



Localizador: 16012

Efectividad del bosentán en el fenómeno de Raynaud y en las úlceras digitales de pacientes con esclerosis sistémica

Effect of bosentan on Raynaud phenomenon and digital ulceration in patients with systemic sclerosis

Patiño Patricia* Isernia María Cecilia,* Guzmán Santiago,‡ Ortiz William,§ Bell-Smythe Allyson,§ González Nieves,|| Frias Jennifer,§ Pérez Alfonso R,¶

Palabras clave:

Esclerodermia, úlceras digitales, bosentán.

Key words:

Scleroderma, digital ulcers, bosentan.

* Residente del Postgrado de Dermatología y Sifilografía. Instituto de Biomedicina «Dr. Jacinto Convit», Hospital Vargas de Caracas.

‡ Adjunto del Servicio de Neumonología. IVSS.

Hospital «Dr. José Gregorio Hernández». Caracas.

§ Adjunto del Servicio de Dermatología. Instituto de Biomedicina «Dr. Jacinto Convit», Hospital Vargas de Caracas.

|| Jefe de la sección de Inmunohematología. Instituto de Biomedicina «Dr. Jacinto Convit», Hospital Vargas de Caracas.

¶ Director del Postgrado del Dermatología y Sifilografía. Instituto de Biomedicina «Dr. Jacinto Convit», Hospital Vargas de Caracas.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
28/Febrero/2016.
Aceptado:
02/Marzo/2017.



RESUMEN

La esclerosis sistémica es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por daño vascular, fibrosis y vasculopatía digital, responsable del fenómeno de Raynaud y la aparición de úlceras digitales. Estas últimas se reportan en 44-60% y se asocian con dolor severo y discapacidad. Numerosas opciones terapéuticas están disponibles, sin resultados favorables. **Objetivo:** Evaluar el efecto del bosentán en pacientes con diagnóstico de esclerodermia en la aparición de úlceras digitales y la fibrosis de la piel. **Métodos:** Estudio prospectivo, experimental, longitudinal. Se incluyeron 12 individuos con diagnóstico de esclerodermia que presentaron fenómeno de Raynaud. Se les realizó evaluación clínica, capilaroscopia y ecografía de la piel de las manos. A través de la escala análoga visual (EAV), se calificó la discapacidad específica por órganos y sistemas. Se indicó bosentán 62.5 mg dos veces al día por cuatro semanas y luego, 125 mg dos veces al día por 26 semanas. El seguimiento para evaluar la efectividad y los efectos adversos se realizó cada ocho semanas y al finalizar el tratamiento. **Resultados:** Ninguno de los sujetos presentó aparición de nuevas úlceras digitales una vez iniciado el tratamiento. Hubo mejoría de la fibrosis de la piel, medida tanto con el Rodnan como con la ecografía de la piel; ambas variables fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$). La mejoría de la enfermedad total apreciada por los enfermos a través de la EAV fue significativa estadísticamente. **Conclusión:** El bosentán puede ser efectivo en el tratamiento de la vasculopatía digital, disminuyendo la aparición de nuevas úlceras digitales y mejorando la fibrosis de la piel.

ABSTRACT

Systemic sclerosis is an autoimmune connective tissue disease characterized by vascular damage, fibrosis and digital vasculopathy. The most common and evident expression is Raynaud's phenomenon, that leads to digital ulceration. Digital ulcers are reported in 44-60% and are associated with severe pain and disability. Many treatment options are available, without favorable results. **Objective:** To assess the effect of bosentan on skin fibrosis and the appearance of digital ulcers in patients with scleroderma that presented Raynaud's phenomenon. **Methods:** Prospective, open-label trial. A total of 12 patients diagnosed with scleroderma were included in this study. A clinical evaluation was performed with the modified Rodnan skin score, examination of hand function, capillaroscopy, ultrasound of the skin and the visual analog scale to rate their disability related to specific organ systems. They received 62.5 mg of bosentan twice daily for four weeks and then 125 mg twice daily for 26 weeks. To assess the effectiveness and adverse effects, monitoring was performed every eight weeks and at the end of treatment. **Results:** None of the patients presented new digital ulcers after beginning treatment. There was improvement in skin fibrosis measured by modified Rodnan score and ultrasonography; both variables were statistically significant ($p < 0.001$). There were also statistically significant changes between baseline and week 30 in the improvement of the disease, measured by the patients with the visual analog scale (VAS). **Conclusion:** Bosentan may be effective in the treatment of digital vasculopathy, decreasing the appearance of new digital ulcers, reducing skin fibrosis and improving hand function in patients with systemic sclerosis.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por daño vascular, fibrosis de la piel y los órganos internos, así como vasculopatía digital, responsable del fenómeno de Raynaud y de la aparición de úlceras digitales isquémicas. Su prevalen-

cia se estima de 30 a 120 casos por millón de habitantes.¹

Fue descrita por primera vez por Watson en 1754, en Inglaterra. En 1871, Ball escribió sobre las modificaciones cutáneas conocidas como el «síndrome de Raynaud». Cuatro años más tarde, Gintrac le colocó el nombre de «esclerodermia».²

La patogénesis de la esclerosis sistémica implica mecanismos inmunológicos, daño vascular y excesiva acumulación de componentes de la matriz extracelular, lo que produce un estado de isquemia crónica.

La endotelina 1 se une a dos receptores afines ETA y ETB, que se encuentran expresados en las células endoteliales, células musculares lisas y fibroblastos. Estos dos tipos de receptores están implicados en la regulación del tono vascular y median reacciones antagónicas. Los receptores ETA, principalmente ubicados en el músculo liso vascular, inducen vasoconstricción y proliferación celular. Los receptores ETB, situados en su mayoría en las células endoteliales, intervienen en la relajación muscular a través de la activación y la síntesis del óxido nítrico y prostaciclina; estos están implicados en la eliminación de la endotelina 1.³⁻¹⁴

El bosentán es un antagonista competitivo de los receptores de ET-1; presenta un mayor efecto inhibitorio sobre ETA, por lo que disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica y aumenta el gasto cardiaco sin incremento de la frecuencia. El bosentán está aprobado por la FDA para la hipertensión pulmonar y en la esclerosis sistémica para la prevención de úlceras digitales. Trabajos recientes sugieren su eficacia en el tratamiento del fenómeno de Raynaud y úlceras digitales que se desarrollan en las puntas de los dedos como consecuencia de una vasculopatía obliterante.^{13,15,16}

Dos ensayos controlados aleatorios han demostrado que el tratamiento con bosentán reduce la aparición de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerodermia sistémica. Otros estudios no controlados reportaron que el bosentán tiene un efecto favorable en la curación de las úlceras digitales.^{3,14}

MATERIALES

Se seleccionaron 12 individuos con diagnóstico clínico de esclerodermia basado en la clínica y en los criterios del *American College of Rheumatology*. Se les invitó a participar y se les suministró el consentimiento informado. A cada sujeto, en la primera visita se le realizó una historia clínica completa, resaltando la descripción del fenómeno de Raynaud, el porcentaje del cierre de las manos y la presencia de úlceras digitales. Se llevaron a cabo el puntaje de Rodnan modificado, capilaroscopia y fotografía clínica. Se solicitaron ecocardiograma, ecografía de piel en los dedos, perfil inmunológico (Scl70, CH50, AAN, antiRNP), hematólogía completa, perfil hepático y perfil renal. Para medir la discapacidad física, se utilizó la escala análoga visual (EAV).

Criterios de inclusión: personas de ambos géneros, mayores de 18 años, con diagnóstico de esclerodermia y presencia de vasculopatía periférica manifestada por el fenómeno de Raynaud, con o sin tratamiento previo sisté-

mico o tópico. Criterios de exclusión: pacientes embarazadas o lactando, individuos alérgicos al bosentán o a alguno de sus excipientes, sujetos con insuficiencia hepática de moderada a severa (Child-Pugh B o C) o que presentaran transaminasas elevadas tres veces sobre el valor normal, así como personas en tratamiento con ciclosporina.

Tratamiento estadístico

Los datos fueron recolectados en una base Excel y analizados por SPSS versión 23. Las variables cualitativas se compararon por χ^2 , test de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon utilizando análisis de varianza y la prueba Wilcoxon (no paramétrica). Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0.05$. Se realizó escala visual análoga para síntomas como dolor, disnea, mejoría de las úlceras digitales y disfagia. La estadística descriptiva con respecto a los datos demográficos se llevó a cabo para todos los pacientes, y los análisis de eficacia se basaron en los individuos que completaron el estudio. Para el resultado primario y secundario *a priori* se utilizaron las variables entre la diferencia media de la línea de base (día 0) y en las semanas 16 y 30, respectivamente.

MÉTODOS

Estudio prospectivo, experimental, longitudinal. Se incluyeron 12 pacientes con diagnóstico de esclerodermia que presentaban fenómeno de Raynaud, que controlaban su enfermedad en la consulta externa de dermatología del Instituto de Biomedicina con o sin tratamiento, durante un periodo de 12 meses.

Se indicó el tratamiento con bosentán (Tracleer®) VO, 62.5 mg cada 12 horas por cuatro semanas; luego, 125 mg cada 12 horas por 26 semanas.

El seguimiento clínico se realizó cada ocho semanas; en él se evaluó el examen físico, que incluía el índice Rodnan modificado, la capilaroscopia, el registro fotográfico, y se solicitaron paraclínicos en cada visita.

Se llevó a cabo la ecografía de los dedos de las manos al finalizar el tratamiento.

RESULTADOS

Datos demográficos

Se incluyeron 12 pacientes con edades comprendidas entre los 36 y 89 años (= 55.73 años). Un individuo abandonó el estudio por domicilio lejano, por lo que se concluyó con un total de 11 sujetos. Predominó el sexo

femenino, en el 100% de las personas. Para el diagnóstico de esclerodermia, se utilizaron los criterios del *American College of Rheumatology*. De acuerdo con los años de diagnóstico, la mediana fue de cuatro años, con un mínimo de un año y un máximo de 28 (Tabla 1).

La induración de la piel se midió a través del índice Rodnan modificado. La media de la primera visita fue de 37.09; de la segunda, 27.53, y de la última, 19.91. Fue estadísticamente significativo, $p = 0.001$, el descenso de la primera visita con respecto a la tercera (Figura 1). También se utilizó la ecografía para medir el grosor de la piel. La media fue de 1.050 mm en la primera visita y de 0.853 mm al culminar el tratamiento. La p fue estadísticamente significativa, $p = 0.003$, utilizando la prueba pareada W de Wilcoxon (Figura 2).

En cuanto a la presencia de úlceras digitales al inicio del estudio, se identificaron en siete pacientes, que constituyeron el 63.6%, y dos individuos con úlceras en resolución, que correspondieron al 18.2%; el resto de los sujetos no presentaron úlceras o ya estaban curadas. En la segunda visita, ninguna persona tuvo úlceras digitales presentes, cuatro mostraron úlceras en resolución, que correspondieron al 36.4%. En la última visita, tampoco se evidenciaron úlceras digitales al examen físico. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, todas las úlceras presentes al inicio del estudio se consideraron curadas al finalizar el mismo. La comparación se basó en la prueba de χ^2 de Pearson. Por otro lado, cabe destacar que ninguna participante presentó nuevas úlceras una vez iniciado el tratamiento con bosentan (Figura 3).

Se evaluó la función de las manos a través del cierre del puño, donde fue estadísticamente significativa, con $p < 0.005$, la mejoría del cierre entre la primera y la última visita.

La escala análoga visual (EAV) se utilizó para medir el dolor, disfagia, disnea y las úlceras digitales. Cada paciente calificaba su enfermedad. En cuanto a la mejoría del dolor, la mediana en la primera visita fue de 2.4 puntos, de la segunda, 1.8 puntos, y de la última, 0.6 puntos. Los cambios fueron estadísticamente significativos entre el inicio y la última visita, con una $p = 0.002$. Por último, se evaluó la enfermedad total, con un máximo de tres puntos. La mediana en la primera visita fue de 1.5 puntos y en la última de 0.37 puntos. La mejoría de la enfermedad fue estadísticamente significativa. Todos estos cálculos se realizaron con χ^2 .

En la capilaroscopia se cuantificaron la cantidad de hallazgos encontrados. Predominaron las zonas blanco-amarillas o avasculares, seguidas por los capilares tortuosos, vasos dilatados y, por último, los puntos hemorrágicos. En muy pocos individuos se evidenciaron vasos en herradura.

En cuanto a los efectos adversos, sólo un sujeto presentó dispepsia y malestar estomacal a la semana de inicio del bosentan, por lo que se le indicaron protectores gástricos, que mejoraron la sintomatología.

Otra persona mostró una elevación dos veces del valor normal de las transaminasas a la semana 14 de

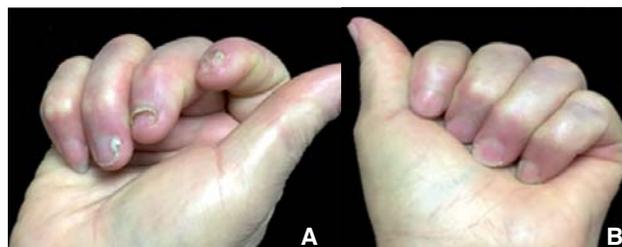


Figura 1. Cierre del puño. A. Antes del tratamiento con bosentan. B. Después del tratamiento con bosentan.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

# Px	Años Dx	Edad	Sexo	Seroinmunológicos	Tratamiento sistémico	Tratamiento tópico
1	2	49	F	ANA, Anti-Sc170	CS, MM	Sin tratamiento
2	11	59	F	Anti-Sc170, Anti-RNP	CS, MM	Nifedipina
3	4	66	F	ANA, Anti-Sc170, Anti-RNP	CS, RX	Nifedipina, VIT E
4	3	36	F	ANA, Anti-Sc170, Anti-RNP	CS, colch	Nifedipina, VIT E
5	4	74	F	Anti-RNP, ANA	Colch	Nifedipina
6	28	46	F	ANA, Anti-Sc170	Colch, terazo	Nifedipina
7	3	89	F	ANA, Anti-Sc170	CS, MM	Sin tratamiento
8	2	46	F	Anti-RNP, ANA	CS, colch	Nifedipina, VIT E
9	9	57	F	Anti-RNP, ANA	CS, AZA, col	Nifedipina, VIT E
10	4	52	F	Anti-Sc170	Sin tto	Nifedipina
11	1	39	F	ANA, Anti-Sc170, Anti-RNP	MM	Nifedipina

CS: corticoesteroides, MM: mofetil micofenolato, colch: colchicina, RX: rituximab, AZA: azatioprina, tto: tratamiento



Figura 2. Úlceras digitales. Antes y después del tratamiento.



Figura 3. Capillaroscopia.

tratamiento. Se hizo control semanal de las mismas, con descenso espontáneo a las tres semanas. No se suspendió el medicamento.

DISCUSIÓN

La induración y el grosor de la piel son hallazgos importantes de la esclerosis sistémica; causan limitaciones diarias en los pacientes con la enfermedad, sobre todo en cuanto a la movilidad de las manos.¹⁷

La fisiopatología de la excesiva fibrosis depende de mecanismos inmunológicos que causan inflamación, daño vascular y depósito excesivo de fibroblastos en la matriz extracelular. Se piensa que una de las principales causas de estos cambios es el aumento de la endotelina 1 (ET-1).¹⁸⁻²⁰

El tono vascular desempeña un papel primario en la patogenia de la enfermedad; está regulado básicamente por óxido nítrico, prostaciclina y el sistema de endote-

linas. Tanto el óxido nítrico como las prostaciclina son potentes vasodilatadores endógenos que, además, tienen una acción antiproliferativa. Por el contrario, el sistema de endotelina actúa equilibrando el tono vascular y es un potente vasoconstrictor con actividad proliferativa.

Las endotelinas son péptidos de 21 aminoácidos con tres isoformas; la ET-1 es la más potente. Es secretada por las células endoteliales, estimula la producción de células del músculo liso y de los fibroblastos, promoviendo la contracción muscular y la biosíntesis de la matriz extracelular. Su acción en el sistema simpático explica el fenómeno de Raynaud.^{19,21}

Los individuos con esclerodermia tienen altos niveles plasmáticos de ET-1, lo que sugiere que están muy involucrados en su patogenia. Se ha comprobado que la disminución de estos niveles es efectiva en el tratamiento de la esclerosis sistémica y sus síntomas asociados.^{14,22}

En nuestro estudio, utilizamos un antagonista de ET-1, bosentán, que disminuyó la fibrosis de estos sujetos me-

dida con el índice de Rodnan modificado y la ecografía de la falange distal de los dedos.

El índice de Rodnan modificado se calcula sumando 17 áreas del cuerpo; ha sido utilizado en varios estudios clínicos, donde se ha comprobado el reflejo certero del grosor de la piel comparándose con las biopsias.^{14,23} La mejoría de este índice demuestra la eficacia del bosentán en el abordaje de la fibrosis.

En cuanto a la disminución del Rodnan modificado, fue estadísticamente significativa entre la primera y segunda visitas y entre la segunda y tercera. Kuhn, Giordano y sus equipos publicaron datos similares en estudios prospectivos y retrospectivos, respectivamente, utilizando la misma herramienta de medición.^{3,24}

Asimismo, 15 personas japonesas con hipertensión arterial pulmonar asociada con esclerosis sistémica fueron tratadas con bosentán de 40 a 96 semanas. En 13 pacientes, mejoró el fenómeno de Raynaud después de ocho semanas de tratamiento; adicionalmente, hubo una disminución significativa del índice de Rodnan modificado luego de seis meses de terapia con bosentán.²⁴

También se utilizó la ecografía de piel, midiéndose la superficie cutánea, incluyendo la epidermis y la dermis, empleando un traductor lineal de 12 MHz, con capa de gel. En condiciones normales, el espesor de la epidermis tiene un valor de 0.06 a 0.6 mm; la dermis está constituida por una capa capilar superficial, hipoeogénica, y una reticular más profunda, hipereogénica, de 1 a 3 mm.²⁵ La disminución del grosor de la piel demuestra mejoría de la fibrosis, lo que fue estadísticamente significativo en nuestro estudio. Revisando en la literatura, sólo se encontró un trabajo donde hubo una pequeña mejoría del grosor posterior al tratamiento con bosentán, evidenciada por ecografía, sin ser estadísticamente significativa.³

La eficacia del tratamiento en cuanto a reducción de la fibrosis también se midió por el cierre del puño. La mayoría de los individuos no podía cerrar el puño por completo al inicio del estudio, lo que causaba limitaciones en su actividad diaria. Al finalizar la investigación, casi todos los sujetos presentaron una dramática mejoría en cuanto al cierre del puño, con lo que disminuyó la limitación funcional inicial que presentaban de manera estadísticamente significativa. Estos datos concuerdan con dos estudios prospectivos realizados en Alemania y Estados Unidos en el 2010.^{3,14,26}

Es bien conocido el efecto del bosentán en la prevención de las úlceras digitales; por esta razón, fue aprobado por la FDA en el 2007 e incorporado a las guías de tratamiento propuestas por EUSTAR en 2009. Sin embargo, hay pocos estudios que demuestren su efectividad en la

curación de las úlceras digitales y en la disminución de la fibrosis de la piel.^{25,27,28}

En nuestro trabajo, además de medir la fibrosis de piel antes y después del tratamiento con bosentán, medimos la prevención y curación de las úlceras digitales.

Se conoce que las úlceras digitales son una complicación usual de la esclerosis sistémica, con una frecuencia de entre 44 y 60%; son dolorosas, curan con lentitud y representan una gran limitación para la persona.²⁹ Se considera que una úlcera no mejora con el tratamiento cuando tarda más de 12 semanas en curarse, y se define «curación» como la epitelización completa independiente del dolor.³⁰

Martucci-Cerinic y sus colaboradores presentaron un trabajo doble ciego donde concluyeron que el bosentán reducía en un 30% la aparición de nuevas úlceras digitales, pero sin efectos en la curación de la mismas, comparado con placebo. Por otro lado, Korn y su equipo publicaron un estudio similar, con reducción de las úlceras digitales en un 48%. Estos resultados coinciden con nuestra investigación, donde ningún paciente presentó nuevas úlceras una vez iniciado el tratamiento, pero la curación de las mismas no se consideró estadísticamente significativa.^{14,30}

Asimismo, se encontraron dos estudios retrospectivos que resaltaban el beneficio del uso del bosentán por la baja tasa de recurrencia en la aparición de úlceras digitales.³¹⁻³³

En otro trabajo reciente, se evaluaron 26 individuos por un periodo de 36 meses, y se observó una reducción significativa en el número de úlceras digitales por persona, así como la curación de las úlceras en un 65% después de una mediana de 25 semanas de tratamiento con bosentán.³⁴

En cuanto a la EAV, hubo mejoría significativa asociada al dolor, a las úlceras digitales y de la enfermedad total. Esta herramienta, propuesta por Steen y sus colegas, permite a cada sujeto calificar su condición. Estos datos concuerdan con investigaciones que aplicaron la misma escala para evaluar el progreso de la enfermedad o la mejoría asociada con algún medicamento.^{3,33,34}

La capilaroscopia es de utilidad en el diagnóstico temprano de la esclerodermia. Existen tres patrones: temprano (donde predominan capilares alargados y gigantes), activo (donde hay hemorragias) y tardío (donde hay disminución del número de capilares). En nuestro estudio, lo que predominó fue el patrón tardío con las zonas blanco-amarillas; este patrón adaptado al puntaje capilaroscópico tiene alto riesgo de desarrollar úlceras digitales.³⁵

Los resultados presentados están en concordancia con lo revisado en la literatura en cuanto a la efectividad del tratamiento con bosentán en las manifestaciones cutáneas

de la esclerodermia sistémica. Encontramos no sólo una disminución en el desarrollo de nuevas úlceras digitales, sino también una mejoría significativa de la fibrosis, traducida en una mejora dramática de las manos en garra, medida tanto con herramientas clínicas como imagenológicas y funcionales.

CONCLUSIONES

El bosentán es un medicamento que ofrece un beneficio potencial, no sólo en la reducción de la aparición de nuevas úlceras digitales, sino también en la mejoría de la fibrosis, lo que se traduce en una mejor calidad de vida y funcionalidad motora y manual de los pacientes con esclerodermia, inhibiendo el proceso esclerótico en diferentes órganos y sistemas.

Los antagonistas de la endotelina 1 representan una esperanza terapéutica en los individuos venezolanos con esclerosis sistémicas, al alcance de dermatólogos, reumatólogos y neumonólogos.

Agradecimientos

Al Dr. Santiago Guzmán, por realizar la evaluación pulmonar a todos los pacientes e indicar el tratamiento con bosentán.

Al Servicio de Radiología del Hospital Vargas de Caracas, en especial a la Dra. Irma Ocanto, por realizar los ecosonogramas de las manos.

Al profesor Douglas Angulo, por el análisis estadístico.

Correspondencia:

Patiño Patricia

E-mail: ppatinog@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (8): 1185-1192.
- Comité editor. Historia de la esclerodermia. *Dermatol Venez* 1994; 32: 33
- Kuhn A, Haust M, Ruland V, Weber R, Verde P, Felder G et al. Effect of bosentan on skin fibrosis in patients with systemic sclerosis: a prospective, open-label, non-comparative trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 (7): 1336-1345.
- Grassegger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M, Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr* 2008;158:19-28.
- Tiev KP, Diot E, Clerson P, Dupuis-Siméon F, Hachulla E, Hatron PY et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinérAIR-Sclérodemie). *J Rheumatol*. 2009; 36 (7): 1470-1476.
- Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48: 19-24.
- Mouthon L, Carpentier PH, Lok C, Clerson P, Gressin V, Hachulla E et al. Ischemic digital ulcers affect hand disability and pain in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014; 41 (7): 1317-1323.
- Schiopu E, Impens A, Phillips K. Digital Ischemia in Scleroderma Spectrum of Diseases. *Int J Rheumatol* 2010; 20: 1-8.
- Sfikakis PP, Papamichael C, Stamatelopoulos KS, Tousoulis D, Fragiadaki KG, Katsichti P et al. Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (6): 1985-1993.
- Black C, Denton CP, Furst DE, Matucci-Cerinic M, Mayes MD, Popes J et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis: open label extension to a double-blind trial. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 384-385.
- Denton CP, Pope JE, Peter HH, Gabrielli A, Boonstra A, van den Hoogen FH et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (9): 1222-1228.
- Clozel M, Fischli W, Guilly C. Specific binding of endothelin on human vascular smooth muscle cells in culture. *J Clin Invest*. 1989; 83 (5): 1758-1761.
- Rubin LJ, Roux S. Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002; 11 (7): 991-1002.
- 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 (12): 3985-3993.
- Seibold JR, Denton CP, Furst DE. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 552.
- Chamaillard M, Heliot-Hosten I, Constans J, Taïeb A. Bosentan as a rescue therapy in scleroderma refractory digital ulcers. *Arch Dermatol*. 2007; 143 (1): 125-126.
- Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:14-8.
- Asano Y, Sato S. Vasculopathy in scleroderma. *Semin Immunopathol*. 2015;37:489-500.
- Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets —a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol*. 1994; 21 (10): 1838-1844.
- Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T et al. Bosentan reverses the pro-fibrotic phenotype of systemic sclerosis dermal fibroblasts via increasing DNA binding ability of transcription factor Fli1. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16 (2): R86.
- Soldano S, Montagna P, Brizzolara R, Ferrone C, Parodio A, Sulli A et al. Endothelin receptor antagonists: effects on extracellular matrix synthesis in primary cultures of skin

- fibroblasts from systemic sclerosis patients. *Reumatismo*. 2012; 64 (5): 326-334.
22. Akamata K, Asano Y, Yamashita T, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T et al. Endothelin receptor blockade ameliorates vascular fragility in endothelial cell-specific Fli-1-knockout mice by increasing Fli-1 DNA binding ability. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (5): 1335-1344.
 23. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol*. 1993; 20 (11): 1892-1896.
 24. Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, Di Pietra N, Bruni F, Pasqui AL et al. Bosentan treatment for Raynaud's phenomenon and skin fibrosis in patients with systemic sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23 (4): 1185-1194.
 25. Whittle C, Baldassare P. Ultrasonografía de piel y anexos. *Rev chil radiol* 2004; 10; 81-88.
 26. Steen VD, Medsger TA Jr. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum*. 1997; 40 (11): 1984-1991.
 27. Funauchi M, Kishimoto K, Shimazu H, Nagare Y, Hino S, Yano T et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int*. 2009; 29 (7): 769-775.
 28. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (5): 620-628.
 29. 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.
 30. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (1): 32-38.
 31. Cozzi F, Pigatto E, Rizzo M, Favaro M, Zanatta E, Cardarelli S et al. Low occurrence of digital ulcers in scleroderma patients treated with bosentan for pulmonary arterial hypertension: a retrospective case-control study. *Clin Rheumatol*. 2013; 32 (5): 679-683.
 32. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez-Rubio S, Valero-Expósito M, Carmona L, Gámir-Gámir ML, Beltrán-Gutiérrez J et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (4): 464-466.
 33. Roman-Ivorra JA, Simeon CP, Alegre-Sancho JJ, Egurbide MV, Castillo MJ, Lloria X et al. Bosentan in clinical practice for treating digital and other ischemic ulcers in Spanish patients with systemic sclerosis: IBER-DU cohort study. *J Rheumatol*. 2011; 38 (8): 1631-1635.
 34. Tsifetaki N, Botzoris V, Alamanos Y, Argyriou E, Zioga A, Drosos AA. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a prospective 3-year follow-up study. *J Rheumatol*. 2009; 36 (7): 1550-1552.
 35. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'amico R, Malagoli V, Giuggioli D et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum*. 2009; 61 (5): 688-694.