

Atención 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^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-4446-2974>

Karina Alexandra Calapaqui Retete^{2,3} <https://orcid.org/0000-0003-0321-4314>

Katherine Gabriela Villavicencio Haro^{4,5} <https://orcid.org/0000-0003-4952-8327>

Daniel Asdrual Guevara Leguísamo^{2,3} <https://orcid.org/0000-0002-8515-656X>

Jorge Luis Morales Sánchez^{3,6} <https://orcid.org/0000-0003-3335-0480>

¹Universidad Central del Ecuador. Quito, Pichincha, Ecuador.

²Hospital Básico Pelileo-Tungurahua. Ecuador.

³Universidad Regional Autónoma de los Andes (Uniandes). Ambato, Tungurahua, Ecuador.

⁴Universidad Nacional de Chimborazo. Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

⁵Hospital General IESS-Ambato-Tungurahua. Ecuador.

⁶Centro de Salud Tipo B Huambaló-Pelileo-Tungurahua, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ratnurbano@hotmail.com, jorgitolu@hotmail.com

RESUMEN

Las úlceras pueden aparecer 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 muy dolorosas. El propósito de este trabajo es presentar aspectos relacionados con la atención de las úlceras digitales en la esclerodermia, según la experiencia de diferentes autores. 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 la 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. 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

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. To present aspects related to the management of digital ulcers in scleroderma based on the experience of different authors. 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. 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 (SS) 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 SS 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⁾

El 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 en el cual pueden surgir úlceras digitales (UD).

La aberración funcional resulta del vasoespasmo 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 procedimientos se han enfocado principalmente en vasodilatar estos vasos, lo que puede no ser posible cuando están dañados estructuralmente.

Los síntomas de RP afectan a casi todos los pacientes con esclerodermia, mientras que las ulceraciones digitales están presentes en aproximadamente el 30 % de los portadores de la enfermedad al año. Las UD 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 dolorosas y a menudo afectan la función de la mano deteriorada.

Los factores de riesgo de las ulceraciones digitales comprenden sexo masculino, aparición temprana de RP, anticuerpos anti-scl-70, presencia de hipertensión arterial pulmonar, tabaquismo y reactivos de fase aguda elevados.⁽³⁾ Las UD tienden a reaparecer, incluso el 66 % de los pacientes tienen más de un episodio, a pesar del uso de vasodilatadores.⁽⁴⁾ Además, pueden causar una pérdida irreversible de tejido, así como otras complicaciones graves 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 UD persistentes es significativamente

mayor que quienes no la padecen.⁽⁵⁾ La carga financiera también es considerable, ya que los pacientes con UD requieren más hospitalizaciones, incluidas las terapias con antibióticos.

A pesar de estos hallazgos, los datos recientes publicados por *Ferri* y otros muestran que las DU pueden, de hecho, ser cada vez menos frecuentes.⁽⁶⁾ 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 consciencia del médico sobre el proceso de la enfermedad y hablar de la eficacia de la gran cantidad de opciones de tratamiento que 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 SS.^(7,8) Aunque no se ha estudiado específicamente, las lesiones del pie en pacientes con esclerodermia pueden tener mecanismos fisiopatológicos subyacentes como los de la artritis reumatoide y la diabetes.^(9,10)

Se ha sugerido que en los mecanismos de la artritis reumatoide que podrían dar lugar a lesiones en el pie se incluye la 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.^(9,14) *Sari-Kouzel* y otros estuvieron entre unos pocos investigadores que informaron la naturaleza de los problemas del pie en sus pacientes con SS.⁽¹⁰⁾ Observaron dolor en el pie en el 82 %, fenómeno de Raynaud en el 86 % y UD en el 26,1 % de los sujetos estudiados.⁽¹⁰⁾ En SS, 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 hiperqueratósica (de maíz y callosa), también pueden provocar lesiones en los pies en la SS.⁽¹⁵⁾

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

Desarrollo

El manejo de las UD en la esclerodermia comprende la intervención no farmacológica, farmacológica y quirúrgica. El objetivo de las modalidades no farmacológicas empleadas es evitar los desencadenantes del RP. Entre estos están la exposición al frío, el estrés emocional o los medicamentos que promueven la vasoconstricción, incluidos los betabloqueadores, los medicamentos contra 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. Dejar de fumar es absolutamente necesario para evitar más lesiones vasculares en tejidos ya vulnerables.

Intervención farmacológica

Bloqueadores de los canales de calcio (BCC): Estos medicamentos se consideran el tratamiento de primera línea para el RP en pacientes con esclerodermia. El nifedipino y el amlodipino que tienen los mayores efectos periféricos parecen ser los más útiles. Trabajan sobre el músculo liso vascular para producir vasodilatación. Los BCC también presagian características antiplaquetarias y antitrombóticas.

Un estudio aleatorizado de 16 semanas que comparó el nifedipino oral con iloprost intravenoso en pacientes con lesiones cutáneas asociadas al RP secundarias a la esclerodermia mostró que ambos medicamentos parecían reducir el número de úlceras cutáneas.⁽¹⁶⁾ Históricamente, los BCC 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 el RP refractario y las UD, no se ha presentado ningún medicamento a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para su aprobación.^(17,18)

Los tres inhibidores de PDE5 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 diversos informes anecdóticos y pequeñas series de pacientes con mejoría en el RP y UD con el uso de sildenafil. Una revisión retrospectiva de la carta de un solo centro en el 2005 que examinó a 10 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 del RP observado en 8 de los 10 pacientes del estudio. La curación completa se informó en los 8 pacientes con UD.⁽¹⁷⁾

En el único estudio abierto de vardenafil en pacientes con RP en el 2006, la dosis del medicamento fue de 10 mg dos veces al día durante un periodo de estudio de 2 semanas.⁽¹⁸⁾ Encontraron una reducción media en los ataques semanales del RP en el 39 % (en comparación con el 22 % dentro del brazo de placebo; $p = 0,005$). También hubo mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones clínicas del RP y el grado de curación de UD. 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.

Bosentán: Es un antagonista del receptor de la endotelina. 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. El bosentán 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 a doble ciegas controlados con placebo o bosentán sobre la curación y prevención de UD isquémicos en pacientes con ensayos de SS (RAPIDS), fue aprobado en Europa (pero no en los Estados Unidos) para la prevención de la UD en la esclerodermia.⁽¹⁹⁾ 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 los posibles efectos secundarios debido a la absorción sistémica variable, existe menos entusiasmo por su uso regular. *Anderson* y otros 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 primario y secundario relacionados con una úlcera limitada.⁽²⁰⁾

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 ausencia 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 en pacientes con esclerodermia con RP y UD. Se postula que las propiedades antioxidantes de la N-acetilcisteína, además de sus efectos potenciales sobre la vasodilatación del músculo liso y la inhibición plaquetaria, son su mecanismo de acción principal. *Sambo* y otros realizaron un ensayo clínico abierto de 11 semanas en 22 pacientes.⁽²¹⁾ Los sujetos del estudio recibieron una infusión intravenosa continua de 5 días de N-acetilcisteína: 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 del RP se redujeron significativamente cuando los pacientes fueron vistos en el seguimiento. También tuvieron un 25,18 % menos de UD activas 33 días después del inicio del tratamiento.

Intervención local y quirúrgica

Cuidado local de heridas: Las medidas locales para el cuidado de las heridas abarcan 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 las UD en ensayos de control aleatorio.

El gel de vitamina E mejora el tiempo de curación en pacientes con esclerodermia con UD, como se demostró en un tratamiento de 13 semanas en comparación con los pacientes tratados sin gel de vitamina E por 20 semanas ($p=0,0001$).⁽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 y en el manejo de este tipo de úlceras, en particular cirujanos plásticos de mano, ya que a menudo los centros de heridas se enfocan más en las úlceras de las extremidades inferiores.

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 en lugar de recurrir a las amputaciones.

Es imprescindible proporcionar a los pacientes que desarrollan UD un alivio rápido y amplio del dolor, dada la gravedad del dolor asociado con estas lesiones. Un tratamiento a corto plazo con opioides es generalmente aceptable hasta que las lesiones comiencen a sanar. Si existe una sospecha de infección y para prevenir un mayor compromiso del tejido, se indicará antibióticos empíricos junto con el cuidado local agresivo de las heridas.

Sympatectomía: Se emplea para intentar bloquear el vasoespasmo simpático impulsado por el nervio, que se cree que desempeña un papel importante en la vasculopatía asociada a la esclerodermia. Históricamente, las sympatectomías torácicas invasivas se realizaron con muchos riesgos y duración variable del beneficio. Los enfoques menos invasivos que usan sympatectomía torácica endoscópica han sido útiles, pero más recientemente se han utilizado sympatectomías digitales 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. Finalmente, la interrupción de la adventicia conduce a la dilatación arterial a medida que las células del músculo liso se relajan.

Este proceso sigue con la evaluación de la permeabilidad de los vasos cuando el cirujano realiza la revascularización de las regiones ocluidas si hay sitios de anastomosis distales disponibles. Las sympatectomías digitales locales han demostrado que alivian el dolor, contribuyen a la cicatrización de la úlcera y previenen la formación de nuevas UD. En una revisión retrospectiva se realizaron 26 sympatectomías periféricas en 17 pacientes.⁽²⁴⁾ Los autores señalaron que no se produjeron complicaciones posoperatorias significativas en su cohorte.⁽²⁴⁾

Además, hubo una mejora del 92,3 % en las puntuaciones de dolor después del procedimiento. Todos los pacientes con UD tuvieron una curación completa y solo dos tuvieron recurrencia de nuevas lesiones durante el periodo de seguimiento. Este estudio sirvió para mostrar que las sympatectomías 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.⁽²⁴⁾

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: Mediante series de casos se ha informado sobre los posibles efectos beneficiosos de la toxina botulínica en pacientes con isquemia o 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, aunque no hallamos ensayos controlados prospectivos hasta la fecha.

Una revisión sistemática de la literatura realizada por *Iorio* y otros⁽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 coincidieron en que hubo mejoras considerables en los niveles de dolor, la curación de las úlceras existentes y en el flujo sanguíneo después del procedimiento observado 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* y otros pudieron informar sobre la mejora en la función de la mano después de la toxina botulínica.⁽²⁶⁾ 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 esta 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 en el tejido adiposo células madre que secretan un perfil de citocinas favorable que promueve la neovascularización. Estas citocinas favorecen 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 que esta modalidad esté 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 autólogo 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 estado de salud general, el dolor de manos y la función de la mano. Hubo una reducción de la carga total de UD de 15 al comienzo del estudio a 7 al final de la prueba de estudio de 6 meses.⁽²⁷⁾ *Del Bene* y otros informaron su experiencia con el procedimiento en una cohorte de 9 pacientes con esclerodermia con 15 úlceras.⁽²⁸⁾

Estos pacientes también fueron tratados concomitantemente con iloprost intravenoso. 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 10 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 graves y refractarias.

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

Un estudio retrospectivo de 15 pacientes con UD relacionadas con la esclerodermia con oclusión de la arteria cubital confirmada angiográficamente mostró que 8 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 el fenómeno de Raynaud relacionado con la esclerodermia y las ulceraciones digitales asociadas sigue siendo una prioridad.

La ausencia de terapias aprobadas por la FDA para las ulceraciones digitales permite 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 y así proporcionar a los pacientes una mejor calidad de vida.

Referencias bibliográficas

1. Denton CP, Korn JH. Digital ulceration and critical digital ischaemia in scleroderma. *Scleroderma Care Res.* 2003;1:12-6.
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):207-14.
3. Sunderkotter C, Hergott I, Bruckner C. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol.* 2009;160:835-43.
4. Hachulla E, Clerson P, Launay D. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: a single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol.* 2007;34:2423-30.
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. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(10):1026-34. doi: <https://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;45:465-9.
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;40:410-3.
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;1:157-62.

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 Musculoskeletal 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;73:811-13.
15. Chathra N, Bhat RM. Corn in scleroderma. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8:49-50.
16. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: A meta-analysis. *Rheumatology.* 2005;44:145-50.
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. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud's disease. *Arch Intern Med.* 2006;166(2):231-3.
19. Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rodriguez Rubio S, Valero Expositio M. Long term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:464-6.
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):324-8.
21. Sambo P, Amico D, Giacomelli R. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a pilot study. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2257-62.
22. Fiori G, Galluccio F, Braschi F. Vitamin E gel reduces time of healing of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(3):51-4.
23. Matsumoto Y, Ueyama T, Endo M. 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: <https://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;39:876-80.
27. Granel B, Daumas A, Jouve E. 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: <http://10.1136/annrheumdis-2014-205681>.
28. Del Bene MD, Pozzi MR, Rovati L. Autologous fat grafting for scleroderma-induced digital ulcers. An effective technique in patients with systemic sclerosis. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2014;46:242-7.
29. Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* 2002;29(1):102-6.

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.