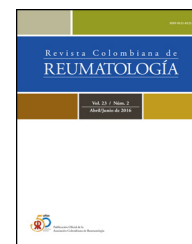




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Úlceras digitales en esclerosis sistémica

Gerardo Quintana-López^{a,b}, Julián E. Barahona-Correa^{b,c} e Yannick Allanore^{d,*}

^a Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 No. 45-03, Código Postal 111321, Bogotá, DC, Colombia

^b Grupo REUMAVANCE, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá, Hospital Universitario, Carrera 7 No. 117-15, Código Postal 220246, Bogotá, DC, Colombia

^c Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^d Servicio de Reumatología, Centro de Referencia de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas Raras, INSERM U1016, Instituto Cochin, Hospital Cochin, París, Francia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de septiembre de 2019

Aceptado el 4 de marzo de 2020

Palabras clave:

Úlceras digitales

Esclerosis sistémica

Tratamiento

R E S U M E N

El compromiso vascular en la esclerosis sistémica es una característica principal de la enfermedad y desempeña un papel fundamental en su morbimortalidad. El síndrome de Raynaud está presente en casi todos los pacientes, y con frecuencia es reportado como la primera manifestación clínica. Las úlceras digitales pueden tener varias etiologías, aunque una causa isquémica es el origen más frecuente y ocurre hasta en 50% de los pacientes. A menudo se observa un profundo impacto en la vida diaria debido al dolor y al deterioro funcional. Su mecanismo fisiopatológico primario es el compromiso microvascular, aunque los vasos más grandes también pueden verse afectados. Cuando se observan lesiones recurrentes se debe evaluar el compromiso de los vasos grandes, que puede deberse a la enfermedad en sí o a aterosclerosis, siempre que existan factores de riesgo. Además, estas úlceras presentan un mayor riesgo de infección y progresión a gangrena. La presencia de lesiones digitales puede ser un marcador de la gravedad de la enfermedad, ya que algunos informes han sugerido una asociación con hipertensión pulmonar y compromiso cardíaco.

Las estrategias de tratamiento han progresado significativamente en los últimos años. La vasodilatación con inhibidores de los canales de calcio se ofrece universalmente. Cuando se observan signos isquémicos el tratamiento debe iniciarse de inmediato. Las infusiones de prostaciclina se deben considerar en casos graves, ya que han demostrado la capacidad de promover la curación de la ulceración. Siempre que se observen lesiones recurrentes se puede administrar bosentán.

Se puede proponer el manejo con inhibidores de la fosfodiesterasa, aunque su posicionamiento no está claro. El tratamiento local es igualmente importante durante el curso de la enfermedad. Las intervenciones quirúrgicas rara vez son necesarias.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yannick.allanore@aphp.fr (Y. Allanore).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.02.006>

0121-8123/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Digital ulcers in systemic sclerosis

A B S T R A C T

Keywords:

Digital ulcers

Systemic sclerosis

Treatment

Vascular compromise in systemic sclerosis is a pivotal feature of the disease and plays a fundamental role in its morbidity and mortality. Raynaud's syndrome is present in almost every patient and is often reported as the first clinical manifestation. Digital ulcers may present several etiologies, although an ischemic cause is the most frequent origin and occurs in up to 50% of patients. A profound impact on daily life is often observed due to pain and functional impairment. Their primary pathophysiological mechanism is microvascular compromise, although larger vessels may be affected as well. When recurrent lesions are observed, large vessel compromise should be assessed, which may be due to the disease itself or due to atherosclerosis, whenever risk factors are present. Further, these ulcers present an increased risk of infection and progression to gangrene. The presence of digital lesions may be a marker of severity of the disease, as some reports have suggested an association with pulmonary hypertension and cardiac involvement.

Treatment strategies have progressed significantly over the last years. Vasodilatation using calcium channel inhibitors is universally offered. When ischemic signs are observed, treatment should be started readily. Prostacyclin infusions should be considered in severe cases, as they have shown the capacity to foster ulceration healing. Whenever recurring lesions are observed, bosentan may be offered.

Management with phosphodiesterase inhibitors may be proposed, although their positioning is unclear. Local treatment is equally important over the course of the disease. Surgical interventions are seldom needed.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

Úlceras digitales: definiciones

No hay una definición universalmente aceptada de las úlceras digitales en la esclerosis sistémica (ES). Se puede considerar el mecanismo etiológico para distinguir entre las úlceras isquémicas, las relacionadas con deformidades articulares y aquellas asociadas con calcinosis (figs. 1 y 2). Un estudio basado en la evaluación de imágenes clínicas por expertos mostró una adecuada reproducibilidad intraobservador (coeficiente κ 0,81), aunque la reproducibilidad interobservador fue más débil (coeficiente κ 0,46)¹. Este hecho presenta una consideración metodológica relevante por las siguientes razones: 1) este compromiso está incluido dentro de los criterios de clasificación revisados para la ES²; y 2) las úlceras digitales se consideran un resultado, ya sea primario o secundario, en varios ensayos clínicos. Estos conceptos han sido abordados por algunos autores cuyo objetivo es la estandarización de los enfoques clínicos^{3,4}. Un estudio internacional propuso una definición específica a través de una revisión de la literatura y un consenso de expertos: «pérdida del recubrimiento epidérmico con rotura de la membrana basal (que separa la dermis de la epidermis). Aparece clínicamente como vasos sanguíneos visibles, fibrina, tejido de granulación y/o estructuras subyacentes más profundas (p. ej., músculo, ligamento, grasa) o como aparecería en el desbridamiento. Por lo tanto, esta definición excluye una cicatriz, una abrasión, una incisión, una fisura o una laceración»⁵.

En la práctica clínica es fundamental considerar los diagnósticos diferenciales, tales como la macroangiopatía

aterosclerótica, fenómenos de trombofilia (p. ej., el síndrome antifosfolípido), eventos embólicos (incluyendo las embolias sépticas, como en la endocarditis), vasculitis (particularmente la crioglobulinemia) e incluso síndromes paraneoplásicos⁶.

Fisiopatología

La vasculopatía es una característica cardinal de la ES. Sin lugar a dudas está representada por la amplia prevalencia del síndrome de Raynaud, que está presente en más del 95% de los pacientes y suele ser su primer signo clínico. Por lo tanto, el compromiso de la arquitectura microvascular y la activación de las células endoteliales parecen ser algunos de los eventos más tempranos en la historia natural de la enfermedad. La fisiopatología de las úlceras es compleja e incluye isquemia vascular, y probablemente la participación de factores mecánicos (fig. 3). En las etapas tempranas el daño vascular es principalmente vasomotor y reversible. Sin embargo, la aparición de anomalías estructurales vasculares difusas conduce finalmente a la obliteración de la microcirculación, lo que genera una hipoxia tisular progresiva que con el tiempo se vuelve permanente. Además, las células endoteliales de las arteriolas experimentan apoptosis, lo que promueve la expresión de moléculas de adhesión y su interacción con varias citoquinas y factores de crecimiento. Estos fenómenos promueven la proliferación de la íntima que bloquea la luz y activa los pericitos. La producción endotelial de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico (NO) y las prostacilinas se reduce, mientras que aumenta la

Definición

Pérdida del recubrimiento epidérmico con ruptura de la membrana basal (que separa la dermis de la epidermis). Aparece clínicamente como vasos sanguíneos visibles, fibrina, tejido de granulación y/o estructuras subyacentes más profundas (p. ej., músculo, ligamento, grasa) o como aparecería en el desbridamiento. Excluye una cicatriz, una abrasión, una incisión, una fisura, o una laceración.⁶



Fig. 1 – Definición y etiología de las úlceras digitales en la esclerosis sistémica.

Adaptada de Suliman et al.⁵.



Fig. 2 – Ejemplos de úlceras digitales en esclerosis sistémica, Los recuadros A y B ilustran las úlceras relacionadas con calcinosis. Los recuadros C y D muestran las úlceras isquémicas. Cortesía del Profesor Yannick Allanoire.

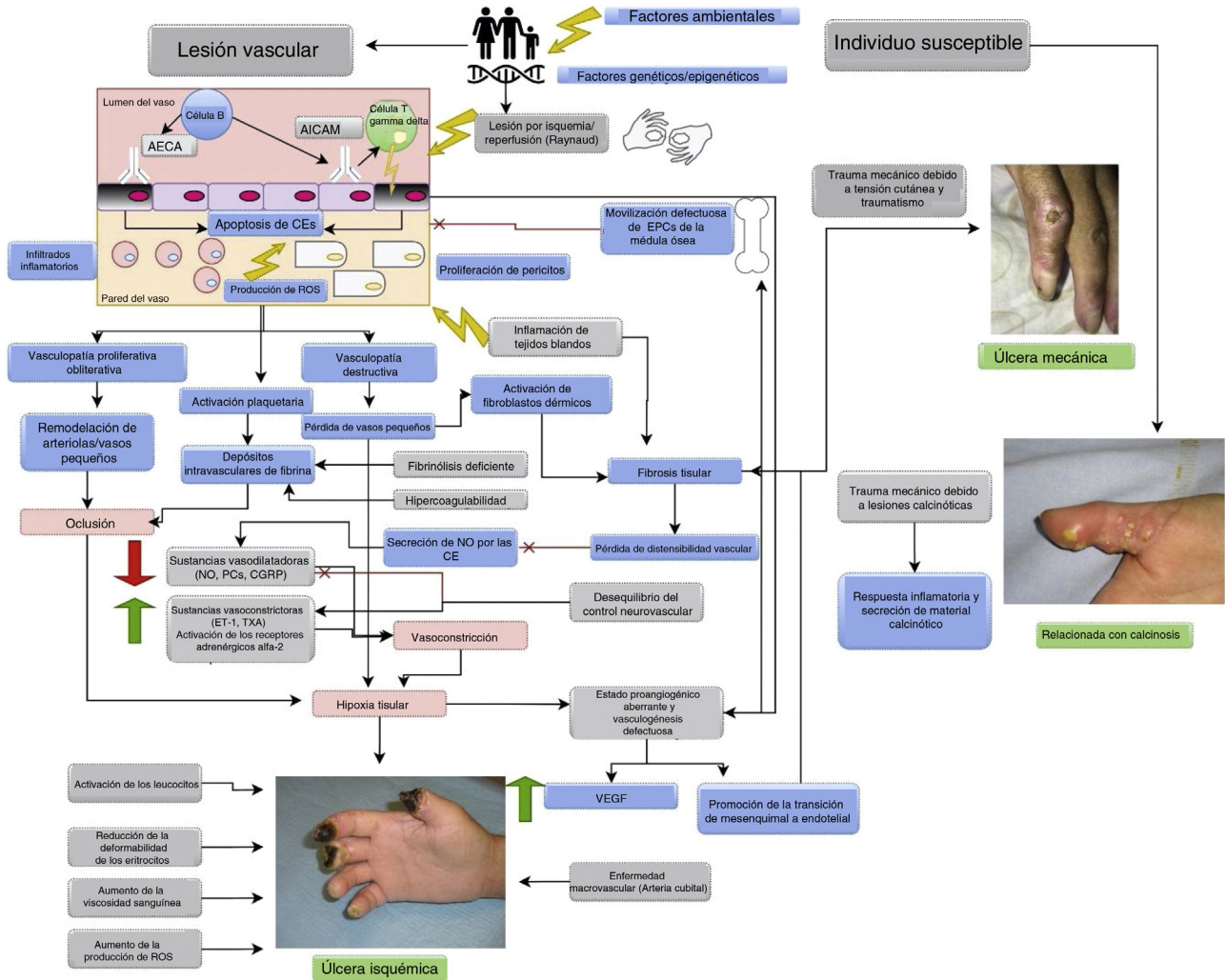


Fig. 3 – Mecanismos fisiopatológicos propuestos para las úlceras digitales en la esclerosis sistémica.

La fisiopatología de las úlceras digitales (UD) en la esclerosis sistémica (ES) es compleja e involucra varios mecanismos, en los que la vasculopatía es una característica fundamental. Los recuadros grises muestran los principales mecanismos identificados. Los recuadros rojos muestran los eventos críticos. Debido a una interacción multifacética entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales, un individuo susceptible desarrolla ES en la que aparecen UD. La lesión vascular inicial es principalmente vasomotora y reversible, debida en particular a lesión por isquemia-reperusión, como el fenómeno de Raynaud. Adicionalmente, una respuesta inmune aberrante contribuye a la injuria inicial. En los pacientes con ES las células T $\gamma\delta$ expresan CD49d, un marcador de activación que media la adherencia a las células endoteliales (CE) a través de la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), y se ha demostrado que induce el daño de las CE. Las células B producen anticuerpos contra las CE; los anticuerpos anti-células endoteliales (AECA) inducen la apoptosis de las CE, mientras que los anticuerpos anti-molécula de adhesión intercelular-1 (AICAM) promueven la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la expresión de VCAM-1. Estas agresiones inducirán la apoptosis de las CE, la infiltración de células inflamatorias y la proliferación de pericitos, lo que contribuirá al desarrollo de vasculopatías proliferativas-obliterativas y destructivas. El primero promoverá la remodelación de los vasos pequeños, mientras que el segundo producirá la pérdida de estos vasos, dando lugar a oclusión vascular. Además, la lesión vascular promueve la activación plaquetaria y la formación de depósitos intravasculares de fibrina. Como se ha descrito una fibrinólisis deficiente e hipercoagulabilidad en los pacientes con ES, estos fenómenos promoverán la oclusión de los vasos. La pérdida de vasos pequeños dará lugar a una fibrosis tisular debido a la activación de los fibroblastos dérmicos, que entre otros efectos, reducirá la distensibilidad vascular, que es un estímulo importante para la secreción de óxido nítrico sintasa (NOs) por las CE. Además, se ha observado una reducción de otras sustancias vasodilatadoras, como las prostaciclina (PC) y un aumento de las sustancias vasoconstrictoras, incluyendo la endotelina-1 (ET-1) y el tromboxano A (TXA). Este desequilibrio se ve agravado por un control vascular deficiente, en el que se han descrito alteraciones centrales de la vasodilatación (p. ej. el péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP]) y

producción de sustancias vasoconstrictoras, como la endotelina-1. Asimismo, el desequilibrio del control neurovascular es principalmente periférico, aunque se han identificado alteraciones centrales, como la reducción de sustancias vasodilatadoras (p. ej. el péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y la vasoconstricción debida a la activación de los receptores adrenérgicos α -2. Además, se han descrito varias alteraciones que contribuyen a la obstrucción vascular, a saber, fibrinólisis insuficiente debida al compromiso endotelial, activación de leucocitos, reducción de la deformabilidad de los eritrocitos, aumento de la viscosidad de la sangre y aumento de radicales libres (es decir, estrés oxidativo). La activación plaquetaria induce la sobreexpresión del tromboxano, una molécula vasoconstrictora^{7,8}. Otro elemento importante es el incremento de la síntesis del factor de crecimiento vascular endotelial, que es estimulada por el aumento de la permeabilidad endotelial y la hipoxia. Su acción puede representar un intento de reparar el daño vascular; sin embargo, es insuficiente o ineficaz, como lo ilustra el aumento de las concentraciones séricas y su asociación con la presencia de áreas avasculares en la capilaroscopia. Además, el factor de crecimiento vascular endotelial parece ser un vínculo molecular entre el daño vascular y la fibrosis. Adicionalmente, al parecer se presenta una alteración en los mecanismos compensadores del daño vascular, a saber, la angiogénesis (es decir, crecimiento compensatorio de nuevos vasos a partir de vasos residuales) y la vasculogénesis (es decir, formación *de novo* de vasos)^{9,10}. Algunas de estas moléculas pueden ser biomarcadores potenciales del riesgo de ulceración.

Los vasos grandes, como las arterias digitales o cubitales, resultan afectados en algunas ocasiones sin la presencia de lesiones ateroscleróticas¹¹. En las lesiones recurrentes puede estar indicada la angiografía por resonancia magnética o la tomografía computarizada para determinar la necesidad de estrategias de reperfusión.

Epidemiología

La literatura sobre la epidemiología de las úlceras digitales es consistente y sugiere que uno de cada 2 pacientes presentará al menos una úlcera digital durante el curso de su

enfermedad^{3,12-14}. La primera ulceración puede aparecer temprano y habrá un mayor riesgo de recurrencia. El factor de riesgo más fuerte para el desarrollo de una úlcera es el hecho de haber tenido una úlcera previa. En cuanto a las asociaciones clínicas, la literatura reciente ha mostrado un mayor riesgo en los pacientes que sufren del subtipo cutáneo difuso, y en presencia de autoanticuerpos anti-topoisomerasa I^{3,12-14}. Los pacientes de sexo masculino presentan un mayor riesgo de úlceras y complicaciones vasculares¹⁵. Algunos informes han sugerido una asociación con otros signos de vasculopatía, tales como la presencia de telangiectasias, una reducción de la difusión del monóxido de carbono, e incluso con la hipertensión pulmonar. Un estudio prospectivo realizado por el EUSTAR ha sugerido que la presencia de ulceraciones puede ser un marcador de reducción de la supervivencia¹⁴. Estos hechos han llevado a proponer el concepto de un fenotipo vascular unificado durante el curso de la ES⁸.

Consecuencias clínicas

Las úlceras digitales suelen ser recurrentes, múltiples y tienden a afectar a ambas manos. El tiempo de cicatrización depende de la severidad de las lesiones y del momento de la intervención médica, aunque se reconoce que esta por lo general se retrasa. Un estudio en el que se hizo seguimiento a 100 pacientes y se observaron 1.614 lesiones, sugirió un tiempo promedio de cicatrización de 76 días¹⁶. La presencia de calcinosis subyacente prolongó el tiempo de cicatrización (94 días). Se informaron otros factores negativos, tales como la presencia de osteomielitis, edema perilesional, necrosis anormalmente seca o húmeda, la presencia de una úlcera por presión, estructuras subyacentes visibles (p. ej. tendones, ligamentos) o gangrena¹⁶. Las infecciones locales son comunes y el aislamiento de *Staphylococcus aureus* es frecuente. No obstante, se pueden aislar algunos otros microorganismos, tales como enterobacterias, destacando así la extrema importancia de la higiene y la educación del paciente, especialmente cuando existen heridas crónicas. En el registro europeo DUO el 32% de los pacientes requirió terapia antibiótica para una infección de tejidos blandos¹⁷. Cuando se sospecha una infección osteoarticular se debe realizar una resonancia magnética.

vasoconstricción debida a la activación de los receptores adrenérgicos α -2. Todos estos eventos conducirán a una hipoxia tisular con la formación de una úlcera isquémica.

Se ha reportado un estado proangiogénico aberrante y una vasculogénesis defectuosa en estos pacientes. Por ejemplo, después de la lesión vascular, las células progenitoras endoteliales (CPE) de la médula ósea se movilizan y son reclutadas hacia las lesiones vasculares. Sin embargo, en la ES se ha descrito una disminución del número, disfunción, y/o reclutamiento deficiente, que da lugar a una reparación vascular ineficaz. Se ha observado un aumento de la síntesis del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus sigla en inglés, *Vascular Endothelial Growth Factor*), que es estimulado por el aumento de la permeabilidad endotelial y la hipoxia. Su acción puede representar un intento de reparar el daño vascular, sin embargo es insuficiente o ineficaz. Algunos otros eventos (ver recuadros grises) contribuyen al desarrollo de úlceras isquémicas. Adicionalmente, estos defectos promueven la transición de endotelial a mesenquimal, que dará lugar a fibrosis tisular.

En cuanto a las úlceras mecánicas sus mecanismos se deben principalmente a tensión cutánea y traumatismo físico. Las úlceras relacionadas con calcinosis presentan traumatismo mecánico debido a las lesiones por calcinosis, pero presentarán una respuesta inflamatoria y secreción de material calcinótico.

Adaptada de: Allamore et al.^[8], Matucci-Gerinic et al.^[9] y Asano et al.^[7].

Por otra parte, se debe considerar el riesgo de complicaciones con compromiso vascular, tales como isquemia crítica que puede evolucionar a gangrena; estos eventos algunas veces se asocian a infecciones. En un estudio de 2.080 pacientes la gran mayoría había desarrollado úlceras durante el curso de su enfermedad (58%)¹⁸. De ellos la tercera parte (32%, n = 666) presentó úlceras persistentes o recurrentes, y entre estas el 30% (n = 197) se consideraron graves (debido a la presencia de gangrena, amputación o a la necesidad de simpatectomía). En el ensayo aleatorizado que evaluó los efectos del bosentan en la recurrencia de las úlceras en 188 pacientes, el 11% requirió amputación¹⁹. En el registro DUO, de 4.944 pacientes reclutados, 4.642 presentaron datos analizables relacionados con el desarrollo de gangrena: 82% (n = 3.787) se clasificaron como «nunca», 18% (n = 855) como «gangrena previa» y 6% (n = 258) como «gangrena actual». Los 3 grupos fueron bastante homogéneos, aunque el hábito de fumar fue más frecuente en los grupos con gangrena previa y actual. La severidad y la complejidad del compromiso vascular fueron confirmadas por la mayor frecuencia de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas en los grupos con historia de gangrena. Basándose en los datos de pacientes con un seguimiento adecuado (n = 3.809) los análisis multivariados mostraron que en el momento de la inclusión los hábitos de fumar previos, una historia de 3 o más úlceras digitales y un episodio previo de gangrena o simpatectomía predijeron el desarrollo de un nuevo episodio de gangrena (n = 243)²⁰.

El síntoma cardinal de las ulceraciones es el dolor, que por lo general es continuo y se presenta durante la noche, produciendo un significativo impacto funcional negativo. Un análisis reciente del registro DUO, basado en 2.327 pacientes, mostró que un mayor número de úlceras en el momento de la inclusión (0, 1-2 y ≥ 3) se asoció con un mayor riesgo de incapacidad para trabajar durante el mes anterior (8%, 42% y 48%, respectivamente), una mayor discapacidad para realizar las tareas cotidianas sencillas (35%, 54% y 63%, respectivamente) y un mayor gasto debido a la necesidad de ayuda remunerada (número promedio de horas: 17, 36 y 64, respectivamente)²¹. Las úlceras digitales son uno de los fenómenos fundamentales que llevan a una discapacidad permanente en la ES²². La reducción del número y la severidad de las úlceras permitirá disminuir la carga de discapacidad asociada a la enfermedad, especialmente cuando se recupera la funcionalidad de la mano²³. La **figura 4** resume las principales consecuencias de las úlceras digitales en la ES.

Manejo

Cuando aparecen úlceras digitales el manejo debe ser inmediato y debe basarse en la percepción del paciente de los cambios clínicos y en la disponibilidad de intervenciones médicas por parte del médico tratante. Los signos tempranos de alerta a tener en cuenta son: una frecuencia cada vez mayor de episodios agudos del fenómeno de Raynaud, una prolongación de la fase cianótica y cualquier otro cambio tisular que sugiera necrosis digital.



Fig. 4 – Principales complicaciones de las úlceras digitales en la esclerosis sistémica.

Tratamientos no farmacológicos

El paciente debe evitar los estímulos fríos que desencadenan las crisis de Raynaud. Los hábitos de fumar son igualmente nocivos y se deben implementar intervenciones encaminadas a dejar el tabaco^{24,25}. Siempre que sea posible se deben evitar o suspender los medicamentos que desencadenan el fenómeno de Raynaud. Respecto a las úlceras mecánicas asociadas con deformaciones articulares se recomienda un bajo umbral de reconocimiento, especialmente cuando existen lesiones locales debidas a traumatismos.

El tratamiento local es fundamental y se debe instruir a los pacientes sobre los hábitos de cuidado adecuados. Los 3 objetivos del tratamiento local son: prevenir las complicaciones infecciosas, proteger las heridas del traumatismo que puede generar un agravamiento local o dolor y promover la cicatrización. Se recomienda la limpieza de la herida con solución salina o con agua y jabón. El uso de soluciones antisépticas puede generar eccema de contacto, dermatitis irritativa, promover la resistencia a los antibióticos y retrasar la cicatrización. Por lo tanto, se deben evitar los antibióticos locales. La limpieza mecánica y el desbridamiento se deben realizar con una analgesia apropiada. La elección de apósitos adhesivos se basa en la etapa de cicatrización y en el aspecto de la úlcera. Los apósitos hidrocoloides (es decir, sustancias que forman un gel cuando se mezclan con agua) se basan en un medio húmedo²⁶. En este tipo de heridas también se pueden utilizar algunas otras opciones de apósitos, tales como las películas de poliuretano hidrocelular. Los tules neutros (es decir, una tela liviana y muy fina que se asemeja a una red o una gasa), la Vaseline® o la parafina son alternativas adecuadas. En caso de sobreinfección local en ocasiones se aplican productos antibacterianos tópicos, como el Flammazine® (sulfadiazina de

plata) en una capa gruesa, y se cubren con una compresa seca o con una compresa empapada en Vaseline® o silicona y se sujetan temporalmente con un vendaje de gasa.

En los casos severos o refractarios se ha ofrecido a los pacientes con ES oxígeno hiperbárico, que es una alternativa en desarrollo para las úlceras diabéticas^{27,28}.

Tratamiento farmacológico

Vasodilatadores

Los vasodilatadores desempeñan un papel fundamental en el manejo de las úlceras digitales en la ES.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) constituyen una estrategia efectiva para el manejo de las úlceras digitales, ya que reducen el número y la severidad de las crisis de Raynaud.

Un metaanálisis sugiere una reducción del número y la severidad de los episodios agudos dentro de un periodo de 2 semanas de $-8,3$ (IC $-15,7$; $-0,91$) y de $-0,7$ ($-1,2$; $-0,17$), respectivamente, para el grupo de los BCC como un todo, y de $-10,2$ ($-20,1$; $-0,3$) y $-0,99$ ($-1,74$; $-0,24$), respectivamente, para la nifedipina²⁹. Ninguno de los estudios incluidos presentó datos sobre la prevención o la evolución de las úlceras digitales. Un ensayo cruzado controlado, que evaluó a 10 pacientes, reportó una reducción del número de úlceras digitales, aunque sin significación estadística. Otro ensayo comparó el iloprost y la nifedipina (10 a 20 mg 3 veces al día) durante un seguimiento de 16 semanas y mostró una reducción de 4,3 en comparación con 1,4 úlceras digitales ($p < 0,001$) a favor de la nifedipina; sin embargo, la evolución fue similar a la del iloprost, y la falta de un control con placebo desvirtuó una interpretación adecuada³⁰.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II

Aunque la justificación para proponer estas clases de fármacos como estrategia de tratamiento parece sólida, los datos sobre el síndrome de Raynaud no respaldan ni su utilidad ni su eficacia para las úlceras digitales. Un estudio extenso durante un período de seguimiento de 3 años no reportó efectividad del quinapril para la prevención de la progresión vascular general de la enfermedad^{31,32}.

Prostaciclina

Los análogos de las prostaciclina son vasodilatadores potentes con propiedades antiagregantes y efectos antirremodeladores en las células musculares lisas. Los efectos adversos son principalmente complicaciones de los accesos venosos, hipotensión, vértigo, sofoco, dolor abdominal y diarrea, alergias cutáneas y en algunas ocasiones dolor mandibular. Dos estudios terapéuticos revelaron que las infusiones de prostaciclina mejoraron la cicatrización de las úlceras y evitaron la aparición de nuevas lesiones^{33,34}. El protocolo de infusión consistió en una infusión continua de 0,5 a 20 ng/kg/min durante al menos 6 horas por 5 días consecutivos. Algunos otros autores han adaptado este protocolo en los casos severos utilizando infusiones repetidas por 3-5 días durante el invierno³⁵. En un ensayo aleatorizado se estudió una

preparación subcutánea (treprostnil), que sin embargo no mostró un efecto beneficioso sobre las úlceras³⁶. Además, una preparación oral (selexipag), que fue desarrollada recientemente para la hipertensión pulmonar, no fue efectiva en un ensayo sobre el fenómeno de Raynaud asociado a la ES³⁷.

Antagonistas de los receptores de la endotelina

La endotelina-1 es la sustancia vasoconstrictora más potente. Presenta efectos de remodelación vascular debido a su acción sobre las células musculares lisas. Su efecto se produce a través de 2 receptores, a saber, ET_A y ET_B, que se expresan en las células musculares lisas y desempeñan un papel en la vasoconstricción y en la hiperplasia vascular; los receptores ET_B también se expresan en las células endoteliales y promueven la vasodilatación. El bosentán es un antagonista no selectivo de la endotelina que bloquea tanto los receptores ET_A como los ET_B. Al principio fue aprobado para la hipertensión pulmonar y posteriormente, 2 ensayos de fase 3 sobre las úlceras revelaron un efecto significativo en la prevención de la recurrencia, pero no en la cicatrización ni en el síndrome de Raynaud^{19,38}. Estos hallazgos fueron reforzados en un ensayo que incluyó a 188 pacientes que presentaban al menos una úlcera digital activa, quienes fueron aleatorizados y se les hizo seguimiento durante 24 semanas. El número total de úlceras fue $1,9 \pm 0,2$ para el bosentán versus $2,7 \pm 0,3$ para el placebo ($p = 0,035$; magnitud de mejoría del 30%)¹⁹. Se observó una tendencia hacia un efecto mayor en los pacientes con un mayor número de úlceras en el momento de la inclusión. Se detectó un aumento 3 veces mayor de las aminotransferasas hasta en 10,5% de los pacientes que recibieron bosentán; se recomienda la monitorización al menos una vez al mes. Este medicamento por lo general se suministra a los pacientes con úlceras múltiples o recurrentes. Sin embargo, la duración del tratamiento no está bien definida y algunos grupos lo utilizan como estrategia de prevención en los pacientes de alto riesgo únicamente durante las estaciones frías, mientras que otros prefieren su uso prolongado.

El macitentan es otro inhibidor no selectivo de la endotelina que exhibe una mayor biodisponibilidad que el bosentán. Está aprobado para la hipertensión arterial pulmonar. Sin embargo, en 2 grandes estudios aleatorizados no evitó la aparición de nuevas úlceras en la ES³⁹.

El ambrisentan es un antagonista selectivo de los receptores ET_A. Está aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Sin embargo, no ha sido evaluado en ensayos rigurosos para el manejo de las úlceras digitales. Solo se ha reportado un estudio con resultados preliminares, que son bastante inconclusos⁴⁰. Por lo tanto, no se utiliza en el contexto de las úlceras digitales.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 evitan la destrucción del GMP cíclico, aumentando así su biodisponibilidad y favoreciendo una alta concentración de NO. Este último actúa como vasodilatador debido a la relajación de las células musculares lisas y como agente antiagregante plaquetario.

En un metaanálisis que incluyó 6 ensayos aleatorizados, los inhibidores de la fosfodiesterasa fueron efectivos para reducir la actividad del síndrome de Raynaud asociado a la ES, aunque con un efecto moderado⁴¹. Además, un estudio que evaluó el

sildenafil, 40 mg u 80 mg según necesidad, mostró un beneficio moderado sobre la actividad del síndrome de Raynaud en la ES⁴².

En cuanto a las úlceras digitales, un ensayo aleatorizado que incluyó a 83 pacientes comparó el sildenafil 20 mg 3 veces al día con placebo durante 12 semanas⁴³. El resultado primario fue el tiempo de cicatrización de cada úlcera (se incluyeron 192 úlceras). La mediana del tiempo de cicatrización fue de 63 (59-86) días en el grupo placebo comparada con 56 (55-60) días en el grupo del sildenafil ($p = 0,18$). Sin embargo, desde la semana 8 la tasa de cicatrización fue superior en el grupo del sildenafil (65% vs. 51%) y este beneficio persistió hasta la semana 12 (78% vs. 66%)⁴³. Además, se informó una excelente tolerancia. Estos resultados no dieron lugar a una solicitud de registro para este medicamento. Este producto, del cual se encuentran disponibles formulaciones genéricas, se utiliza a menudo en la práctica clínica como medicamento de primera línea de uso no aprobado con el fin de evitar el uso de prostaciclina. Algunos grupos lo utilizan antes de la aplicación del bosentán, o en asociación con este medicamento como terapia puente antes de utilizar la prostaciclina. El tadalafil fue estudiado en un ensayo aleatorizado que respaldó los efectos beneficiosos de esta clase de fármacos sobre las úlceras, aunque con un bajo poder estadístico⁴⁴.

Combinaciones de tratamientos

Se recomienda el uso prolongado y sistemático de BCC en la ES para la prevención de la progresión de la enfermedad. Siempre que aparece una úlcera se debe continuar el BCC y se deben asociar vasodilatadores potentes, especialmente prostaciclina para favorecer la cicatrización, y bosentán para evitar la recurrencia en caso de úlceras múltiples. El sildenafil se ha utilizado como medicamento de uso no aprobado en ambas situaciones, aunque también se utiliza como una terapia puente para las prostaciclina, así como en asociación con el bosentán en la enfermedad severa o refractaria^{45,46}. Sin embargo, faltan ensayos aleatorizados que evalúen estas combinaciones, mientras que se ha suscitado un gran interés por el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar asociada a la ES.

Otras estrategias de tratamiento

Los resultados preliminares de un ensayo aleatorizado han sugerido los efectos beneficiosos de la atorvastatina 40 mg al día debido a una menor frecuencia de úlceras nuevas, con un perfil de tolerancia adecuado y sin eventos adversos musculoesqueléticos. Varios estudios han mostrado beneficios potenciales adicionales en este contexto, respaldando así la realización de ensayos más grandes⁴⁷. Ocasionalmente se ofrecen anticoagulantes y terapias antiagregantes a los pacientes que desarrollan úlceras. Sin embargo, faltan estudios que respalden un beneficio. De hecho, un estudio abierto reportó la ausencia de efecto de una heparina de bajo peso molecular⁴⁸. Además, la asociación de ácido salicílico y dipyridamol no fue útil en un estudio con bajo poder estadístico⁴⁹. En la práctica clínica, con frecuencia se administran dosis bajas de ácido salicílico a pacientes con un fenotipo de compromiso vascular. Siempre hay que evaluar el balance

riesgo-beneficio para esta intervención, ya que hay un alto riesgo de sangrado gastrointestinal en los pacientes con ES, especialmente cuando existen factores de riesgo para úlceras gástricas; también se puede presentar sangrado asociado a angiodisplasia.

Se han evaluado varias estrategias antioxidantes sin resultados convincentes (por ejemplo vitamina E, N-acetilcisteína, dimetil sulfoxido). En estudios preliminares se han evaluado vasodilatadores tales como ketanserina, prazosina y prostaglandinas⁴⁹. No se han estudiado los inmunosupresores en este contexto específico, aunque tampoco se ha reportado un mayor riesgo con el rituximab, el tocilizumab o cualquier otro inmunosupresor sintético de uso habitual.

Intervenciones quirúrgicas

Las intervenciones quirúrgicas rara vez están indicadas para el manejo de las úlceras digitales en la ES. El desbridamiento quirúrgico está indicado en casos excepcionales en los que el dolor no se puede controlar de otro modo, o cuando es necesario extirpar tejido necrótico como un factor potencial de riesgo de infección. En caso de momificación, siempre que sea posible, es igualmente recomendable evitar precipitar la eliminación del tejido cicatricial. Anteriormente se ofrecía la simpatectomía, aunque se ha ido abandonando gradualmente⁴⁹. Una terapia equivalente mediante la inyección de toxina botulínica puede desempeñar un papel hoy en día, aunque su evidencia se basa solo en resultados preliminares particularmente enfocados en el síndrome de Raynaud⁵⁰. La justificación de un tratamiento local sigue siendo firme. Se han estudiado varios agentes vasodilatadores o antioxidantes tópicos sin resultados convincentes⁴⁹. Un desarrollo reciente propone la inyección de tejido graso, el cual puede contener células progenitoras que pueden favorecer la angiogénesis en un tejido lesionado y promover la cicatrización. Esta fracción de tejido parece ser rica en células madre mesenquimales que pueden ser igualmente beneficiosas. Recientemente se ha publicado un estudio piloto en pacientes con úlceras digitales que puede ofrecer alternativas para los casos refractarios⁵¹.

Conclusión

Las úlceras digitales son frecuentes en el transcurso de la ES y son una causa importante de morbilidad. Se producen debido a vasculopatía y, además de las medidas generales, su tratamiento se basa en el uso de agentes vasodilatadores. Un mejor sistema de clasificación de estas lesiones puede orientar las estrategias de atención y la formulación de protocolos de manejo estandarizados y personalizados.

Conflicto de intereses

Gerardo Quintana-López y Julián E. Barahona-Correa declaran no tener ningún conflicto de intereses para este manuscrito. Yannick Allanore informa de honorarios personales de Actelion, Bayer, Boehringer, BMS y Curzion, y subvenciones y honorarios personales por parte de Inventiva, Roche y Sanofi.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrick AL, Roberts C, Tracey A, Silman A, Anderson M, Goodfield M, et al. Lack of agreement between rheumatologists in defining digital ulceration in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:878–82.
2. Van den Hoogen F, Khanna D, Franssen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1747–55.
3. Galluccio F, Allanore Y, Czirjak L, Furst DE, Khanna D, Matucci-Cerinic M. Points to consider for skin ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56 Suppl 5:v67–71.
4. Hughes M, Tracey A, Bhushan M, Chakravarty K, Denton CP, Dubey S, et al. Reliability of digital ulcer definitions as proposed by the UK Scleroderma Study Group: A challenge for clinical trial design. *J Scleroderma Relat Disord.* 2018;3:170–4.
5. Suliman YA, Bruni C, Johnson SR, Praino E, Alemam M, Borazan N, et al. Defining skin ulcers in systemic sclerosis: systematic literature review and proposed World Scleroderma Foundation (WSF) definition. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017;2:115–20.
6. Sharp CA, Akram Q, Hughes M, Muir L, Herrick AL. Differential diagnosis of critical digital ischemia in systemic sclerosis: Report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:209–16.
7. Asano Y, Sato S. Vasculopathy in scleroderma. *Semin Immunopathol.* 2015;37:489–500.
8. Allanore Y, Distler O, Matucci-Cerinic M, Denton CP. Review: defining a unified vascular phenotype in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:162–70.
9. Matucci-Cerinic M, Manetti M, Bruni C, Chora I, Bellando-Randone S, Lepri G, et al. The “myth” of loss of angiogenesis in systemic sclerosis: A pivotal early pathogenetic process or just a late unavoidable event? *Arthritis Res Ther.* 2017;19:162.
10. Del Papa N, Pignataro F. The role of endothelial progenitors in the repair of vascular damage in systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:1383.
11. Lescoat A, Yelnik CM, Coiffier G, Wargny M, Lamotte C, Cazalets C, et al. Ulnar artery occlusion and severity markers of vasculopathy in systemic sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Arthritis Rheumatol.* 2018, 10.1002/art.40799 [Epub ahead of print].
12. Hughes M, Pauling JD. Exploring the patient experience of digital ulcers in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018, doi:10.1016/j.semarthrit.2018.08.001 pii: S0049-0172(18)30354-8 [Epub ahead of print] [Review].
13. Khimdas S, Harding S, Bonner A, Zummer B, Baron M, Pope J, et al. Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: Results from the Canadian Scleroderma Research Group registry. *Arthritis Care Res.* 2011;63:142–9.
14. Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, Walker UA, Constantin PI, Gherghe AM, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:681–6.
15. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airó P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: A EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:163–9.
16. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Guiducci S, et al. Digital ulcers in scleroderma: Staging, characteristics and sub-setting through observation of 1,614 digital lesions. *Rheumatology.* 2010;49:1374–82.
17. Denton CP, Krieg T, Guillevin L, Schwierin B, Rosenberg D, Silkey M, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: Data from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:718–21.
18. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: Overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3:iii19–24.
19. 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;70:32–8, 10.1136/ard.2010.130658 [Epub 30.08.10].
20. Allanore Y, Denton CP, Krieg T, Cornelisse P, Rosenberg D, Schwierin B, et al. Clinical characteristics and predictors of gangrene in patients with systemic sclerosis and digital ulcers in the Digital Ulcer Outcome Registry: A prospective, observational cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1736–40.
21. Guillevin L, Hunsche E, Denton CP, Krieg T, Schwierin B, Rosenberg D, et al. Functional impairment of systemic scleroderma patients with digital ulcerations: Results from the DUO Registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:71–80.
22. Jaeger VK, Distler O, Maurer B, Czirják L, Lóránd V, Valentini G, et al. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: A study from the DeSSciper project within the EUSTAR group. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:441–50.
23. Mouthon L, Carpentier PH, Lok C, Clerson P, Gressin V, Hachulla E, et al. Controlling the digital ulcerative disease in systemic sclerosis is associated with improved hand function. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46:759–66.
24. Jaeger VK, Valentini G, Hachulla E, Cozzi F, Distler O, Airó P, et al. Brief report: Smoking in systemic sclerosis: a longitudinal European scleroderma trials and research group study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1829–34, doi:10.1002/art.40557. [Epub 24.08.18].
25. Harrison BJ, Silman AJ, Hider SL, Herrick AL. Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3312–6.
26. Milburn PB, Singer JZ, Milburn MA. Treatment of scleroderma skin ulcers with a hydrocolloid membrane. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:200–4.
27. Sato T, Arai K. Hyperbaric oxygen therapy for digital ulcers due to Raynaud’s disease. *Case Rep Plast Surg Hand Surg.* 2018;5:72–4.
28. Mirasoglu B, Bagli BS, Aktas S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic ulcers in systemic sclerosis – case series. *Int J Dermatol.* 2017;56:636–40.
29. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud’s phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1841–7.
30. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud’s phenomenon in patients with systemic sclerosis: A double blind randomised study. *BMJ.* 1989;298:561–4.
31. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, McHugh N, Moots R, Denton CP, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud’s phenomenon: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3837–46.
32. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud’s phenomenon and scleroderma: Clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2646–55.

33. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994;120:199-206.
34. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:503-8.
35. Ingegnoli F, Schioppo T, Allanore Y, Caporali R, Colaci M, Distler O, et al. Practical suggestions on intravenous iloprost in Raynaud's phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: Systematic literature review and expert consensus. *Semin Arthritis Rheum.* 2018, 10.1016/j.semarthrit.2018.03.019 pii: S0049-0172(18) 3-1 [Epub ahead of print]. [Review]3001.
36. Seibold J, Schioppo F, Denton E, et al. Digital ischemic ulcers in scleroderma treated with oral treprostinil diethanolamine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arthritis Rheumatol.* 2011;63:2483.
37. Denton CP, Hachulla E, Riemekasten G, Schwarting A, Frenoux JM, Frey A, et al. Efficacy and safety of selexipag in adults with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:2370-9.
38. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3985-93.
39. Khanna D, Denton CP, Merkel PA, Krieg T, Le Brun FO, Marr A, et al. Effect of macitentan on the development of new ischemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis: DUAL-1 and DUAL-2 randomized clinical trials. *JAMA.* 2016;315:1975-80.
40. Chung L, Ball K, Yaqub A, Lingala B, Fiorentino D. Effect of the endothelin type A-selective endothelin receptor antagonist ambrisentan on digital ulcers in patients with systemic sclerosis: Results of a prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:400-1.
41. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1696-9.
42. Roustit M, Giai J, Gaget O, Khouri C, Mouhib M, Lotito A, et al. On-demand sildenafil as a treatment for Raynaud phenomenon: A series of n-of-1 trials. *Ann Intern Med.* 2018;169:694-703, 10.7326/M18-0517 [Epub 30.10.18].
43. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: The placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1009-15.
44. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, Choudhary SK, Singh U, Misra R, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: A double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:2420-8.
45. Moinzadeh P, Riemekasten G, Siebert E, Fierlbeck G, Henes J, Blank N, et al. Vasoactive therapy in systemic sclerosis: real-life therapeutic practice in more than 3000 patients. *J Rheumatol.* 2016;43:66-74.
46. Omarjee L, Fontaine C, Mahe G, Jaquinandi V. Improvement of peripheral artery disease with sildenafil and bosentan combined therapy in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6988.
47. Ladak K, Pope JE. A review of the effects of statins in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45:698-705.
48. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1460-71.
49. Numata S, Iwata Y, Kobayashi M, Sato T, Sugiura K. Successful treatment of continuous intra-arterial administration of prostaglandin E1, urokinase and heparin for intractable digital ulcers by upper extremity arterial occlusion in diffuse cutaneous systemic sclerosis patient. *J Dermatol.* 2017;44:e254-5.
50. Motegi SI, Sekiguchi A, Saito S, Ishibuchi H, Kishi C, Yasuda M, et al. Successful treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis patients with botulinum toxin B injection: Assessment of peripheral vascular disorder by angiography and dermoscopic image of nail fold capillary. *J Dermatol.* 2018;45:349-52.
51. Del Papa N, di Luca G, Andracco R, Zaccara E, Maglione W, Pignataro F, et al. Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a monocentric randomized controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:7.