-Ferreira V. Mortalidad atribuida a telangiectasia hemorrágica hereditaria y variabilidad geográfica en España (1981-2016). *Gac Sanit.* 2020;34(1):37-43.
- (30) Lenato GM, Guanti G. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT): genetic and molecular aspects. *Curr Pharm Des.* 2006;12(10):1173-1193.

- (31) Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Baltimore: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 1986 Jun [Actualized 2014 Jan; cited 2021 Oct 01]. Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic, Type 1; HHT1. MIM number [187300]. Available at: <https://www.omim.org/entry/187300>.
- (32) Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica*. 2018;103(9):1433-1443.
- (33) Pomeranec L, Hector-Greene M, Ehrlich M, Blobe GC, Henis YI. Regulation of TGF- β receptor hetero-oligomerization and signaling by endoglin. *Mol Biol Cell*. 2015;26(17):3117-3127.
- (34) Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Baltimore: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 1996 May [Actualized 2019 Feb; cited 2021 Oct 10]. Activin A receptor, Type II-Like1; ACVR11. MIM number [601284] Available at: <https://www.omim.org/entry/601284>.
- (35) Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004;363(9412):852-859.
- (36) Jelsig AM, Tørring PM, Kjeldsen AD, Qvist N, Bojesen A, Jensen UB, et al. JP-HHT phenotype in Danish patients with SMAD4 mutations. *Clin Genet* 2016;90(1):55-62.
- (37) Heald B, Rigelsky C, Moran R, LaGuardia L, O'Malley M, Burke CA, et al. Prevalence of thoracic aortopathy in patients with juvenile Polyposis Syndrome-Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia due to SMAD4. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(8):1758-1762.
- (38) McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet Med*. 2011;13(7):607-616.
- (39) Letteboer TGW, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BPC, Lindhout D, Ploos van Amstel, J. K., et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2006;43(4):371-377.
- (40) Cottin V, Plauchu H, Bayle J, Barthelet M, Revel D, Cordier J. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(9):994-1000.
- (41) Chung MG. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:185-197.
- (42) Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, Lewis M, Pisegna JR, Padua D. Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci*. 2017;62(10):2623-2630.
- (43) Mora-Luján JM, Iriarte A, Alba E, Sánchez-Corral MÁ, Berrozpe A, Cerdà P, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Risk Factors and Endoscopic Findings. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Dec 28 [Cited 26 Jan 2022];9(1). PMID: 31905627. Available at: <https://www.mdpi.com/605582>.
- (44) Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, Vos JA, Mager JJ, Post MC. Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *World J Cardiol*. 2015;7(5):230-237.
- (45) Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):989-1001.

- (46) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66-67.
- (47) Zarrabeitia R, Albiñana V, Salcedo M, Señaris-Gonzalez B, Fernandez-Forcelledo JL, Botella L. A review on clinical management and pharmacological therapy on hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(4):473-481.
- (48) Moola S, Munn Z, Tufanaru C. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. Checklist for case reports. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for Evidence Synthesis.* JBI; 2020. P. 217-269. Available at: <https://synthesismanual.jbi.global>, <https://doi.org/10>.
- (49) Moola S, Munn Z, Tufanaru C. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. Checklist for case series. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for Evidence Synthesis.* JBI; 2020. P. 217-269. Available at: <https://synthesismanual.jbi.global>, <https://doi.org/10>.
- (50) Moola S, Munn Z, Tufanaru C. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. Checklist for case control studies. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for Evidence Synthesis.* JBI; 2020. P. 217-269. Available at: <https://synthesismanual.jbi.global>, <https://doi.org/10>.
- (51) WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
- (52) Maire R, Schnewlin G, Bollinger A. Video-microscopic studies of telangiectases in Osler's disease and scleroderma. *Schweiz Med Wochenschr* 1986;116(11):335-338.
- (53) Mager JJ, Westermann CJ. Value of capillary microscopy in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Dermatol.* 2000;136(6):732-734.
- (54) Pasculli G, Quaranta D, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Guanti G, et al. Capillaroscopy of the dorsal skin of the hands in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *QJM.* 2005;98(10):757-763.
- (55) Gutierrez M, De Angelis R, Bertolazzi C, Grassi W. Capillaroscopic scleroderma-like pattern in patients without connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(10):1994-1996.
- (56) Zarrabeitia R, Aurrecoechea E, Fariñas-Álvarez C, Fontalba A, Zarauza J, Ojeda L, et al. In Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia Pathological Nailfold Capillaroscopy is Associated with Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Adv J Vasc Med [internet].* 2017 Mar 10 [cited 27 Jan 2022];2(1):[aprox 7 p]. Available at: <https://www.scireslit.com/VascularMedicine/VM-ID14.pdf>.
- (57) Kroon S, Vorselaars VM, Hosman AE, Post MC, Snijder RJ, Mager JJ. Prevalence and diagnostic value of nail fold capillary microscopy in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A retrospective study. *Vasc Med.* 2020;25(4):341-347.

ANEXO 1. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Búsqueda en Pubmed de las palabras clave "nailfold capillaroscopy".	15
Figura 2. Vía señalización TGF- β simplificada.	20
Figura 3. Gráfica de flujo del proceso de búsqueda y selección de los artículos.	30
Figura 4. Dilataciones capilares en pacientes con THH.....	35
Figura 5. Megacapilares en pacientes con THH.....	37
Figura 6. Múltiples telangiectasias cutáneas visibles con el capilaroscopio.....	38
Figura 7. Tortuosidades, microhemorragias y ramificaciones capilares en pacientes con THH.....	38
Figura 8. Diagrama de flujo de pacientes con diagnóstico de THH "posible" sin telangiectasias mucocutáneas que fueron sometidos a un test genético	41

ANEXO 2. LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Patrones capilaroscópicos en esclerosis sistémica	10
Tabla 2. Semiología capilaroscópica	14
Tabla 3. Criterios de Curaçao.....	24
Tabla 4. Hallazgos capilaroscópicos más frecuentes	32
Tabla 5. Prevalencia de alteraciones capilaroscópicas según subtipo genético y presencia de malformaciones viscerales	34
Tabla 6. Hallazgos capilaroscópicos de una serie de pacientes del chus con HHT.....	36
Tabla 7. Datos clínicos de una serie de pacientes del chus con HHT	36

ANEXO 3. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le ofrece la posibilidad de participar en el Trabajo de Fin de Grado titulado "La utilidad de la capilaroscopia en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria", que está siendo realizado por el alumno de medicina de la Universidad de Santiago de Compostela Martín Naya Rosato, y dirigido por los doctores Bernardo Sopeña Pérez-Argüelles y Mayka Freire Dapena.

1. Antecedentes

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) es un trastorno genético, cuya manifestación clínica más frecuente es la epistaxis, y que muchas veces se puede acompañar de malformaciones arteriovenosas en diferentes órganos.

Partiendo de la base de que existe una afectación en los vasos sanguíneos, nos gustaría buscar si dicha alteración existe también en el lecho ungueal, es decir, es la microcirculación, lo que podría ser un reflejo del resto de los vasos del organismo.

2. ¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo es buscar un patrón de afectación en los capilares sanguíneos periungueales.

3. ¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

Para su participación será necesario realizar una capilaroscopia. Esta es una prueba rápida (de una duración aproximada de 5 minutos), indolora y no invasiva, que se realiza en la propia consulta. Consiste en la observación a través de un microscopio de los capilares que tenemos en el lecho ungueal, debajo de la cutícula. Solamente será necesario aplicar una gota de aceite en cada dedo, que podrá ser posteriormente lavado sin dejar ninguna marca ni resto.

Los únicos requisitos son que acuda a la consulta sin ningún tipo de manicura (esmalte de uñas, uñas de gel...), además de que permanezca en un ambiente templado (como podría ser la sala de espera) unos 15 minutos antes de la realización de la prueba.

Por tanto, se le solicita permiso para utilizar las fotografías de sus capilares fines puramente científicos, para intentar describir algún patrón específico de afectación capilar.

Además, se le pide consentimiento para recoger determinados datos considerados relevantes de su historia clínica electrónica.

4. ¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

Participar en este estudio no supone ningún riesgo para usted.

5. ¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Es posible (aunque no es seguro) que se detecte algún patrón de afectación característico. Si esto fuera así, en un futuro esta misma prueba podría usarse en pacientes cuya clínica es dudosa, como una aproximación diagnóstica inicial.

6. ¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que se realice de su enfermedad ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

7. ¿Existen intereses económicos en este estudio?

Este estudio no tiene ningún tipo de financiación, ni pública ni privada. Ni el investigador ni usted recibirán ningún tipo de retribución por su participación.

8. ¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente cualquier tipo de duda que le surja. En caso de duda, puede ponerse en contacto con los doctores Bernardo Sopeña Pérez-Argüelles o Mayka Freire Dapena del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Santiago de Compostela.

9. Confidencialidad:

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación. Tal y como contempla la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto: La utilidad de la Capilaroscopia en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria.

Investigadores principales: Dr. Bernardo Sopeña, Dra. Mayka Freire Dapena

Servicio: Medicina Interna

Yo, _____ he sido informado por el Dr. _____, colaborador/a del citado proyecto de investigación, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - o Cuando quiera.
 - o Sin tener que dar explicaciones.
 - o Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

DNI del paciente:

Fecha:

Firma:

Fecha:

Firma del investigador:

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, _____ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha _____

Firma _____