



ÚLCERAS DIGITALES EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

EMMA BELTRÁN CATALÁN, JOSÉ A. ROMÁN IVORRA, JUANJO ALEGRE SANCHO, INMACULADA CHALMETA VEDEJO,
NAGORE FERNÁNDEZ-LLANIO COMELLA Y JOSÉ IVORRA CORTÉS

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

RESUMEN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, que se caracteriza por un depósito excesivo de tejido colágeno y otros componentes de la matriz extracelular en la piel así como en otros órganos internos, principalmente en el pulmón, el riñón y el tracto gastrointestinal. Las úlceras digitales se consideran por su morbilidad como una complicación frecuente y grave de la esclerosis sistémica, y se estima que afectan a la mitad de los pacientes en algún momento evolutivo de su enfermedad, tanto en la forma difusa como en la limitada, y representan la expresión extrema de la isquemia en partes acras. El mecanismo patogénico implicado varía en función de la localización de la lesión. Estudios recientes han demostrado la correlación que hay entre el patrón de capilaroscopia del lecho peringuinal y la afectación vascular periférica como las úlceras digitales. El tratamiento incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas, basándose principalmente en el control de cada uno de los mecanismos implicados en su génesis y prestando especial atención al control y óptimo tratamiento del fenómeno de Raynaud.

Palabras clave: Esclerosis sistémica. Úlceras digitales. Tratamiento.

ABSTRACT

Systemic sclerosis is an autoimmune disease of the connective tissue characterized by an excessive deposit of collagen and other components of the extracellular matrix in the skin as well as in other internal organs, mainly in lung, gastrointestinal tract and kidney. Digital ulcers are considered by their morbidity as severe and frequent complication in systemic sclerosis. These lesions are extremely painful, heal slowly and lead to substantial functional disability. The pathogenesis of digital ulcers differs depending on their location and occurs in up to half of all patients with limited or diffuse systemic sclerosis at some point during their disease. Recent studies have demonstrated a correlation between the nailfold capillaroscopic pattern and the peripheral vascular involvement as well as with digital ulcers. Treatment includes pharmacological and non-pharmacological measures, mainly based on controlling each of the mechanisms involved in their genesis and optimal treatment of the Raynaud phenomenon.

Key words: Systemic sclerosis. Digital ulcers. Treatment.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, que se caracteriza por un depósito excesivo de tejido colágeno y otros componentes de la matriz extracelular (MEC) en la piel así como en otros órganos internos, principalmente en el pulmón, el riñón y el tracto gastrointestinal. A grandes rasgos, en su etiopatogenia se incluyen 3 componentes: vascular, inmunológico y fibrótico, que se encuentran patológicamente interconectados^{1,2}. La expresividad clínica de la ES y su pronóstico pueden ser muy variables. Si bien hay formas de curso clínico benigno, la asociación de manifestaciones cardiopulmonares y renales aumenta de forma notable la morbilidad y la mortalidad

de esta enfermedad. La afectación cutánea es prácticamente constante y constituye una de las principales causas de discapacidad funcional. La distribución de la lesión dérmica y el grado de extensión condicionan tanto el pronóstico de la enfermedad como su clasificación en formas limitadas (afectación cutánea distal a articulaciones metacarpofalángicas) y formas difusas (afectación cutánea proximal a dichas articulaciones, incluyendo además tronco y facies).

Las úlceras digitales (UD), por su morbilidad, se consideran una complicación grave de la ES y se estima que afectan a la mitad de los pacientes en algún momento evolutivo de su enfermedad, tanto en la forma difusa como en la limitada. Por tanto,

se consideran lesiones frecuentes en la ES y representan la expresión extrema de la isquemia en partes acras^{3,4}.

El mecanismo patogénico de la ES no se conoce con exactitud. Se han implicado fenómenos de lesión endotelial, remodelado y obliteración vascular, fenómenos inmunológicos y fibróticos⁵. Estudios recientes han demostrado que la activación del sistema inmunitario es uno de los mecanismos más importantes en la patogenia de la ES⁵⁻⁸. Diferentes citocinas, como la interleucina (IL) 1 y la IL-4, así como determinados factores de crecimiento, como factor de transformación del crecimiento-β (TGF-β, *transforming growth factor beta*), se han propuesto como mediadores del proceso fibrótico tisular a través de la modulación de la síntesis y acumulación de la MEC.

La ES es, por tanto, una enfermedad multisistémica en cuya patogenia se ven implicados como mínimo 3 mecanismos: vascular, inmunológico y fibrótico. La afectación vascular es universal en los pacientes con ES, y hay una amplia variabilidad en cuanto a su gravedad. Está sobradamente demostrado en la literatura que como factor patogénico desencadenante se produce un daño precoz en la microvasculatura que se cronifica y activa una serie de mecanismos que conducen a la lesión y, posteriormente, a las manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas más tempranas, frecuentes y graves, así como las que se asocian a una mayor morbilidad en la ES, son precisamente las que se derivan del daño vascular. Incluyen un espectro amplio y diverso de cambios que afectan fundamentalmente a la microcirculación y a las arteriolas, y pueden afectar también en menor medida a arterias de pequeño y mediano calibre. (Los cambios anatopatológicos que se derivan de esta afectación se comentan más adelante en este capítulo.) La traducción clínica de la afectación vascular está presente prácticamente en el 100% de los pacientes con ES, y hay una amplia variabilidad en cuanto a su gravedad, desde el fenómeno de Raynaud (FR) y las lesiones telangiectásicas cutáneas, las UD con sus complicaciones locales y sistémicas, la hipertensión arterial pulmonar, la disfunción cardíaca, renal y del tracto digestivo, hasta llegar a la fibrosis, en la que se postula una etiología plurifactorial.

Como manifestación clínica estrella asociada a la afectación vascular en la ES destaca el FR, un trastorno frecuente y muy prevalente en la ES y en otras enfermedades del tejido conectivo. En la mayoría de los casos es una de las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad (90% de los pacientes con ES) y la que con más frecuencia traduce el daño vascular, seguido de las UD (50% de los pacientes con ES)^{9,10}. Se considera un fenómeno clínico secundario a la afectación de la microcirculación, que cursa con dis regulación del control neuroendotelial del tono vascular y ocasiona episodios recurrentes de vasoespasmo en regiones acras del cuerpo, más frecuentemente en dedos de manos y pies, desencadenados generalmente por la exposición al frío o por emociones, aunque también puede aparecer de forma espontánea.

La distinción entre FR primario y secundario es de gran relevancia clínica. El primario se debe a una alteración microangiopática funcional no asociada habitualmente a patología sistémica (se estima una incidencia de entre el 3 y el 5%)¹¹⁻¹⁵. Por otro lado, el secundario se asocia frecuentemente a diversas enfermedades del tejido conectivo, suele tener un curso clínico más agresivo y pueden hallarse cambios estructurales en la microcirculación. La ES, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolipídico, la enfermedad mixta del tejido conectivo y la dermatopolimiositis son las enfermedades del tejido conectivo que con más frecuencia cursan con FR secundario. Tras revisar la literatura pueden darse las siguientes cifras: del 21 al 44% en pacientes con lupus eritematoso sistémico^{16,17}, el 13% en pacientes con síndrome de Sjögren primario¹⁸, del 17 al 20% en pacientes con artritis reumatoide¹⁹, el 10% de los pacientes con polimiositis y, finalmente, el 90% de los pacientes con ES y enfermedad mixta del tejido conectivo²⁰⁻²³.

Clínicamente el FR se caracteriza por episodios de palidez y/o cianosis de los dedos seguidos por una fase de hiperemia con reperfusión de los tejidos, de intensidad, duración y frecuencia variables. En casos de FR grave aparecen de forma secundaria lesiones isquémicas y úlceras que, según su localización, extensión y número, dificultan el tratamiento y empeoran el pronóstico. El FR se define como grave cuando hay signos clínicos de isquemia digital crónica sintomática con lesiones tróficas o UD (pérdida de tejido con o sin signos de infección asociada)²⁴⁻²⁶.

ESTUDIO DE LA MICROCIRCULACIÓN

Como se ha señalado previamente, el componente vascular es una pieza clave y central en la patogenia de la ES, de sus manifestaciones clínicas más temidas y particularmente de las que nos ocupan en este capítulo (las UD); por tanto, consideramos importante detenernos en este punto para comentar las técnicas de estudio de la microvascularización, las alteraciones posibles y su control.

Para estudiar la microcirculación se han desarrollado diversos métodos, y el más ampliamente utilizado es la capilaroscopia del lecho ungual. Esta región cutánea permite, por la especial distribución de las papilas dérmicas, la visualización completa de las asas capilares, que se disponen de forma filiforme y paralela a la superficie epidérmica y perpendiculares a la cutícula, y ofrece por tanto una visión directa del componente vascular digital²⁷. La capilaroscopia es una técnica no invasiva que mediante un sistema óptico y una fuente de luz permite determinar la densidad y la distribución de los capilares de forma general, así como su morfología y su tamaño en particular. Es una técnica de gran utilidad en la evaluación del FR y en el diagnóstico precoz y el seguimiento de las enfermedades del tejido conectivo, especialmente la ES.

La capilaroscopia del lecho ungual es una técnica que, además de facilitar el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes, puede ofrecer información acerca de su grado de actividad y su respuesta a los diferentes tratamientos^{28,29}. También puede ser útil para diferenciar el FR primario del FR debido a enfermedades autoinmunes, que se denomina FR secundario³⁰⁻³⁴.

El FR secundario es de curso clínico más agresivo y progresivo, y durante su evolución puede presentar complicaciones isquémicas y UD. Uno de los criterios de clasificación del FR primario es la ausencia de alteraciones en los parámetros capilaroscópicos. La presencia de alteraciones en la morfología de los capilares en el estudio del FR obliga a descartar la presencia de una enfermedad del tejido conectivo. Aunque se descarte una conectivopatía activa, se aconseja realizar un seguimiento periódico de estos pacientes.

Se considera por tanto una técnica de gran utilidad en el diagnóstico precoz y el seguimiento de enfer-

medades del tejido conectivo, especialmente en la ES. La capilaroscopia periumgueal, al ofrecer una visión directa del lecho vascular, muestra alteraciones muy características de esta enfermedad (megacapilares y hemorragias), por lo que es uno de los instrumentos diagnósticos más útiles, sobre todo en sus etapas iniciales. Estas alteraciones capilaroscópicas y el FR pueden preceder, incluso en años, al desarrollo de la esclerodermia, fundamentalmente en el grupo de pacientes con ES limitada. Numerosos estudios han mostrado en la esclerodermia alteraciones en los capilares del pliegue ungual muy características y específicas de esta enfermedad. Estas alteraciones microcirculatorias se denominan patrón esclerodérmico^{35,36} y tienen una sensibilidad del 82 al 97% y una especificidad del 89 al 97%. Más recientemente Cutolo et al³⁷ han descrito 3 patrones evolutivos de capilaroscopia característicos de la ES: precoz, activo y tardío. El patrón precoz se caracteriza por la presencia de algunos capilares dilatados (megacapilares) con alguna hemorragia pero sin pérdida de densidad capilar. En el patrón activo se observa un aumento en el número de megacapilares y hemorragias con desorganización de la disposición capilar en el lecho ungual y pérdida de capilares (áreas avasculares). El patrón tardío se caracteriza por una pérdida extensa de capilares (áreas avasculares), con desorganización del lecho capilar y la presencia en algunos casos de neoangiogénesis en forma de arbustos o ramificaciones capilares. Se considera que hay progresión del daño microangiopático cuando se observa una desorganización de la distribución capilar y una progresiva disminución de la densidad de los capilares asociada a extensas áreas avasculares en el lecho ungual.

Los cambios vasculares observados mediante capilaroscopia tienen un valor predictivo negativo más elevado que su valor predictivo positivo, ya que dichos hallazgos pueden observarse en entidades tan diversas como la enfermedad de Schönlein-Henoch³⁸ o la fiebre mediterránea familiar. No obstante, en la capilaroscopia se han descrito alteraciones morfológicas características y altamente específicas de la ES^{39,40}.

Los megacapilares, las hemorragias y las áreas avasculares son los cambios más frecuentemente hallados en la ES⁴¹⁻⁴³ y se consideran la traducción capilaroscópica de la afectación vascular de esta enfermedad sistémica (fig. 1). Estudios recientes



Figura 1>

Imagen de capilaroscopia en paciente con esclerosis sistémica limitada; destaca la presencia de un megacapilar y hemorragias en banda.

relacionan la disminución en la densidad capilar y la presencia de áreas avasculares con una mayor presencia en la clínica de UD²⁶. En la dermatomiositis⁴⁴, la enfermedad mixta del tejido conectivo⁴⁵ y en el lupus eritematoso sistémico⁴⁶ las tortuosidades, la elongación y la dilatación de los capilares son las alteraciones morfológicas que se observan con más frecuencia.

Estudios recientes realizados por Caramaschi et al⁴⁷ han demostrado la correlación entre el patrón capilaroscópico y la afectación vascular periférica como las UD. Refieren que la gravedad de la afectación vascular aumenta a medida que se observa empeoramiento en el patrón de capilaroscopia, y



Figura 2>

Lesión isquemiconcrotica en fase aguda en la falange distal del quinto dedo.

que los pacientes con un patrón de capilaroscopia tardío según la clasificación de Cutolo et al tienen un mayor riesgo de presentar UD como complicación vascular grave. Al mismo tiempo, defienden la presencia de una correlación altamente significativa entre el empeoramiento de la microcirculación valorado por capilaroscopia y la progresión cutánea, pulmonar y cardíaca de la ES. Concluyen que los pacientes con un patrón de capilaroscopia tardío tienen un riesgo aumentado de presentar enfermedad activa con grave afectación cutánea y visceral comparado con los pacientes con un patrón de capilaroscopia precoz o activo.

La técnica de capilaroscopia más utilizada se basa en la observación directa del lecho capilar ungual con un microscopio óptico adaptado a una cámara y con una fuente de iluminación de luz fría externa con ángulo de incidencia de 45°. Este mecanismo adaptado a una cámara permite almacenar imágenes para el posterior control evolutivo. Habitualmente aumentos de 30-50× son suficientes para valorar aspectos morfológicos del asa capilar⁴⁸.

DEFINICIÓN, CLÍNICA Y FISIOPATOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS DIGITALES

Las UD se definen como lesiones isquémico-necróticas con pérdida de sustancia del tejido dermoepidérmico que se localizan predominantemente en zonas distales de los dedos, en la superficie de extensión de articulaciones (principalmente las articulaciones interfalangicas proximales) o sobre prominencias óseas, que a su vez pueden asociar como complicación añadida la presencia de calciosis subyacente, lo que ensombrece el pronóstico, retarda la curación y aumenta las complicaciones locales. Se consideran la expresión extrema de la isquemia en partes acras (figs. 2-6).

La prevalencia de las UD se estima entre el 30 y el 60% de los pacientes con ES según las diferentes series revisadas. Los datos son variables y dependen de los estudios realizados, y a la hora de revisar la literatura se debe tener en cuenta lo que queda incluido en la definición de UD y el tiempo de seguimiento de los pacientes, ya que, dependiendo de la amplitud de la definición del término UD, la prevalencia se ve modificada. En algunos estudios se consideran dentro del grupo de las UD las denominadas

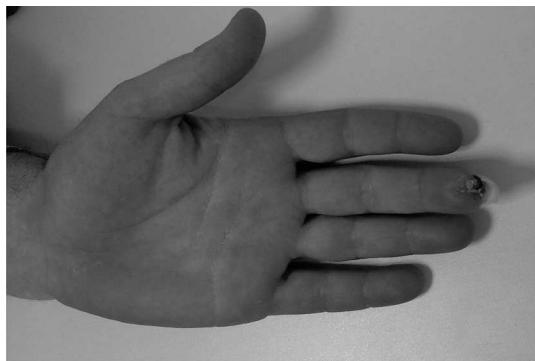


Figura 3>

Lesión isquémica con pérdida de sustancia en la falange distal del tercer dedo.

nadas *digital pitting scars* (depresión digital circundada de hiperqueratosis como expresión de una resolución incompleta o curación de la lesión ulcerada; que a veces se describen como “lesiones tróficas”) (fig. 7). En un estudio realizado por Ostjic en 2005 en una cohorte de 100 pacientes se demostró que el 67% de los pacientes con ES difusa presentaba UD, frente al 46% en la ES limitada, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de telangiectasias cutáneas y resorción distal del penacho^{25,49,50}. Un trabajo reciente publicado por Tiso et al⁵¹ en 2007 en una cohorte de 333 pacientes con ES muestra que las UD están presentes en el 40% de los pacientes, y son más frecuentes en la forma



A



B

Figura 4>

Lesiones isquémiconecróticas múltiples distales y proximales.





Figura 5>

Lesión ulcerada sobre una placa de calcinosis cutánea en el primer dedo de la mano.

difusa (47%) que en la limitada (39%). En otro estudio realizado en 1.012 pacientes italianos por Ferrri et al⁵² se demostró la presencia de UD en el 48% de los pacientes con ES, con una distribución del 43% en ES limitada y del 51% en ES difusa. Un reciente estudio epidemiológico realizado por el grupo europeo EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials And Research) publicado en septiembre de 2007 muestra una menor prevalencia de las UD: 32,9% en la forma limitada y 42,7% en la difusa⁵³. En todos los estudios comentados previamente y en algunos otros revisados se concluye que las manifes-



Figura 6>

Úlcera cicatrizada sobre placa de calcinosis en la superficie de extensión del codo y del antebrazo.

taciones vasculares de la ES son más frecuentes y más graves en pacientes que presentan la enfermedad con autoanticuerpos positivos^{25,54-56}.

La afectación vascular en la ES incluye un amplio espectro de cambios que afectan fundamentalmente a la microcirculación, y la traducción clínica de esta afectación va desde las telangiectasias cutáneas hasta el FR grave con UD.

Estas lesiones en la mayoría de los casos son múltiples²⁶, extremadamente dolorosas, curan muy lentamente (3-15 meses) y tienden a la cronicidad, su localización más frecuente es periférica y distal, y muchas veces conllevan una discapacidad funcional importante asociada que influye muy negativamente en la calidad de vida de los pacientes con ES. Probablemente todo esto pueda deberse en parte a su localización digital distal, a la alteración en la vascularización subyacente, al hecho de que asienten sobre piel esclerótica con fibrosis de la dermis y atrofia de la epidermis, y a las contracturas en flexión que pueden presentar estos pacientes, lo que deja las úlceras más expuestas a traumatismos locales⁵⁷⁻⁵⁹. Hay que tener en cuenta que la piel que rodea las articulaciones en pacientes con ES suele ser la más frágil y atrófica, y esto conlleva que el mínimo traumatismo local —que para personas sanas carecería de importancia— pueda ser en estos pacientes el inicio de una UD o ayudar a su perpetuación.

Otras complicaciones asociadas a las UD son la cicatrización anómala y la pérdida de tejido distal, y cuando se infectan, pueden causar osteomielitis o infecciones graves de los tejidos blandos. Finalmente, pueden progresar a gangrena y requerir la amputación (fig. 8).

La patogenia de las UD se considera en la actualidad todavía parcialmente comprendida, y se cree que aparecen como consecuencia de la combinación de cambios funcionales y estructurales en la microvascularización. La lesión vascular inicial que precede a la aparición de las úlceras se produce a causa de una probable anomalía funcional, como podría ser el vasoespasmo, que en la mayoría de pacientes evoluciona posteriormente hacia una vasculopatía estructural con la presencia de vasoconstricción patológica que desencadena una lesión endotelial con fibrosis intraluminal y perivasculares que conlleva una proliferación de la íntima,



Figura 7>

Lesión trófica o *digital pitting scar* en el pulpejo del dedo.



Figura 8>

Amputación.



provocando así una vasculopatía obliterante que favorece la trombosis intraluminal y, por tanto, la isquemia tisular^{1,2}.

Algunos autores diferencian hasta 3 tipos de lesiones ulcerativas isquemonecroticas en la ES, con una patogenia distinta en cada caso⁵⁹, que varía en función de la localización de la lesión: úlceras de localización distal, úlceras que asientan sobre zonas de calciosis, y úlceras localizadas sobre prominencias óseas y superficies de extensión articular.

Cuando las UD son de localización distal se postula que están más relacionadas con el componente isquémico. Se deben a la isquemia tisular progresiva secundaria a la oclusión de las arteriolas precapilares y a la pérdida de la microvascularización cutánea como consecuencia del vasoespasio mantenido, la proliferación de la íntima vascular y la trombosis²⁶. Se sabe que el vasoespasio persistente secundario al FR es un factor contribuyente para una comprometida oxigenación tisular y para el desarrollo de las UD y produce un daño tisular inducido por los radicales libres de oxígeno. Sin embargo, la frecuencia y la duración de los ataques de FR no han demostrado correlacionarse con la presencia de UD⁶⁰, pero los pacientes con ES que presentan UD asocian con mayor frecuencia un FR grave⁶⁰. La vasculopatía estructural subyacente que se encuentra en los pacientes con ES es otro factor que conlleva al daño tisular isquémico en localizaciones distales. En estudios histológicos de arterias digitales de pacientes con ES se demuestra la existencia de proliferación de la íntima con fibrosis y un estrechamiento de más del 75% de la luz vascular⁶¹. La lesión del endotelio por apoptosis celular está posiblemente mediada por un doble mecanismo: por una parte se conoce la presencia de anticuerpos antiendoteliales en algunos pacientes y, por otro lado, se debe tener en cuenta el daño endotelial crónico producido por episodios mantenidos, repetitivos y alternantes de isquemia y reperfusión a los que se ve sometida la microcirculación. El endotelio dañado produce un aumento de moléculas vasoconstrictoras (endotelina, un péptido derivado del endotelio y uno de los más potentes vasoconstrictores conocidos) y una disminución en la producción de moléculas vasodilatadoras (prostacilinas y óxido nítrico)^{3,59,62}. Otro factor con papel en el desarrollo de las UD distales es la trombosis intraluminal. La activación del endotelio produce un aumento en las moléculas de adhesión (ICAM-1,

VCAM-1 y ECAM-1) y activación de las plaquetas con liberación de sustancias vasoconstrictoras como el tromboxano y la serotonina que contribuyen mediante la vasoconstricción y el enlentecimiento del flujo a la creación de microtrombos intravasculares, de ahí que se considere actualmente a la ES como una enfermedad protrombótica^{59,62-64}.

Como se ha mencionado previamente, el daño endotelial es uno de los acontecimientos más precozmente implicado en la patogenia de la ES⁶⁵⁻⁶⁸. El endotelio lesionado produce un aumento de liberación de endotelinas^{1,2,69}, que además de ser uno de los más potentes vasoconstrictores conocidos y actuar estimulando a los fibroblastos^{70,71} produciendo proliferación celular y fibrosis, también se han visto implicadas en la hipertrofia de las células del músculo liso vascular y el aumento de la permeabilidad de la pared vascular con activación de leucocitos y moléculas de adhesión. Flavahan et al⁷² demostraron que las células del músculo liso vascular de pacientes con ES presentaban un aumento en la actividad alfa2 adrenérgica, lo que provoca vasoconstricción^{73,74}.

Los anticuerpos antiendotelio desempeñan un importante papel en la patogenia del daño estructural vascular. La prevalencia de estos anticuerpos varía según las series revisadas, y están presentes en el 40% de los pacientes con ES difusa y en el 13% de los pacientes con ES limitada⁷⁵. Son positivos en el 30% de los pacientes con ES⁶⁻⁷⁸. Es importante destacar que la presencia de anticuerpos antiendotelio se asocia a FR grave, UD, hipertensión arterial pulmonar, elevación de los reactantes de fase aguda y un patrón de capilaroscopia tardío, según la clasificación de Cutolo et al^{79,80}.

Por el contrario, en las UD que se localizan sobre prominencias óseas y superficies de extensión articular —articulaciones interfalangicas, metacarpofalangicas, codos y tobillos— se considera que el mecanismo patogénico más importante implicado en su producción y su perpetuación es el microtraumatismo repetido en lugares de contracturas crónicas, asociado a una elevada dificultad en la curación por asentar sobre tejido atrófico y con compromiso vascular. Especialmente en los pacientes con ES limitada las áreas de calcinosis subcutánea son una de las localizaciones más frecuentes de laceraciones y ulceraciones del tejido cutáneo y dan lugar a lesiones en las que se observa

exudación de un material blanquecino (depósitos de calcio). Estas lesiones tienden a la recurrencia local y a la posterior cronificación³. El adelgazamiento cutáneo debido a la atrofia de la epidermis, la pérdida de elasticidad y la afectación neurológica periférica característica de estos pacientes contribuyen a disminuir la regeneración y la reparación tisular, lo que cronifica las úlceras y las hace más vulnerables a la infección. Estas úlceras responden peor al tratamiento con agentes vasodilatadores que las de localización distal (figs. 5 y 6)⁸¹.

Aunque las lesiones vasculares en las etapas iniciales de la ES se consideran secundarias a un mecanismo funcional, con el tiempo la mayoría de los pacientes desarrollan una enfermedad vascular estructural establecida. Las biopsias cutáneas⁶¹ realizadas en pacientes con ES sugieren que hay una fibroproliferación de la íntima en las arterias digitales que lleva a un estrechamiento importante de la luz vascular de hasta un 75%. Estos cambios se pueden considerar similares a los que se producen en el pulmón cuando hay hipertensión arterial pulmonar y a los del riñón de la crisis renal. Cuando se presentan estos cambios histológicos establecidos, es poco probable que puedan ser fácilmente influidos por terapias vasodilatadoras. El papel de las trombosis en la isquemia digital y en las UD permanece dudoso. Al final la combinación de vasoespasmo, el daño de la íntima endotelial y el estrechamiento de la luz vascular llevan a un enlentecimiento circulatorio y a que las plaquetas se adhieran e inicien lesión trombótica.

Las UD se sobreinfectan con mucha frecuencia, al menos superficialmente y a veces también en tejidos profundos, lo que empeora su evolución en cuanto al aumento del dolor y tiempo necesario para la curación. La infección de tejidos profundos y osteomielitis suele ser poco frecuente, pero cuando ocurre empeora claramente el pronóstico.

OTRAS LESIONES UNGUEALES Y PERIUNGUEALES ASOCIADAS A LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

La ES es una enfermedad autoinmune que afecta a las arterias de pequeño y mediano calibre y provoca una vasculopatía con fibrosis en las capas arteriales y una fibrosis cutánea. Como consecuencia

de estas alteraciones se producen una serie de cambios en la uña y en la zona periungueal que se describen a continuación.

La isquemia crónica digital distal provocada por el vasoespasmo permanente puede producir una palidez extrema o cianosis, y ambas se consideran manifestaciones graves de un FR (isquemia crónica mantenida en fase de palidez o cianosis) (fig. 9). En casos de isquemia grave pueden observarse cambios en la zona distal de la uña con aparición de zonas hemorrágicas o cianóticas que traducen la vascularización efectiva distal.

Otra alteración ungueal que se observa con frecuencia en los pacientes con ES es lo que se denomina *seudo-clubbing* o dedos en palillo de tambor: hay un aumento de la curvatura longitudinal de la uña, con pérdida de sustancia del lecho ungueal, lo que le da un aspecto de “uña en pico”. Estos cambios se cree que se deben a la fibrosis que se produce en la matriz ungueal como respuesta secundaria a la isquemia mantenida. Normalmente esta alteración se presenta en pacientes con enfermedad cutánea grave, y en la mayoría de ocasiones se asocia a la presencia de UD con pérdida de sustancia y contracturas en flexión de los dedos (fig. 10). El piqueteado o *pitting* ungueal que a veces se observa en estos pacientes se considera secundario a la inflamación y a la alteración de la vascularización en la matriz ungueal⁸².

En cuanto a las alteraciones periungueales más significativas que pueden destacarse en estos pacientes se encuentra la hiperqueratosis irregular de la cutícula con o sin hemorragias. Como consecuencia del daño isquémico mantenido se forma un *pterygium* inverso que oblitera el surco subungueal distal entre la superficie inferior de la uña y la piel que se muestran unidas por este tejido^{83,84}.

Las lesiones cutáneas que con más frecuencia se observan en los dedos son telangiectasias (fig. 11).

En muchos casos la hiperemia del lecho ungueal y la distorsión del capilar son visibles macroscópicamente (fig. 12).

Hay que tener en cuenta que las alteraciones ungueales subyacentes de estos pacientes debidas a la inflamación y a la isquemia mantenidas pueden favorecer la posterior afectación por otros procesos



Figura 9>

Fenómeno de Raynaud en fase cianótica.

comunes, como la infección bacteriana o la onicomicosis.

TRATAMIENTO

En la última década, y teniendo en cuenta las hipótesis de la fisiopatología para la ES, han surgido varias estrategias terapéuticas organoespecíficas que han mejorado la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. No obstante, el escaso número de pacientes y la gran variabilidad en su expresión clínica no han permitido desarrollar estudios aleatorizados controlados que permitan validar definitivamente las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad. Por ello, los parámetros de eficacia de la mayoría de fármacos disponibles se han evaluado a partir de estudios observacionales retrospectivos y prospectivos. Recientemente, un inhibidor de la endotelina-1 (bosentán) ha demostrado, en estudios aleatorizados, su eficacia en

el tratamiento y la reducción del número de nuevas UD en pacientes con ES y alteración digital ulcerosa activa.

No hay ningún tratamiento que haya demostrado un efecto modificador del curso de la enfermedad en la ES hasta la fecha, y el tratamiento se individualiza, en cada caso, en función del órgano afectado⁸. En consecuencia, el tratamiento de las UD se basa en el control de cada uno de los mecanismos implicados en su génesis, prestando una especial atención al control del FR. El tratamiento del FR debe optimizarse mediante el uso de terapias no farmacológicas y farmacológicas.

Terapias no farmacológicas

Es importante instruir a los pacientes acerca de las medidas higiénicas que pueden disminuir la frecuencia y la gravedad del FR. Un factor mayor en el

desarrollo de las úlceras en zonas periféricas es el traumatismo local repetido. El daño inicial puede ser trivial, y esto es algo sencillo en que hay que educar a los pacientes. El uso de cremas de barrera y de guantes puede ser útil para reducir la tendencia a la disrupción epitelial ante mínimos traumatismos. Las úlceras traumáticas suelen ser muy problemáticas en superficies extensoras de las articulaciones en asociación con contracturas y atrofia cutánea. Las flexiones fijas de interfalángicas proximales son lugar común de UD traumáticas.

Deben evitarse en la medida de lo posible las causas que desencadenen el FR, como las situaciones de estrés y la exposición al frío o a los cambios bruscos de temperatura, así como el consumo de tabaco y el uso de drogas o fármacos con acción vasoconstrictora (fármacos simpaticomiméticos, anfetaminas, cafeína, ergóticos, etc.). Inicialmente se sugirió que los fármacos bloqueadores beta no selectivos podían ser causantes de un FR⁸⁵, pero estudios posteriores han demostrado que los bloqueadores beta no inducen vasoconstricción en pacientes con FR⁸⁶. Es importante conocer y enseñar a los pacientes estrategias para mantener el cuerpo y las manos siempre a una temperatura templada;



Figura 10>

Imagen de seudo-clubbing o dedos en palillo de tambor; se observa un aumento en la curvatura longitudinal de la uña con pérdida de sustancia distal.



Figura 11>

Telangiectasias cutáneas palmares.

actualmente hay guías de comportamiento dirigidas a pacientes con FR.

Terapias farmacológicas

La vasodilatación y el uso de antibióticos sistémicos a dosis más elevadas y en pautas más prolongadas de lo habitual suelen ser la base del tratamiento de las UD. No hay que olvidar además en estos pacientes el tratamiento del dolor intenso que producen estas lesiones. La respuesta a vasodilatadores es variable e idiosincrásica en cada paciente. En la mayoría de los casos se realiza un tratamiento combinado, usando anticoagulantes, antiagregantes, antagonistas del calcio, fármacos que actúan

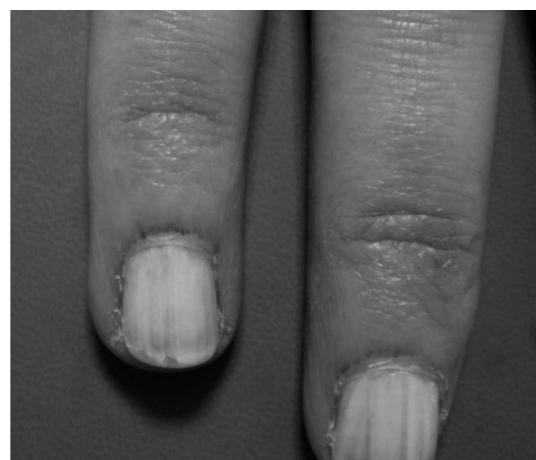


Figura 12>

Hiperemia del lecho ungueal y distorsión del capilar visible macroscópicamente.

sobre el sistema renina-angiotensina, otros vasodilatadores más potentes como el bosentán, el sildenafile, y algunos prostanoïdes intravenosos. Se debe alcanzar la dosis máxima que sea tolerada según la presión arterial del paciente y los efectos secundarios que puedan presentarse.

Cuando hay úlceras es fundamental la aplicación de medidas higiénicas generales de hidratación y antisepsia cutánea; es importante diluir los antisépticos al 5%, ya que la disminución en el pH cutáneo puede retardar la reepitelización. El uso de lidocaína tópica reduce de manera significativa el dolor de los pacientes con UD secundarias a ES, pero las propiedades vasoconstrictoras de este fármaco pueden contribuir al enlentecimiento de su curación.

Fármacos vasodilatadores

Son un grupo de fármacos que por diversos mecanismos de acción producen una vasodilatación arterial y/o venosa.

Antagonistas del calcio. Constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que modifican la entrada de calcio intracelular y bloquean selectivamente los canales lentos dependientes del calcio de voltaje. La especificidad y el lugar de unión al canal del calcio son diferentes para cada grupo químico, lo que explica las diferencias en cuanto a su acción y a sus características farmacológicas. El efecto más marcado de los antagonistas del calcio es la vasodilatación, sobre todo en los vasos de resistencia como son las arteriolas. Actúan sobre la musculatura lisa arterial y producen una potente vasodilatación arteriolar que reduce las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, sin modificar en su mayoría el tono venoso.

A efectos prácticos, y según su estructura química, se subdividen en 3 grupos:

1. *Dihidropiridinas* (nifedipino, amlodipino, felodipino, etc.), fármacos de vida media más prolongada que producen una vasodilatación más gradual y menor activación neurohormonal (simpática) y, por lo tanto, menor taquicardia refleja.

2. *Fenilalquilaminas* (verapamilo), con acción intensa sobre el miocardio y menor en el sistema vascular periférico.

3. *Benzotiazepinas* (diltiazem), que poseen una acción intermedia entre el grupo 1 y 2 sobre la vasculatura periférica.

Los vasodilatadores periféricos han demostrado mayor evidencia de efectividad en el tratamiento del FR primario y secundario en múltiples estudios, y han probado su eficacia en cuanto a la reducción de la frecuencia y gravedad del FR⁸⁷⁻⁹⁰. Por tanto, en la actualidad se consideran el tratamiento de primera línea, con un grado de recomendación A. Hay un estudio que demuestra que a las 16 semanas de tratamiento con nifedipino hay una reducción significativa en el número de UD^{49,91,92}.

Los efectos secundarios que se presentan con mayor frecuencia y que en ocasiones son causa de retirada o cambio de tratamiento son los debidos a su rápida y potente acción vasodilatadora: enrojecimiento facial, cefalea e inestabilidad cefálica, congestión nasal, palpitaciones y taquicardia refleja, astenia, somnolencia, hipotensión y edemas periféricos.

– *Amlodipino*. Es el antagonista del calcio (dihidropiridina) de vida media larga (35-40 h), alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 6-10 h y presenta intensa acción vasodilatadora periférica con poco efecto inotrópico negativo.

Para el tratamiento del FR las dosis utilizadas son de 5 a 20 mg/día, según la respuesta y la tolerancia del paciente⁹³.

En la insuficiencia renal no es necesario el ajuste de dosis. En la insuficiencia hepática se recomienda disminuir la dosis a la mitad. En ancianos se recomienda reducir la dosis a la mitad.

– *Felodipino*. Es un antagonista del calcio (dihidropiridina) de vida media intermedia (10-15 h) que alcanza concentraciones plasmáticas máximas en la primera hora.

Para el tratamiento del FR las dosis utilizadas son de 5 a 10 mg/día, según la respuesta y la tolerancia del paciente⁹⁴.

En la insuficiencia renal no es necesario el ajuste de dosis. En la insuficiencia hepática se recomienda disminuir la dosis a 2,5-5 mg/día. En ancianos se recomienda la reducción de la dosis a 2,5-5 mg/día.

– *Nifedipino*. Es un antagonista del calcio (dihidropiridina) de vida media corta (2-5 h) que alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 1-2 h. Posee intensa acción vasodilatadora periférica con poco efecto inotrópico negativo, por lo que es más útil como antihipertensivo o vasodilatador periférico que como antianginoso. El nifedipino es el más potente vasodilatador arteriolar de todos los antagonistas del calcio y el fármaco del grupo con el que se tiene más amplia experiencia⁸⁷⁻⁹⁰.

Para el tratamiento del FR la dosis utilizada es de 30 a 120 mg/día, según la respuesta y la tolerancia del paciente. Preferentemente se utilizan preparados de liberación retardada, que permitan 1-2 dosis al día⁹².

En un metaanálisis ha demostrado su eficacia en cuanto a la reducción de la frecuencia y de la gravedad de los episodios de FR y una reducción significativa en el número de UD⁹¹.

En la insuficiencia renal se recomienda iniciar tratamiento con dosis bajas que posteriormente, y dependiendo de los controles analíticos, se pueden incrementar. En la insuficiencia hepática se recomienda disminuir la dosis a 15 mg/día. En ancianos se recomienda iniciar el tratamiento a dosis menores.

Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina.

– *Antagonistas del receptor de la angiotensina II*. Son fármacos antagonistas competitivos de los receptores tipo AT₁ de la angiotensina II, que es el que se localiza principalmente en los vasos, el riñón, el corazón, el sistema nervioso central, las glándulas suprarrenales y el útero, a diferencia de los receptores AT₂, que se detectan fundamentalmente en tejidos en crecimiento y en las glándulas suprarrenales. Las acciones características de la angiotensina II están mediadas por la activación de los receptores AT₁.

Hay estudios donde se muestra que reducen la frecuencia y la gravedad de los episodios de FR^{95,96}.

Tienen un efecto vasodilatador por inhibición de la acción constrictora del músculo liso vascular y de la transmisión adrenérgica. Disminuyen también las resistencias periféricas y la liberación de cateco-

laminas a nivel adrenal y presináptico. Inhiben de forma selectiva la liberación de vasopresina por el hipotálamo y la secreción de aldosterona.

El *losartán potásico*, fármaco bloqueador de los receptores AT₁ de la angiotensina II, se considera el fármaco de referencia de este grupo y es el del que se dispone de mayor experiencia. Para el tratamiento del FR las dosis utilizadas son de 50 mg/día, aunque se recomienda iniciar tratamiento con 12,5 mg/día y ajustarlo posteriormente según la respuesta. Hay estudios que han demostrado reducción en la gravedad y de la frecuencia de los episodios de Raynaud mejorando los síntomas clínicos⁹⁷. En la insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min, hay que reducir la dosis a 25 mg/día. En la insuficiencia hepática, reducir la dosis a 25 mg/día y valorar según la respuesta.

– *Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina*. Son un grupo de fármacos que ejercen su acción mediante la inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) tanto tisular como circulante, que es la responsable de la conversión de angiotensina I a II y, en consecuencia, del bloqueo de la cascada del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Producen vasodilatación por un mecanismo mixto (bloquean la formación de angiotensina II, aldosterona y vasopresina), por un aumento paralelo de la bradicinina (que ejerce una acción vasodilatadora a través de sus receptores B₂ endoteliales) y por la producción de prostaglandinas vasodilatadoras.

El *captotril* es un inhibidor de la ECA de vida media corta (2-4 h) que alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 1-2 h. Se trata de un fármaco con amplia experiencia de uso. Para el tratamiento del FR las dosis utilizadas son de 6,5-25 mg/8 h. Hay muy pocos estudios con estos fármacos; han demostrado mejoría en pacientes con RP, pero no se consideran fármacos de primera elección^{98,99}.

El *enalapril* es un inhibidor de la ECA de vida media larga (11 h) que alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 3-4 h. Se trata de un fármaco con amplia experiencia de uso. Para el tratamiento del FR las dosis utilizadas son de 2,5-10 mg/día. Hay muy pocos estudios con estos fár-

macos; han demostrado mejoría en pacientes con RP, pero no se consideran fármacos de primera elección^{100,101}.

Bloqueadores alfa adrenérgicos. Son fármacos antagonistas alfa adrenérgicos muy potentes y selectivos, que bloquean los receptores postsinápticos con dilatación de vasos de resistencia (arteriolas) y de capacitancia (venas). La prazosina es el prototipo de fármaco de este grupo.

Disminuyen las resistencias periféricas por vasodilatación arteriolar y venosa, y disminuyen la incidencia de vasoespasmo digital en pacientes con FR, pero no hay datos en cuanto a su efecto sobre las UD¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Los efectos secundarios limitan su uso en la mayoría de los casos. Pueden producir hipotensión ortostática y síncope —como efecto de primera dosis (a los 30-90 min), más frecuente en personas de edad avanzada—, cefalea, mareo, palpitaciones, astenia, náuseas, congestión nasal y sequedad de boca. Se debe iniciar tratamiento a dosis bajas y por la noche para evitar el efecto de primera dosis.

La *prazosina* es un fármaco bloqueador selectivo alfa₁ adrenérgico de vida media corta (2-3 h) con amplia experiencia de uso que produce hipotensión marcada a la primera dosis. Ha demostrado en diversos estudios efectividad en el tratamiento del FR, reduciendo la frecuencia y la gravedad de los episodios comparada con placebo. No se dispone de estudios que evalúen su efecto en el tratamiento de las UD. La posología utilizada habitualmente es de 1-5 mg/12 h, según la tolerancia y la respuesta clínica. Actualmente, en la práctica clínica se limita su uso por aparición de efectos secundarios^{102,103}.

Hay un bloqueador selectivo alfa₂ adrenérgico, el *OPC-28326*, que utilizado a dosis de entre 10 y 40 mg ha demostrado —en un estudio doble ciego aleatorizado y controlado con placebo— mejorar la perfusión cutánea digital en pacientes con FR secundario a ES¹⁰⁴.

Análogos de las prostaglandinas. Las prostaglandinas son mediadores biológicos derivados de los fosfolípidos de membrana; se denominan eicosanoídes e incluyen prostaglandinas, prostaciclinas, tromboxanos y leucotrienos. Son ácidos grasos

no saturados de 20 carbonos, con un anillo ciclopentano y 2 cadenas laterales cuyo esqueleto básico es el ácido prostanoico. Las prostaglandinas se diferencian entre sí por las sustituciones en el anillo ciclopentano.

Son potentes vasodilatadores de la mayoría de los lechos sanguíneos. Inhiben la agregación plaquetaria y la liberación de neurotransmisores por el sistema nervioso autónomo, y producen una inhibición funcional de los linfocitos T.

En la circulación perinatal ayudan a mantener abierto el conducto arterioso. Disminuyen el volumen de la secreción gástrica, la acidez y su contenido de pepsina. Son mediadores en la respuesta inflamatoria.

Hay múltiples estudios que proponen su utilización con éxito en FR grave con úlceras¹⁰⁵⁻¹⁰⁹.

Los efectos secundarios descritos durante su utilización varían en cuanto a intensidad y gravedad, y los más significativos son: cefalea, hipotensión, bradicardia o taquicardia, náuseas y vómitos, rubefacción y diaforesis, astenia, artromialgias, síndrome seudogripal, trismo, parestesias, reacción febril, dolor abdominal y dispepsia, elevación de la gammaglutamil transpeptidasa, reacción local o dolor en el sitio de inyección.

Otros efectos secundarios más graves, pero poco frecuentes, son la precipitación de una insuficiencia cardíaca congestiva, el síncope, el desencadenamiento de arritmias y la posibilidad de producir una coagulación intravascular diseminada.

Se debe realizar un estrecho control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca antes, durante y después de la perfusión. Está contraindicado en el embarazo y la lactancia, en coagulopatías, en la insuficiencia cardíaca y en la cardiopatía isquémica grave. El riesgo de hipotensión y síncope aumenta cuando se asocian a tratamiento antihipertensivo.

— *Iloprost*. Es un análogo estable de la prostacolina I₂ con acción vasodilatadora y antiagregante, y se emplea por vía intravenosa en situaciones caracterizadas por vasoespasmo periférico grave. Al ser un análogo sintético es más estable y, por tanto, de vida media más larga que el resto de prostaglandinas.

En pacientes con insuficiencia renal y hepática se deben administrar dosis en el rango inferior, puesto que disminuye el aclarado y eliminación del fármaco.

Los efectos secundarios durante el tratamiento son más frecuentes y graves que con el alprostadilo.

Hay varios estudios en los que se demuestra la eficacia del iloprost intravenoso para el tratamiento y la curación de las UD. Se observa una mejoría del FR con disminución significativa en la frecuencia y la gravedad de los episodios en todos los pacientes, con la curación de las UD en un elevado porcentaje y la prevención ante la aparición de nuevas lesiones¹¹⁰⁻¹¹⁵. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, vómitos, cefalea y dolor mandibular, que se registraron únicamente durante los días de la perfusión.

Se han realizado estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes con ES tratados con iloprost. Uno de ellos corresponde a un grupo italiano¹¹⁶ que trató a 30 pacientes durante 3 años, con tratamiento cíclico, y observó —comparando con la situación basal— la mejora del FR y de la puntuación de Rodnan, y 19 de 21 pacientes con UD consiguieron la curación completa. El otro es un grupo español con un seguimiento a 2 años de 23 pacientes, con una pauta de perfusión inicial de 5 días consecutivos y otra de seguimiento de 24 h de tratamiento cada mes. Sus resultados fueron superponibles al anterior trabajo¹¹⁷.

El iloprost oral a dosis de 50 µg 2 veces al día no ha demostrado ventajas en el tratamiento con respecto al placebo¹¹⁸.

Se administra en perfusión intravenosa continua entre 0,5 y 2 ng/kg/min, según tolerancia del paciente. Se inicia a 0,5 y se produce un aumento progresivo hasta 2 ng/kg/min, durante aproximadamente 6 h, con una duración de tratamiento que, según la respuesta clínica, varía entre 5 y 7 días, con posibilidad de repetición de dosis.

— *Alprostadilo*. Es una prostaglandina E₁ que se utiliza en pediatría para mantener permeable el ductus arteriosus en neonatos con cardiopatía congénita hasta la realización de cirugía correctora, y en urología para el diagnóstico y el tratamiento de la impotencia por disfunción eréctil. Sin embargo,

se han realizado algunos estudios que proponen la utilización de alprostadilo intravenoso como tratamiento en el FR grave y otras úlceras vasculares, con buena respuesta clínica y sin apenas efectos secundarios^{119,120}. Un trabajo realizado por Marasini et al¹²¹ en 2004 compara el iloprost con el alprostadilo intravenoso en 21 pacientes con ES. No se encontraron diferencias respecto a la mejoría del FR ni de la curación de las UD; por tanto, los autores concluyen que, dada la igualdad de eficacia con una menor tasa de efectos secundarios y un menor precio, aconsejan el uso de alprostadilo.

No hay dosis ni pautas definidas por el momento para el tratamiento del FR, pero en los estudios realizados, la más utilizada y con la que se obtienen buenos resultados es de 40 a 60 µg/día, con un ritmo de perfusión de entre 3 y 5 ng/kg/min, con una duración de tratamiento variable según la respuesta clínica entre 5 y 7 días, con posibilidad de repetición de dosis. La duración del tratamiento con prostaglandinas intravenosas depende de la respuesta clínica observada¹¹⁹⁻¹²¹.

— *Otros prostanoïdes*. Se trata aquí del epoprostenol, el treprostinal y el beraprost.

En cuanto al *epoprostenol*, interesa destacar un estudio aleatorizado y controlado diseñado para evaluar el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a ES con epoprostenol intravenoso, que aunque no estaba diseñado para evaluar como medida de desenlace primaria las UD, demuestra una mejoría en la frecuencia y la gravedad del FR, así como una disminución del 50% en la aparición de nuevas UD en pacientes tratados con epoprostenol frente a los tratados con terapia convencional. Sin embargo, no hubo diferencias en la evolución hacia la curación de las UD ya presentes^{122,123}.

El *treprostinal* es un análogo de la prostaciclina de administración continua subcutánea aprobado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Un estudio piloto realizado en 2006 por Chung y Fiorentino¹²⁴, cuya medida de desenlace primaria era el estudio de las UD, mostró que era efectivo tanto en el tratamiento como en la prevención de la aparición de nuevas UD en pacientes con ES. Sin embargo, muchos pacientes abandonaron el tratamiento por el intenso dolor y las complicaciones locales que produce la perfusión subcutánea continua de treprostinal en pacientes con escleroder-

mia¹²⁴. Hay otro estudio con treprostinil a dosis de 1,25 ng/kg con incrementos de 1,25 ng/kg por minuto durante 7 días, con curación de las UD¹²⁵.

El *beraprost* es una prostaciclina oral que se ensayó para evaluar el efecto en la prevención de UD en pacientes con ES. Un total de 107 pacientes con ES se aleatorizaron a principio activo o placebo, y aunque se observó una tendencia a la mejoría en el grupo tratado con beraprost, no se detectó significación estadística¹²⁶.

Antagonistas de los receptores de la endotelina. El *bosentán* es un fármaco que actúa como antagonista dual de los receptores de la endotelina (dual ERA), con afinidad por los receptores de endotelina A y B (ET_A y ET_B).

La endotelina-1 (ET-1) es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos.

Estudios recientes han demostrado el papel fundamental de la endotelina en la patogenia de la fibrosis, la proliferación celular, el remodelado vascular, la inflamación y la secreción de catecolaminas y aldosterona. Estos efectos son mediados por la unión de la endotelina a los receptores ET_A y ET_B situados en las células del músculo liso vascular, endotelio y fibroblastos. Se conoce que las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma aumentan en distintos trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo¹²⁷.

En la esclerodermia se ha descrito un incremento en los valores de endotelina y sus receptores, que tiene lugar de forma temprana en la evolución de la enfermedad y guarda una relación directa con su pronóstico.

El efecto del bosentán en el tratamiento del FR grave y las UD isquémicas asociadas a ES se ha estudiado en 2 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (RAPIDS 1 y 2)^{128,129} que evalúan las acciones del bosentán en la evolución del FR y de sus complicaciones vasculares, como las UD; se ha observado una clara ventaja del bosentán frente a placebo para evitar la aparición de nuevas úlceras.

RAPIDS-1¹²⁸, publicado en 2004, evaluaba el efecto del bosentán en la prevención de UD en pacientes con ES. Participaron 122 pacientes con UD activas

o con el antecedente reciente de haberlas presentado. Se realizó un seguimiento de 16 semanas y se evaluó la aparición de nuevas UD como variable primaria de valoración, así como la curación y la mejora de la funcionalidad de la mano como variables secundarias. Se observó una reducción en el número medio de úlceras nuevas, sin mostrar diferencias respecto a placebo en su curación. Cabe destacar también una diferencia estadísticamente significativa en la mejora de la funcionalidad de la mano. Recientemente se han presentado los resultados de la extensión abierta de este ensayo clínico, con un seguimiento de 12 semanas más, en el que se confirman los resultados de la fase ciega a más largo plazo.

En el RAPIDS-2¹²⁹ se evalúa el efecto del bosentán en la prevención de la aparición de nuevas úlceras y en la curación de las úlceras activas en el momento de iniciar el estudio. Los resultados se presentaron en el ACR 2005, y en el grupo de bosentán se confirmó la reducción en la aparición de nuevas UD en los pacientes con ES, asociada a una mejora de la función de la mano y del dolor, sin diferencias significativas respecto a placebo en la curación.

Los resultados de estos 2 ensayos clínicos han dado lugar a la aprobación e indicación por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA) del bosentán en la reducción del número de nuevas UD en pacientes con ES y alteración digital ulcero-sa activa.

Como experiencias en el uso del bosentán fuera del contexto de un ensayo clínico, se dispone de un gran número de publicaciones en los últimos años. En ellas se realiza un seguimiento de la utilización de bosentán a largo plazo para la prevención, mejoría y curación de las UD en pacientes en los que, en la mayoría de los casos, al tratamiento con vasodilatadores convencionales ha fracasado¹³⁰⁻¹³³.

También existen estudios que evalúan la mejoría en la frecuencia y en la gravedad del FR grave, e incluso de la fibrosis cutánea en pacientes con ES¹³⁴⁻¹³⁶.

Entre sus acciones farmacológicas se encuentra el antagonizar todos los efectos mediados por la endotelina-1 sobre sus 2 receptores, y como principales propiedades farmacológicas figuran la vasodila-

tación (el bosentán disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica y aumenta el gasto cardíaco sin aumentar la frecuencia) y un efecto antifibrótico, antihipertrófico y antiinflamatorio.

Los efectos secundarios descritos en la literatura para este fármaco son habitualmente dependientes de la dosis e incluyen cefalea, *flushing*, hipotensión, palpitaciones, edema de extremidades inferiores, prurito, elevación dependiente de la dosis de las transaminasas y leve reducción de la hemoglobina con escasa repercusión clínica.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (Child-Pugh B o C) y en pacientes con valores basales de transaminasas superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

Está también contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable, en el embarazo y la lactancia, y cuando se emplea concomitantemente ciclosporina A, porque al administrarse de forma simultánea, las concentraciones mínimas iniciales de bosentán fueron aproximadamente unas 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar bosentán solo.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en mayores de 65 años. La seguridad y la eficacia en pacientes menores de 12 años no están plenamente documentadas.

No se debe administrar conjuntamente con glibenclamida, porque se produce una disminución en las concentraciones plasmáticas de glibenclamida y bosentán. Además, en los ensayos clínicos se observó un mayor riesgo de aumento de las transaminasas en pacientes con tratamiento concomitante.

Se aconseja realizar controles de transaminasas antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante él, además de controles de hematocrito y de hemoglobina por riesgo de anemia antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses y trimestralmente a partir de entonces.

El tratamiento se inicia con 62,5 mg/12 h durante 4 semanas, con un incremento gradual hasta llegar a 125 mg/12 h.

Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa. Los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa producen vasodilatación mediante el aumento de los valores de óxido nítrico (ON) endógeno. El *sildenafil* es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar primaria y asociada a enfermedades del tejido conectivo (hay diferentes presentaciones farmacológicas). Sin embargo, hay diversos estudios de casos aislados o de series de casos de pacientes con ES tratados con sildenafil en los que se comunica la disminución de la frecuencia y de la gravedad del FR y de otras manifestaciones isquémicas como las UD¹³⁷⁻¹⁴⁰. Cabe destacar un estudio doble ciego con placebo con 18 pacientes con FR realizado por Fries et al¹⁴¹ en 2005, en el que se muestra que los pacientes en tratamiento con sildenafil a dosis de 50 mg/12 h presentaron una menor frecuencia de episodios de FR, de menor duración e intensidad que los tratados con placebo. Seis pacientes de los 18 incluidos presentaban UD crónicas al inicio del estudio, y en ellos se observó una resolución total o parcial de las lesiones mientras estaban recibiendo tratamiento con sildenafil. Los resultados son alentadores, pero los estudios son limitados¹⁴²⁻¹⁴⁴.

No se recomienda su uso en niños y adolescentes, por falta de datos. No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, y sólo hay que considerar una disminución de dosis a 20 mg/12 h si el tratamiento no es bien tolerado. No se requiere ajuste inicial de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh A y B).

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) y no hay que administrarlo conjuntamente con nitratos, lo que potenciaría sus efectos antihipertensivos. Está contraindicado en pacientes con neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica y si hay antecedentes de ictus, infarto de miocardio reciente o hipotensión grave.

La dosis recomendada en el tratamiento de la hipertensión pulmonar es de 20 mg/8 h.

No hay dosis establecidas para el tratamiento del FR grave y las UD, y al revisar la literatura se deter-

mina que las dosis utilizadas en tratamientos a corto plazo oscilan entre 20 y 50 mg cada 8-12 h por vía oral³.

Otros tratamientos farmacológicos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En algún ensayo clínico han demostrado ser más eficaces que el nifedipino en la reducción de la frecuencia y la gravedad de los episodios de FR, posiblemente por reducción del componente de estrés emocional. Son más eficaces en pacientes con FR primario que en los individuos con FR secundario a una conectivopatía. No se dispone de estudios que evalúen su papel en el curso de las UD asociadas al FR^{145,146}.

Nitratos. Con frecuencia se utilizan en la práctica clínica para el tratamiento del FR. Hay presentaciones tópicas, sublinguales y orales que son muy mal toleradas por los pacientes a causa de sus efectos secundarios (cefalea e hipotensión)¹⁴⁷. Actualmente se está realizando un estudio doble ciego controlado con placebo para evaluar los efectos de un gel de nitroglicerina tópico de acción corta (MQX-503) en el FR y las UD (resultados pendientes de comunicar). Se prevé que esta nueva formulación sea mejor tolerada que los nitratos convencionales⁴⁹.

N-acetilcisteína. Es un fármaco que posee un potente efecto antioxidante y antiagregante plaquetar cuando se administra a altas dosis por vía intravenosa. Se ha ensayado su uso en 22 pacientes con ES a dosis de inicio de 150 mg/kg, ajustando posteriormente a 15 mg/kg/h. Se observa mejoría en la evaluación del FR, así como en la curación de las UD¹⁴⁸.

Estatinas orales. Han demostrado que mejoran la función vascular al impedir la antiagregación plaquetar e inhibir la proliferación de células musculares en la pared vascular¹⁴⁹.

Dimetilsulfóxido. Administrado de forma tópica no mejoró las UD comparado con el placebo y presentó una elevada toxicidad¹⁵⁰.

Ketanserina. Es un antagonista selectivo de la 5-hidroxitriptamina (serotonina). Administrado por vía oral a dosis de 60 mg/día el primer mes con

posterior aumento a 120 mg/día los meses 2 y 3, resultó ser eficaz en una serie reducida de pacientes frente a placebo con mejoría en la frecuencia y en la gravedad del FR y las UD^{151,152}.

Urocinasa. En un ensayo clínico controlado con placebo se demuestra que la perfusión intravenosa de urocinasa mejoró las UD en un grupo de 36 pacientes con ES¹⁵³.

Relaxina. Es un péptido de doble cadena de la familia de las insulinas que regula el *turnover* del tejido conectivo. La investigación para ES se interrumpió por la disparidad de datos, pero se observó un claro efecto vasodilatador¹⁵⁴.

En casos de isquemia crítica, cuando hay compromiso vascular mantenido en forma de isquemia digital sintomática persistente, con o sin presencia de UD y signos de gangrena, se recomienda el ingreso hospitalario para optimizar el tratamiento con la administración intravenosa de prostaglandinas (alprostadilo, iloprost o epoprostenol). La clave para un mejor éxito terapéutico es realizar un tratamiento agresivo y precoz. A parte de las medidas generales comentadas previamente, no hay que olvidar el tratamiento del dolor intenso que provoca la isquemia con la administración de paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o derivados opiáceos, si es necesario. Es importante realizar un estudio completo para descartar un proceso secundario reversible como responsable o agravante de la crisis (enfermedad macrovascular, vasculitis o un estado de hipercoagulabilidad). En estos casos se aconseja complementar el tratamiento con el uso de antibióticos en pauta intravenosa y a dosis mayores de lo habitual, dada la baja perfusión tisular y el elevado riesgo de infección que presentan estos pacientes. Normalmente hay que administrar antibióticos que cubran bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobios⁴⁹.

Habitualmente, en la práctica clínica se utiliza tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes en pacientes con FR grave con úlceras e isquemia digital extensa. No hay estudios concluyentes acerca del uso de anticoagulantes en UD, pero se recomienda la administración de heparina de bajo peso molecular entre 24 y 72 h durante la crisis aguda. Un estudio relativamente reciente realizado por Denton et al¹⁵⁵ en el año 2000 demuestra que la utilización de heparinas de bajo peso molecular mejora la fre-

cuencia y la gravedad del FR comparado con placebo, pero sus efectos sobre las UD no se han estudiado. El tratamiento con agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico y el dipiridamol no muestra, en ensayos clínicos, efectos beneficiosos en el curso del FR ni de las UD comparado con placebo; sin embargo, sí se recomienda su uso en la mayoría de guías clínicas para el tratamiento del FR y las UD¹⁵⁶. Hay que prestar especial atención al tratamiento con ácido acetilsalicílico en estos pacientes, porque teóricamente puede empeorar el vasoespasmo por inhibición de la vasodilatación que producen las prostaglandinas como la prostaciclina.

En ocasiones se ha descrito en la literatura la utilización de infiltraciones con anestésicos locales (sin agentes vasoconstrictores) como lidocaína o bupivacaína en la base del dedo afectado, y su efecto se debe a que ayudan a producir una simpatectomía química de forma rápida, proporcionando un alivio importante del dolor y con un incierto efecto vasodilatador. Hay una experiencia muy limitada en cuanto a la utilización de toxina botulínica en infiltraciones locales en la base de los dedos afectados; Sycha et al¹⁵⁷⁻¹⁵⁸ demostraron una mejoría subjetiva (escala visual analógica) y objetiva (midiendo el flujo vascular con laser Doppler) en 2 pacientes con FR.

En los casos refractarios al tratamiento médico y local se recurre a la cirugía, y estaría indicada la realización de una arteriografía para determinar el estado de las arterias y así proceder con las distintas técnicas indicadas. La simpatectomía selectiva de las arterias digitales ha demostrado una mejoría subjetiva en el dolor, la curación de las úlceras y la prevención de la aparición de nuevas UD hasta 31 meses tras la cirugía. La simpatectomía cervical ha demostrado resultados mixtos, pero se considera una opción para pacientes con múltiples UD que afectan a muchos dedos^{159,160}. Se puede proceder también a la revascularización microquirúrgica de las arterias digitales, ulnar, radial o cubital de la mano cuando se demuestra una oclusión de éstas¹⁶¹⁻¹⁶³. Lamentablemente, en algunos casos ha de recurrirse a la amputación como última opción.

Bibliografía

- Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis [review]. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:134-44.
- Charles C, Clemens P, Furst DE. Systemic sclerosis hypothesis-driven treatment strategies [review]. *Lancet*. 2006; 367:1683-91.
- Denton CP, Korn JH. Digital ulceration and critical digital ischemia in scleroderma. *Scleroderma Care and Research*. 2003;1:12-6.
- Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Altered B lymphocyte function induces systemic autoimmunity in systemic sclerosis. *Mol Immunol*. 2005;42:821-31.
- Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naïve B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1918-27.
- Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Pathogenesis of systemic sclerosis: altered B cell function is the key linking systemic autoimmunity and tissue fibrosis [review]. *J Dermatol Sci*. 2005;39:1-7.
- Ihn H. Scleroderma, fibroblasts, signaling, and excessive extracellular matrix. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7:156-62.
- LeRoy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma fibroblasts in vitro. A possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast. *J Clin Invest*. 1974;54:880-9.
- Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic Sclerosis Study group of the Italian Society of Rheumatology. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81: 139-53.
- Mawdsley AH. Patient perception of UK scleroderma services. Results of an anonymous questionnaire. *Rheumatology*. 2006;45:1573.
- Gelber AC, Wigley FM, Stallings RY. Symptoms of Raynaud phenomenon in an inner-city African-American community. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:441.
- Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 2001;375:2042.
- Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud phenomenon. *J Reumatol*. 1993;20:70.
- Román Ivorra JA, González JL, Fernández C, et al. Prevalence of Raynaud phenomenon in general practice in the east of Spain. *Clin Rheumatol*. 2001;20:88.
- Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol*. 1993;20:66-9.
- Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)*. 1971;50:85-95.
- Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:285-95.
- García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casalas M, Rosas J, De la Red G, Gil V. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002;29:726-30.
- Saraux A, Allain J, Guedes C, Baron D, Youinou P, Le Goff P. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996;35:752-4.
- Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:386-90.
- Silver RM, Maricq HR. Childhood dermatomyositis: serial microvascular studies. *Pediatrics*. 1989;83:278-83.
- Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*. 2002;347:1001.
- Burd MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal, clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum*. 1999;42: 899-909.

24. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:765.
25. Nihtyanova SI, Black CM, Denton CP. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:120-3. Epub 2007 Jul 27.
26. Guiducci S, Giacomelli R, Matucci MC. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmunity Reviews.* 2007;6:20.
27. Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in Systemic Sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:397-402.
28. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subset in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1:195-205.
29. Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon to connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1985;28:87-92.
30. Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud phenomenon. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:407-9.
31. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, et al. Diagnostic potential of *in vivo* capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1980;23:183-9.
32. Houtman PM, Callemborg CGM, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol.* 1986;13:556-63.
33. Mannatimo E, Pacalunni L, Fedeli F, Scricciolo V, Incenzo S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology.* 1994;45:37-42.
34. Lee P, Sarkoczy J, Bookman AA, Keystone F, Armstrong SK. Digital blood flow and nailfold capillary microscopy in Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol.* 1986;13:564-9.
35. Maricq H, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "Wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum.* 1973;16:619-28.
36. Knobel H, Vilardell M, Marquet R, Ordi J. La capilaroscopia del lecho peringuinal en el fenómeno de Raynaud y la esclerodermia. *Med Clin (Barc).* 1987;89:533.
37. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27:155-60.
38. Martino F, Agolini D, Tsatikova E, et al. Nailfold capillaroscopy in Henoch-Schonlein purpura: a follow-up study of 31 cases. *J Pediatr.* 2002;141:5.
39. Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in Systemic Sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:397-402.
40. Sulli A, Burroni A, Tuccio M, Pizzorni C, Craviotto C, Ghio M, et al. La videocapillaroscopia peringuale nella sclerodermia: parametri diagnostici e di follow-up della malattia e correlazione con il tipo di impegno cutaneo e con gli autoanticorpi specifici. *Reumatismo.* 2004;56:34-45.
41. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Bassi M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004;43:719-26.
42. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Nailfold video-capillaroscopy in systemic sclerosis. *Z Rheumatol.* 2004;63:457-62.
43. Beltrán-Catalán E, Toll A, Pros A, Carbonell J, Pujol RM. Assessment of nailfold capillaroscopy by x30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. *Br J Dermatol.* 2007;156:892.
44. Nagy Z, Czirjak L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:62-8.
45. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin N Am.* 2005; 31:465-81.
46. Keberle M, Tony HP, Jahns R, Hau M, Haerten R, Jenett M. Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using colour Doppler ultrasound. *Rheumatology.* 2000;39:1206-13.
47. Caramaschi S, Canestrini N, Martinelli A, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology.* 2007;10:1093.
48. Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud's Phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum.* 2003;48: 3023-30.
49. Chung L. Therapeutic options for digital ulcers in patients with systemic sclerosis [review]. *JDDG.* 2007;5:460.
50. Ostjic P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:453-7.
51. Tiso F, Favaro L, Cipriani S, et al. Ulcere digitali in una corte di 333 pazienti sclerodermici. *Reumatismo.* 2007;59: 215.
52. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine.* 2002;81:139-53.
53. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis. A report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) data group. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:754.
54. Ostjic P, Damjanov N, Pavlov S. Peripheral vasculopathy in patients with systemic sclerosis: difference in limited and diffuse subset of disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004; 31:281.
55. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:35-42.
56. Wigley M, Wise RA, Miller R, et al. Anticentromere antibody as a predictor of digital ischemic loss in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:688.
57. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): Clinical aspects. En: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 1433-64.
58. LeRoy EC. Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma). En: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 1481-90.
59. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:293-313.
60. Merkel P, Herlyn K, Martin R, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2410-20.
61. Rodnan G, Myerowitz R, Just G. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Medicine.* 1980;59: 393-408.
62. Lau C, McLaren M, Sanibadi A, et al. Increased whole blood platelet aggregation in patients with Raynaud's phenomenon with or without systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 1993;22:97.
63. Worda M, Sgong R, Dietrich H, et al. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantonic membrane assay. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2605-14.
64. Anderson GN, Mincheva-Nilsson L, Kazzam E, et al. Assessment of vascular function in systemic sclerosis: indications of the development of nitrate tolerance as a result of enhanced endothelial nitric oxide production. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1324.
65. LeRoy EC. Systemic sclerosis: a vascular perspective [review]. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:675-94.
66. Kahaleh MB. Vascular involvement in systemic sclerosis [review]. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22 Suppl 33:S19-33.

67. Sgombi R, Gruschwitz MS, Dietrich H, et al. Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest.* 1996;98:785-92.
68. Sgombi R, Gruschwitz MS, Boeck G, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2550-62.
69. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic diseases [review]. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1190-9.
70. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med.* 1995;333:356-63.
71. Kahaleh MB. Endothelin: an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1991;34:978.
72. Flavahan NA, Flavahan S, Liu Q, et al. Increased alfa-2 adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1886-90.
73. Coffman JD, Cohen RA. Role of alfa-adrenoreceptor subtypes mediating sympathetic vasoconstriction in human digits. *Eur J Clin Invest.* 1988;18:309.
74. Freedman RR, Gergis R, Mayes MD. Endothelial and adrenergic dysfunction in Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Rheumatol.* 1999;26:2386.
75. Kahaleh B, Meyer O, Scorzai R. Assessment of vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21 Suppl 29:S9-S14.
76. Carvalho D, Savage CO, Black CM, Pearson JD. IgG antiendothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. Induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium-derived cytokines. *J Clin Invest.* 1996;97:111.
77. Worda M, Sgombi R, Dietrich H, et al. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2605.
78. Ahmed SS, Tan FK, Arnett FC, et al. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2250.
79. Negi VS, Tripathy NK, Mirsa R, et al. Antienzymothelial cell antibodies in scleroderma correlated with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol.* 1998;25:462.
80. Piggione A, Scaletti C, Matucci-Cerinic M, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis: significant association with vascular involvement and alveolocapillary impairment. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:527.
81. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews.* 2006;5:125.
82. Sherber NS, Wigley FM, Scher RK. Autoimmune disorders: nail signs and therapeutic approaches. *Dermatologic Therapy.* 2007;20:17-30.
83. Rich P, Scher RK. An atlas of diseases of the nail. New York: Parthenon Publishing; 2003.
84. Scher RK, Daniel CR III. Nails: Therapy, diagnosis, surgery. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2005.
85. Marshal AJ, Roberts CJC, Barratt DW. Raynaud's phenomenon as side effect of beta-blockers in hypertension. *Br Med J.* 1976;1:1498.
86. Franssen C, Wollersheim H, DeHaan A, et al. The influence of different beta-blocking drugs on the peripheral circulation in Raynaud phenomenon and in hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1992;32:652.
87. Sauza J, Kraus A, González-Amaro R, et al. Effect of the calcium channel blocker nifedipine on Raynaud's phenomenon. A controlled double-blind trial. *J Rheumatol.* 1984;11:362.
88. Smith DC, McKendry RJR. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 1982;2:1299-301.
89. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1841.
90. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:145.
91. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ.* 1989;298:561.
92. White CJ, Phillips WA, Abrahams LA, et al. Objective benefit of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon: Double-blinded controlled study. *Am J Med.* 1986;80:623.
93. La Civita L, Pitaro N, Rossi M, et al. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol.* 1993;32:524.
94. Kallenberg CG, Wonda AA, Meems L, Wesseling H. Once daily felodipine in patient with primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40:313.
95. Challenor VF. Angiotensin converting enzyme inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Drugs.* 1994;48:864.
96. Wood HM, Ernst ME. Renin-angiotensin system mediators and Raynaud's phenomenon [review]. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1998-2002.
97. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2646.
98. Tosi S, Marchesoni A, Messina K, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril. *Drugs Exp Clin Res.* 1987;13:37.
99. Warren JB, Rashpal K. Captopril increases skin microvascular blood flow secondary to bradykinin, nitric oxide and prostaglandins. *FASEB J.* 1995;9:411.
100. Challenor VF, Waller DG, Hayward RA, Griffin MJ, Roath OS. Subjective and objective assessment of enalapril in primary Raynaud's phenomenon. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31:477-80.
101. Janini SD, Scott DG, Coppock JS, Bacon PA, Kendall MJ. Enalapril in Raynaud's phenomenon. *J Clin Pharm Ther.* 1988;13:145-50.
102. Russell L, Lessard JA. Prazosin treatment of Raynaud's phenomenon: A double-blind single crossover study. *J Rheumatol.* 1985;12:94.
103. Wollersheim H, Thien T, Fennis J, et al. Double-blind, placebo controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40:219.
104. Wise RA, Wigley FM, White B, et al. Efficacy and tolerability of a selective alpha(2C)-adrenergic receptor blocker in recovery from cold-induced vasospasm in scleroderma patients: a single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3994.
105. Langevitz P, Buskila D, Lee P, et al. Treatment of refractory ischemic skin ulcers in patients with Raynaud's phenomenon with PGE₁ infusions. *J Rheumatol.* 1989;16:1433.
106. Mohrland JS, Porter JM, Smith EA, et al. A multiclinic, placebo-controlled, double-blind study of Prostaglandin Raynaud's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:754.
107. Dowd PM, Martin MF, Cooke ED, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon by intravenous infusion of prostacyclin (PGI₂). *Br J Dermatol.* 1982;106:81.
108. Gardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M, Montani N, Allevi E, Catena L, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1alpha-cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28:786-94.
109. Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo G, Scamardi R, Larosa D, Sottolotta G, et al. Efficacy evaluation of prostaglandin

- E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon. *Minerva Cardioangiol.* 1999;47:137-43.
110. Kyle MV, Belcher G, Hazleman BL. Placebo controlled study showing therapeutic benefit of iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol.* 1992;19:1403.
111. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994;120:199.
112. Bettoni L, Geri A, Airo P, et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. *Clin Rheumatol.* 2002;21:244.
113. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1992;19:1407-14.
114. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD 000953.
115. Zulian F, Corona F, Gerloni V, Falcini F, Buoncompagni A, Scarazzatti M, et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:229-33.
116. Bettoni L, Geri A, Airo P, Danieli E, Cavazzana I, Antonioli C, et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. *Clin Rheumatol.* 2002;21:244-50.
117. García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Mateos Romero L, Molinillo López J, Arias Zambrano A, González León R, et al. Iloprost for severe Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers related with systemic diseases. *Med Clin (Barc).* 2004;122:501-4.
118. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA, Rothfield NF, Ellman M, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum.* 1998;41:670-7.
119. Lamprecht P, Schnabel A, Gross WL. Efficacy of alprostadil and iloprost in digital necrosis due to secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol.* 1998;37:703.
120. Beltrán-Catalán E, Pros Simón A, Pérez García C, Benito Ruiz P. Treatment of severe Raynaud's phenomenon in collagen diseases with alprostadil IV. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl III:S304.
121. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Papa ND, Maglione W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:253-6.
122. Belch JF, Drury JK, Capell H, et al. Intermittent epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome: A double-blind controlled trial. *Lancet.* 1983;1:313-5.
123. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:425.
124. Chung L, Fiorentino D. A pilot trial of treprostinil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Am Acad of Dermatol.* 2006;54:880.
125. Engel G, Rockson SG. Treprostinil for the treatment of severe digital necrosis in systemic sclerosis. *Vascular Medicine.* 2005;10:29-32.
126. Vaysseirat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French microcirculation society multicenter group for the study of vascular acrosyndromes. *J Rheumatol.* 1999;26:2173-8.
127. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1190-9.
128. Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3985-93.
129. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, Matucci-Cerini M, Mayes MD, Morganti A, et al. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *ACR 2005 poster presentation.*
130. Alegre-Sancho JJ, Román-Ivorra JA, Fernández-Carballedo C, et al. Efficacy of bosentan in the treatment of unresponsive digital ulcers in patients with systemic sclerosis and other connective tissue diseases. Results at 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl I:339.
131. Alegre-Sancho JJ, Fernández-Llanio N, Hortal-Alonso R, Muñoz-Gil S, Román-Ivorra JA, et al. Long term efficacy and safety of bosentan in the treatment of ischemic digital ulcers due to severe Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl III:287.
132. Zinder MJ, Jacobs MR, Grau RG, et al. Resolution of severe digital ulceration during a course of bosentan therapy. *Ann Intern Med.* 2005;142:802-3.
133. Humbert M, Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology.* 2003;42:191-3.
134. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Nardo N, et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004;43:1454-6.
135. Hettema ME, Zhang D, Bootsma H, Kallenberg CGM. Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1398-9.
136. Alegre-Sancho JJ, Román-Ivorra JA, et al. Bosentan therapy for cutaneous fibrosis in systemic sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2006;23 Suppl 2:S98.
137. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1387.
138. Colglazier CL, Sutej PG, O'Rourke KS. Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. *J Rheumatol.* 2005;32:2440.
139. Lichtenstein JR. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: comment on the article by Thompson et al. *Arthritis Rheum.* 2003;48:282.
140. Kumana CR, Cheung GT, Lau CS. Severe digital ischaemia treated with phosphodiesterase inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1522.
141. Fries R, Shariat K, Von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy. *Circulation.* 2005;112:2980.
142. Kamata Y, Kamimura T, Iwamoto M, Minota S. Comparable effects of sildenafil citrate and alprostadil on severe Raynaud's phenomenon in a patient with systemic sclerosis. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:451.
143. Zamiri B, Koman AL, Smith BP, et al. Double-blind placebo-controlled trial of sildenafil for the management of primary Raynaud's phenomenon (abstract ISAT0342). Presented en el EULAR 2004 (acceso enero de 2005). Disponible en: www.eular.org
144. Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med.* 2006;166:231.
145. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reup-

- take inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40:1038.
146. Jaffe IA. Serotonin reuptake inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 1995;345:1378.
147. Kan C, Akimoto S, Abe M, et al. Preliminary thermographic evaluation of new nitroglycerine tape on the peripheral circulatory disturbance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:177.
148. Sambo P, Amico D, Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, Salsano F, Valentini G, et al. Intravenous N-Acetylcysteine for treatment of Raynaud's secondary to systemic sclerosis: A pilot study. *J Rheumatol*. 2001;28:2257-62.
149. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki, et al. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1946.
150. Williams HJ, Furst DE, Dahl SL, Steen VD, Marks C, Alpert EJ, et al. Double-blind, multicenter controlled trial comparing topical dimethyl sulfoxide and normal saline for treatment of hand ulcers in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1985;28:308-14.
151. Lukac J, Rovensky J, Tauchmannova H, Zitnan D. Effect of ketanserin on Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis: a double blind trial. *Drugs Exp Clin Res*. 1985;11:659-63.
152. Coffman JD, Clement DL, Creager MA, et al. International study of Ketanserin in Raynaud's phenomenon. *Am J Med*. 1989;87:264.
153. Ciompi ML, Bazzichi L, Melchiorre D, De Giorgio F, Bondi F, Puccetti L. A placebo-controlled study on urokinase therapy in systemic sclerosis. *Biomed Pharmacother*. 1996;50:363.
154. Jones R. Relaxin (Connetics/Cellthech). *Drugs*. 2001;4: 206-17.
155. Denton CP, Howell K, Stratton RJ, Black CM. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:499.
156. Beckett VL, Conn DL, Fuster V, et al. Trial of platelet-inhibiting during in scleroderma. Double-blind study with dipyridamole and aspirin. *Arthritis Rheum*. 1984;27:1137.
157. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:312-3.
158. Morris JL, Jobling P, Gibbins IL. Differential inhibition by botulinum neurotoxin A of cotransmitters released from autonomic vasodilator neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H2124-32.
159. Ruch DS, Holden M, Smith BP, Smith TL, Koman LA. Periarterial Sympathectomy in scleroderma patients: Intermediate-term follow up. *J Hand Surgery*. 2002;27A:258-64.
160. Kotsis SV, Chung KC. A systematic review of the outcome of digital sympathectomy for treatment of chronic digital ischemia. *J Rheumatol*. 2003;30:1788.
161. Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol*. 2005;32:642-8.
162. Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, Silver RM. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2002;29:102.
163. Melone CP, McLoughlin JC, Beldner S. Surgical management of the hand in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:514.