

Manejo de la úlcera de pie como manifestación clínica de la esclerosis sistémica

Managing foot ulcers as a clinical manifestation of systemic sclerosis

Andrés Paúl Urbano Zambrano^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4446-2974>

Karina Alexandra Calapaqui Retete² <https://orcid.org/0000-0003-0321-4314>

Katherine Gabriela Villavicencio Haro³ <https://orcid.org/0000-0003-4952-8327>

Daniel Asdrual Guevara Leguísamo⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8515-656X>

Jorge Luis Morales Sánchez⁵ <https://orcid.org/0000-0003-3335-0480>

¹Universidad Central del Ecuador. Hospital Básico Pelileo-Tungurahua, Ecuador.

²Universidad Autónoma de los Andes Uniandes. Hospital Básico Pelileo-Tungurahua, Ecuador.

³Universidad Nacional de Chimborazo. Hospital General IESS-Ambato-Tungurahua, Ecuador.

⁴Universidad Autónoma de los Andes Uniandes. Hospital Básico Pelileo-Tungurahua, Ecuador.

⁵Universidad Autónoma de los Andes Uniandes. Centro de Salud Tipo B Huambaló-Pelileo-Tungurahua, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ratnurbano@hotmail.com

jorgitolu_@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Las úlceras pueden ocurrir sobre protuberancias óseas, como las falanges proximales o los codos, pero es más probable que sean secundarias a la piel tensa y al

trauma y no respondan a la terapia vasodilatadora. Todas las úlceras son característicamente muy dolorosas.

Objetivo: Presentar aspectos relacionados con el manejo de las úlceras digitales en la esclerodermia según la experiencia de diferentes autores.

Desarrollo: En reumatología, se recomienda, en todo paciente con dolor reumático crónico, calcular la intensidad del dolor, tanto para la elección primera del tratamiento analgésico como para la medición de la respuesta. Y, para ello, se han propuesto varios métodos de cuantificación. El manejo de las úlceras digitales en la esclerodermia incluye intervención no farmacológica, farmacológica y quirúrgica. El uso de nitratos, infusiones de acetilcisteína, el Gel de vitamina E, entre otros métodos mejoran el tiempo de curación en pacientes con esclerodermia.

Conclusiones: La falta de terapias aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para las ulceraciones digitales garantiza un enfoque y una atención renovados para encontrar opciones de tratamiento significativas. Los médicos deberán emplear un enfoque terapéutico multifacético para optimizar el tratamiento de úlceras digitales existente y evitar la formación de nuevas lesiones para proporcionar a los pacientes la mejor calidad de vida.

Palabras clave: úlcera de pie; manifestación clínica; esclerosis sistémica.

ABSTRACT

Introduction: Ulcers can occur on bony bumps, such as the proximal phalanges or elbows, but are more likely to be secondary to tight skin and trauma and not responsive to vasodilator therapy. All ulcers are characteristically very painful.

Objective: To present aspects related to the management of digital ulcers in scleroderma based on the experience of different authors

Development: The management of digital ulcers in scleroderma includes non-pharmacological, pharmacological and surgical intervention. The use of nitrates, infusions of acetylcysteine, Vitamin E Gel, among other methods, improve the healing time in patients with scleroderma.

Conclusions: The lack of US Food and Drug Administration approved therapies for digital ulcerations ensures a renewed focus and attention on finding meaningful treatment options. Clinicians should employ a multi-faceted therapeutic approach to optimize

existing digital ulcers treatment and avoid new lesion formation to provide patients with the best quality of life.

Keywords: foot ulcer; clinical manifestation; systemic sclerosis.

Recibido: 26/05/2020

Aprobado: 08/07/2020

Introducción

La esclerosis sistémica (SSc) es un trastorno raro del tejido conectivo que se caracteriza por fibrosis, daño vascular y anomalías inmunológicas con diversos grados de afectación de los órganos internos. Aunque la SSc a menudo se divide clínicamente en dos subtipos, cutáneo difuso y cutáneo limitado, según el grado de afectación de la piel, el fenómeno de Raynaud (RP) y sus complicaciones son características universales de la enfermedad que afectan a más del 95 % de los pacientes.⁽¹⁾

La RP en la esclerodermia es el resultado de anomalías vasculares funcionales y estructurales con marcada proliferación intimal de las arterias digitales. El componente estructural es doble. El primer marcador es la proliferación intimal y la fibrosis que causan un compromiso significativo de la luz del vaso.

El daño endotelial resultante conduce a la regulación positiva de los mediadores vasoconstrictores, mientras que simultáneamente disminuye los niveles de moléculas vasodilatadoras. Esto, junto con el estrechamiento intraluminal de las arterias digitales, crea un entorno contra el cual pueden surgir úlceras digitales (DU).

La aberración funcional resulta del vasoespasma frecuente, que finalmente conduce a una isquemia tisular progresiva y a la formación de radicales libres de oxígeno, lo que perpetúa aún más este ciclo. El tratamiento ha sido un desafío porque los tratamientos se han centrado principalmente en vasodilatar estos vasos, lo que puede no ser posible cuando están dañados estructuralmente.

Los síntomas de RP ocurren en casi todos los pacientes con esclerodermia, mientras que las ulceraciones digitales están presentes en aproximadamente el 30 % anualmente de los

portadores de la enfermedad. Los DU se definen como un área de tejido desnudo con bordes bien delimitados que implican la pérdida tanto de la dermis como de la epidermis.⁽²⁾ Estas lesiones isquémicas se encuentran típicamente en la punta de los dedos. Las úlceras pueden ocurrir sobre protuberancias óseas, como las falanges proximales o los codos, pero es más probable que sean secundarias a la piel tensa y al trauma y no respondan a la terapia vasodilatadora. Todas las úlceras son característicamente muy dolorosas y a menudo resultan en una función de la mano deteriorada.

El riesgo de ulceraciones digitales incluye sexo masculino, aparición temprana de RP, anticuerpos anti-scl-70, presencia de hipertensión arterial pulmonar, tabaquismo y reactivos de fase aguda elevados.⁽³⁾ Los DU tienden a reaparecer, con un 66 % de pacientes con más de uno episodio a pesar del uso de vasodilatadores. Tienen la posibilidad de provocar una pérdida irreversible de tejido, así como otras complicaciones importantes, como osteomielitis, gangrena y amputación.

Además del potencial de pérdida de tejido, el grado de deterioro funcional también es considerable. La discapacidad en pacientes con ulceraciones digitales persistentes es significativamente mayor que aquellos sin DU.⁽⁵⁾ La carga financiera también es considerable, ya que los pacientes con úlceras digitales requieren más hospitalizaciones, incluidas las de antibióticos, que las que no tienen.

A pesar de estos hallazgos, los datos recientes publicados por Ferri et al.⁽⁶⁾ muestran que los DU pueden, de hecho, ser cada vez menos frecuentes. Cuando compararon su cohorte de esclerodermia reclutada entre 2000 y 2011 con grupos de pacientes de estudios anteriores, hubo una reducción significativa en las úlceras cutáneas (del 54 % al 16.5 %; P, 0.0001). Esto podría apuntar a una mayor conciencia del médico sobre el proceso de la enfermedad y hablar de la efectividad de la gran cantidad de opciones de tratamiento que potencialmente pueden usarse en estos pacientes.

La úlcera del pie se ha notado en la artritis reumatoide y la diabetes, dos enfermedades en las que la patogénesis de la lesión del pie parece estar cerca de la SSc.^(7,8) Aunque no se ha estudiado específicamente, las lesiones del pie en pacientes con esclerodermia pueden tener mecanismos fisiopatológicos subyacentes como la artritis reumatoide y la diabetes.^(9,10)

Se ha sugerido que en los mecanismos de artritis reumatoide que podrían dar lugar a lesiones en el pie se incluyen distribución de presión alterada debido a sinovitis y deformidad, desplazamiento del relleno de fibrograsas en la MTP y atrofia de la grasa plantar.^(11,12) En pacientes con diabetes, las lesiones del pie son el resultado de múltiples

factores y están vinculadas a una variedad de factores de riesgo, como la neuropatía periférica, la insuficiencia vascular y las medidas fisiológicas.⁽¹³⁾

Un número limitado de investigaciones que estudiaron previamente la úlcera de las extremidades inferiores no se centró específicamente en el dolor o la lesión del pie,⁽⁹⁾ Sari-Kouzel y col. estuvieron entre unos pocos investigadores, que informaron la naturaleza de los problemas del pie en sus pacientes con SSc.⁽¹⁴⁾

Observaron dolor en el pie en 82 %, Raynaud en 86 % y úlcera digital en 26.1 % de sus sujetos.⁽¹⁰⁾ En SSc, las complicaciones vasculares como el fenómeno de Raynaud conducen a úlcera digital, calcinosis (úlceras), gangrena, y amputación a pie. Las complicaciones mecánicas, como la lesión hiperqueratótica (de maíz y callosa), también pueden provocar lesiones en los pies en la SSc.⁽¹⁵⁾

El objetivo del presente estudio es presentar aspectos relacionados con el manejo de las DU en la esclerodermia según la experiencia de diferentes autores. Se incluyeron artículos que detallaban las modalidades de tratamiento empleadas para el manejo de RP y DU en la población de pacientes con esclerodermia.

Desarrollo

El manejo de las DU en la esclerodermia incluye intervención no farmacológica, farmacológica y quirúrgica. Las modalidades no farmacológicas empleadas incluyen evitar los desencadenantes de la RP. En estos se incluye la exposición al frío, el estrés emocional o los medicamentos que promueven la vasoconstricción, incluidos los betabloqueantes, los medicamentos para la migraña como el sumatriptán y la ergotamina, las píldoras anticonceptivas, ciertos agentes quimioterapéuticos como el cisplatino y la vinblastina y las anfetaminas, incluidos los utilizados para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Dejar de fumar es absolutamente necesario para evitar más lesiones vasculares en tejidos ya vulnerables.

Intervención farmacológica

Bloqueadores de los canales de calcio (CCB): Estos medicamentos se consideran tratamiento de primera línea para RP en pacientes con esclerodermia. La nifedipina y la amlodipina que tienen los mayores efectos periféricos parecen ser las más útiles. Trabajan sobre el músculo liso vascular para producir vasodilatación. CCB también presagia características antiplaquetarias y antitrombóticas.

Un estudio aleatorizado de 16 semanas que comparó la nifedipina oral con iloprost intravenoso en pacientes con lesiones cutáneas asociadas a RP secundarias a la esclerodermia mostró que ambos medicamentos parecían reducir el número de úlceras cutáneas.⁽¹⁶⁾ Históricamente, los CCB tienden a servir como el marco contra el cual se agregan otras opciones de tratamiento, y su dosis debe maximizarse antes de probar otros agentes.

Inhibidores de la fosfodiesterasa. La característica fisiopatológica de estas isoenzimas ha llevado a la aprobación de los inhibidores de la PDE para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Aunque también se ha estudiado su uso en RP refractaria y ulceraciones digitales, no se ha presentado ningún medicamento a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para su aprobación.

Los tres inhibidores de PDE 5 disponibles comercialmente incluyen sildenafil, vardenafil y tadalafil. El sildenafil y el vardenafil tienen vidas medias más cortas de alrededor de 4 horas, mientras que la vida media del tadalafil es mucho más larga, cerca de las 18 horas.

Ha habido múltiples informes anecdóticos y pequeñas series de pacientes con mejoría en la RP y ulceraciones digitales con el uso de sildenafil. Una revisión retrospectiva de la carta de un solo centro en 2005 que examinó a diez pacientes con esclerodermia tratados con dosis variables de sildenafil (de 12.5 mg a 100 mg diarios) mostró que hubo una reducción significativa en la frecuencia y gravedad de la RP observada en ocho de los diez pacientes del estudio. La curación completa se informó en los ocho pacientes con ulceraciones digitales.⁽¹⁷⁾

El único estudio abierto de vardenafil en pacientes con RP en 2006, la dosis del medicamento fue de 10 mg dos veces al día durante un período de estudio de 2 semanas. Encontraron una reducción media en los ataques semanales de RP del 39 % (en comparación con el 22 % dentro del brazo de placebo, $P = 0.005$). También hubo mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones clínicas de RP y el grado de curación de DU. Aunque gran parte de la curación de las úlceras preexistentes ocurrió en los primeros estudios, el efecto del Iloprost todavía estaba presente a las 9 semanas.

Antagonistas del receptor endotelial

Bosentán: La endotelina es un potente vasoconstrictor que también estimula la proliferación de células musculares lisas y fibroblastos, lo que lo convierte en un jugador integral en el daño vascular que se observa en pacientes con esclerodermia. Bosentan bloquea la interacción de ET-1 con sus receptores ETA y ETB y está aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Basado en los dos estudios cruciales doble ciego controlados con placebo con bosentán sobre la curación y prevención de DU isquémicos en pacientes con ensayos de SSc (RAPIDS), fue aprobado en Europa (pero no en los Estados Unidos) para la prevención de DU en la esclerodermia. Estos estudios han sugerido una tendencia hacia la eficacia en una serie de úlceras curadas.⁽¹⁹⁾

Nitratos: Los nitratos tópicos se han utilizado para intentar y mejorar el flujo sanguíneo, pero dada su aplicación relativamente engorrosa entre los espacios interdigitales y el potencial de efectos secundarios debido a la absorción sistémica variable, existe menos entusiasmo por su uso regular. Anderson et al examinaron los efectos del trinitrato de glicerilo tópico (GTN) en el flujo sanguíneo medido mediante escaneo de imágenes Doppler con láser en pacientes con RP primaria y secundaria relacionadas con una limitada

Después de una aplicación de 1 minuto de GTN al 2 %, se observaron mejoras estadísticamente significativas en el flujo sanguíneo en comparación con los dedos en los que se aplicó gel de placebo ($P = 0,004$). Hubo una falta de efectos secundarios sistémicos por la aplicación local del medicamento en esta pequeña cohorte de pacientes, lo que puede hacer que sea una opción viable para pacientes que no pueden tolerar los vasodilatadores orales.⁽²⁰⁾

N-acetilcisteína: El uso de infusiones de N-acetilcisteína (NAC) se ha informado para su uso en pacientes con esclerodermia con RP y DU. Se postula que las propiedades antioxidantes de la NAC, además de sus efectos potenciales sobre la vasodilatación del músculo liso y la inhibición plaquetaria, son su mecanismo de acción principal. Sambo et al.⁽²¹⁾ realizaron un ensayo clínico abierto de 11 semanas en 22 pacientes. Los sujetos del estudio recibieron una infusión intravenosa continua de 5 días de NAC, inicialmente una dosis de carga de 150 mg / kg seguida 2 horas después de una dosis de mantenimiento de 15 mg / kg / h. Las infusiones fueron bien toleradas en todos los pacientes.

La frecuencia y la gravedad de los ataques de RP se redujeron significativamente cuando los pacientes fueron vistos en el seguimiento. También tuvieron un 25.18 % menos DUs activos 33 días después del inicio del tratamiento.

Intervención local y quirúrgica.

Cuidado local de heridas: Las medidas locales para el cuidado de heridas incluyen la aplicación de apósitos hidrocoloides y oclusivos tópicos para proteger la piel afectada y evitar un mayor riesgo de microtrauma. Se ha demostrado que los apósitos hidrocoloides tópicos promueven la curación de los DU en ensayos de control aleatorio.

El gel de vitamina E mejora el tiempo de curación en pacientes con esclerodermia con DU, 13 semanas versus 20 semanas en comparación con los pacientes tratados sin gel de vitamina E (P, 0,0001).⁽²²⁾ También se recomiendan las cremas para mantener la piel bien hidratada. El tejido necrótico debe desbridarse para evitar infecciones sistémicas y promover la curación de la úlcera.

Los depósitos de calcinosis incrustados debajo de la úlcera también deben extraerse por la misma razón. Idealmente, el desbridamiento debe realizarse en instalaciones con experiencia en el cuidado de heridas que tengan experiencia en el manejo de este tipo de úlceras, particularmente cirujanos plásticos de mano, ya que a menudo los centros de heridas se centran más en las úlceras de las extremidades inferiores.

La amputación digital está reservada para escenarios clínicos donde no hay otras opciones. Aunque estas úlceras tardan mucho en sanar, si se puede controlar el dolor y la infección, esto conducirá a mejores resultados, más funciones y más tejido preservado que recurrir a amputaciones.

Es imprescindible proporcionar a los pacientes que desarrollan úlceras digitales un alivio rápido y amplio del dolor dada la gravedad del dolor asociado con estas lesiones. Un curso a corto plazo de opioides es generalmente aceptable hasta que las lesiones comienzan a sanar.

Si existe una sospecha de infección, los antibióticos empíricos junto con el cuidado local agresivo de las heridas tienen el mandato de prevenir un mayor compromiso del tejido.

-Simpatectomía: Las mismas intentan bloquear el vasoespasmo simpático impulsado por el nervio, que se cree que juega un papel importante en la vasculopatía asociada a la esclerodermia. Históricamente, las simpatectomías torácicas invasivas se realizaron con muchos riesgos y duración variable del beneficio. Los enfoques menos invasivos que usan simpatectomía torácica endoscópica han sido útiles, pero más recientemente, el uso de simpatectomías digitales se ha utilizado para salvar los dedos isquémicos y ulcerados.⁽²³⁾

El cirujano elimina hábil y cuidadosamente la adventicia y, por lo tanto, altera las fibras simpáticas contenidas en ellos. La interrupción de la adventicia finalmente conduce a la dilatación arterial a medida que las células del músculo liso se relajan.

La evaluación de la permeabilidad de los vasos típicamente sigue este proceso, con el cirujano realizando la revascularización de las regiones ocluidas si hay sitios de anastomosis distales disponibles. Las simpatectomías digitales locales han demostrado que alivian el dolor, contribuyen a la cicatrización de la úlcera y previenen la formación de nuevas DU. En una revisión retrospectiva se realizaron 26 simpatectomías periféricas en

17 pacientes.⁽²⁴⁾ Los autores señalaron que no se produjeron complicaciones postoperatorias significativas en su cohorte.

Además, hubo una mejora del 92,3 % en las puntuaciones de dolor después del procedimiento. Todos los pacientes con ulceraciones digitales tuvieron una curación completa y solo dos tuvieron recurrencia de nuevas lesiones durante un período de seguimiento.

Este estudio sirvió para mostrar que las simpatectomías digitales son bien toleradas y pueden tener importantes beneficios clínicos en términos de curación de úlceras preexistentes, posible prevención de la recurrencia de la úlcera y mejora general de la función de la mano.

Aunque estos procedimientos se han reservado para cuando las modalidades tradicionales han fallado, puede haber un beneficio clínico adicional para la intervención temprana antes del desarrollo de defectos estenóticos fijos y áreas limitadas para la revascularización.

Toxina botulínica: Las series de casos han informado sobre los posibles efectos beneficiosos de la toxina botulínica en pacientes con isquemia / ulceración digital, incluidos aquellos con esclerodermia. El mecanismo de acción de la toxina botulínica es a través de la inhibición de la liberación de vesículas de acetilcolina en la placa terminal neuromuscular, bloqueando así la vasoconstricción del músculo liso y conduciendo a la vasodilatación arterial.⁽²⁵⁾

También funciona para inhibir la transmisión de norepinefrina y atenuar el efecto de los nociceptores. Se han realizado varios estudios que analizaron el efecto de la toxina botulínica en el tratamiento de lesiones isquémicas. No existen ensayos controlados prospectivos hasta la fecha.

Una revisión sistemática de la literatura realizada por Iorio et al,⁽²⁵⁾ informó sobre cinco artículos que comentaban sobre el uso del medicamento en la enfermedad de Raynaud o las enfermedades vasoconstrictoras asociadas. Los puntos finales comunes de todos estos estudios fueron que hubo mejoras considerables en los niveles de dolor, la curación de las úlceras existentes, con mejoras en el flujo sanguíneo después del procedimiento observadas en las imágenes Doppler.

La dificultad radica en el hecho de que los pacientes en estos estudios han recibido concentraciones heterogéneas y ubicaciones de colocación de drogas, por lo que la cohorte de pacientes óptima para este procedimiento no está bien delineada. Uppal et al,⁽²⁶⁾ pudieron informar sobre la mejora en la función de la mano después de la botulina toxina.

En su estudio, 20 pacientes fueron sometidos a la administración de 100 unidades de la droga. En comparación con la mano no inyectada, hubo mejoras estadísticamente significativas en la función de la mano caracterizada por una mejor fuerza de pellizco y agarre (todos los valores P inferiores a 0,01). Los indicadores subjetivos de discapacidad, función de la mano, puntajes de dolor, color de los dígitos y tolerancia al frío mejoraron, pero no a niveles estadísticamente significativos en el estudio.⁽²⁷⁾

Injerto de grasa autóloga: La nueva literatura sugiere alguna promesa para una técnica conocida como injerto de grasa autóloga. En él, se inyecta tejido graso purificado en el borde de las úlceras refractarias. El mecanismo propuesto para este procedimiento es que el injerto de grasa incluye el tejido adiposo células madre, que secretan un perfil de citoquinas favorable que promueve la neovascularización. Estas citocinas incluyen la regulación positiva de factores antifibróticos, como el interferón gamma y las metaloproteinasas de la matriz, mientras que regulan negativamente los factores profibróticos, como el factor de crecimiento transformante beta.

La relativa facilidad en la adquisición de estas muestras en oposición a las células madre de la médula ósea hace de esta modalidad una que está ganando más interés. Un estudio de fase I abierto de un solo sitio informó sobre la seguridad, la tolerancia y la eficacia del injerto de grasa autóloga en una cohorte de 12 pacientes. Ninguno de los pacientes sufrió ningún evento adverso grave del procedimiento.

Hubo cerca de un 50 % de mejoras observadas en el RCS, el estado de salud general, el dolor de manos y la función de la mano. Hubo una reducción de la carga total de DU de 15 al comienzo del estudio a siete al final de la prueba de estudio de 6 meses.⁽²⁷⁾ Del Bene et al,⁽²⁸⁾ informaron su experiencia con el procedimiento en una cohorte de nueve pacientes con esclerodermia con 15 úlceras.

Estos pacientes también fueron tratados concomitantemente con iloprost IV. El injerto de grasa se realizó entre 2 y 8 semanas desde el inicio de la formación de úlceras y dio como resultado la curación completa de diez úlceras con una reducción del tamaño de 50 % en dos úlceras dentro de las 8-12 semanas del procedimiento.⁽²⁸⁾ Esto puede servir como un complemento a otras modalidades de tratamiento en casos de ulceraciones severas y refractarias.

Indicaciones quirúrgicas: Ha habido informes en la literatura de afectación macrovascular observados en pacientes con esclerodermia. Aunque las arterias digitales son las arterias más severamente afectadas en la esclerodermia, en algunos pacientes, las arterias radial y cubital pueden ocluirse.

Un estudio retrospectivo de 15 pacientes con ulceraciones digitales relacionadas con la esclerodermia con oclusión de la arteria cubital confirmada angiográficamente mostró que ocho pacientes que se sometieron a revascularización de la arteria cubital con simpatectomía digital tuvieron una mejoría en la curación de sus úlceras.⁽²⁹⁾

Conclusiones

La vasculopatía relacionada con la esclerodermia es un problema grave y problemático que agrega una morbilidad significativa a la vida del paciente. La búsqueda de opciones terapéuticas económicas y bien toleradas para la RP relacionada con la esclerodermia y las ulceraciones digitales asociadas sigue siendo una prioridad.

La falta de terapias aprobadas por la FDA para las ulceraciones digitales garantiza un enfoque y una atención renovados para encontrar opciones de tratamiento significativas.

El fondo de conocimiento existente sobre la terapéutica actual ha establecido una base sobre la cual se pueden diseñar futuros estudios de investigación.

En última instancia, los médicos deberán emplear un enfoque terapéutico multifacético para optimizar el tratamiento de DU existente y evitar la formación de nuevas lesiones para proporcionar a los pacientes la mejor calidad de vida.

Referencias bibliográficas

1. Denton CP, Korn JH. Digital ulceration and critical digital ischaemia in scleroderma. *Scleroderma Care Res.* 2003;1:12–16.
2. Baron M. Consensus opinion of a North American Working Group regarding the classification of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2014;33(2):207–214.
3. Sunderkotter C, Hergott I, Bruckner C, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol.* 2009;160:835–843.
4. Hachulla E, Clerson P, Launay D, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: a single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol.* 2007;34:2423–2430.
5. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48:19–24.

6. Ferri C, Sebastiani M, Lo Monaco, et al. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(10):1026–1034. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.029.
7. van der Leeden M, Steultjens M, Dekker JH, Prins AP, Dekker J, et al. Forefoot joint damage, pain and disability in rheumatoid arthritis patients with foot complaints: the role of plantar pressure and gait characteristics. *Rheumatology*, 2006; 45: 465-469.
8. Dalal S, Widgerow AD, Evans GR. The plantar fat pad and the diabetic foot – a review. *Int Wound J*, 2013; 12: 1742-1801.
9. Shanmugam VK, Price P, Attinger CE, Steen VD Lower Extremity Ulcers in Systemic Sclerosis: Features and Response to Therapy. *Int J Rheumatol.* 2010.
10. Sari-Kouzel H, Hutchinson CE, Middleton A, Webb F, Moore T, et al. Foot problems in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2001; 40: 410-413.
11. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, et al. Causal pathway for in incident lower extremity ulcers in patients with foot ulcer from two setting. *Diabetes care.* 1995; 1: 157-162.
12. Alcacer-Pitarch B, Buch MH, Gray J, Denton CP, Herrick A, et al. Pressure and pain in scleroderma an evaluation of simple intervention (PISCES): randomized controlled trial protocol. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012; 13: 11.
13. Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. Predicting foot ulcers in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *QJM*, 2007; 100: 65-86.
14. Reidy ME, Steen V, Nicholas J. Lower extremity amputation in scleroderma. *Arch Phys Med Rehabil*; 1992; 73: 811-813.
15. Chathra N, Bhat RM (2017) Corn in scleroderma. *Indian Dermatol Online J*; 8: 49-50.
16. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology.* 2005;44:145–150.
17. 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(9):1387.
18. Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud's disease. *Arch Intern Med.* 2006;166(2):231–233.
19. Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rodriguez Rubio S, Valero Expositio M, et al. Long term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:464–466.

20. Anderson ME, Moore TL, Hollis S, Jayson MIV, King TA, Herrick AL. Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2002;41(3):324–328.
21. Sambo P, Amico D, Giacomelli R, et al. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a pilot study. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2257–2262.
22. Fiori G, Galluccio F, Braschi F, et al. Vitamin E gel reduces time of healing of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3):51–54.
23. Matsumoto Y, Ueyama T, Endo M, et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for Raynaud's phenomenon. *J Vasc Surg*. 2002;36(1):57–61.
24. Momeni A, Sorice S, Valenzuela A. Surgical treatment of systemic sclerosis – is it justified to offer peripheral sympathectomy earlier in the disease process? *Microsurgery*. Epub 2015 Jan 14. doi:10.1002/micr.22379.
25. Iorio M, Masden D, Higgins J. Botulinum toxin a treatment of Raynaud's phenomenon: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:599–603.
26. Uppal L, Dhaliwal K, Butler PE. A prospective study of the use of botulinum toxin injections in the treatment of Raynaud's syndrome associated with scleroderma. *J Hand Surg*. 2014;39:876–880.
27. Granel B, Daumas A, Jouve E, et al. Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase 1 trial. *Ann Rheum Dis*. Epub 2014 Aug 11. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205681.
28. Del Bene MD, Pozzi MR, Rovati L, et al. Autologous fat grafting for scleroderma-induced digital ulcers. An effective technique in patients with systemic sclerosis. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2014;46:242–247.
29. Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, et al. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 2002;29(1):102–106.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Andrés Paúl Urbano Zambrano: Participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del artículo.

Karina Alexandra Calapaqui Retete: Participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información y redacción del artículo.

Katherine Gabriela Villavicencio Haro: Participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información y redacción del artículo.

Daniel Asdrual Guevara Leguísamo: Participó en la concepción de la investigación y redacción del artículo.

Jorge Luis Morales Sánchez: Participó en la concepción de la investigación y redacción del artículo.