

Revisión

Raynaud, úlceras digitales y calcinosis en esclerodermia

Alejandro Nitsche

Médico Especialista en Reumatología (CRAMA), Servicio de Reumatología, Hospital Alemán; Consultorio de Raynaud, Esclerodermia e Hipertensión Arterial Pulmonar, Sanatorio San José, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de diciembre de 2011

Aceptado el 29 de febrero de 2012

On-line el 25 de julio de 2012

Palabras clave:

Esclerodermia

Raynaud

Úlceras digitales

Calcinosis

R E S U M E N

En pacientes con diagnóstico de esclerodermia, el fenómeno de Raynaud, las úlceras digitales y la calcinosis son manifestaciones frecuentes. Las úlceras digitales se observan en más de la mitad de los pacientes. El tratamiento tardío o las secuelas que generan las úlceras digitales con o sin calcinosis conllevan a un deterioro de la capacidad funcional de estos pacientes y complicaciones que pueden requerir hospitalización.

El tratamiento escalonado y temprano de los pacientes con esclerodermia y Raynaud refractario constituye la medida preventiva más efectiva para evitar el desarrollo de úlceras digitales y pérdida tisular.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma

A B S T R A C T

Raynaud, digital ulcers and calcinosis are frequent manifestations of patients with systemic sclerosis. Digital ulcers are seen in more than half of the patients with scleroderma. Hospitalizations, ischemic complications and impairment of hand function are frequently observed in patients with digital ulcers, especially if treatment is delayed.

Rapid and intensive treatment escalation in patients with scleroderma and refractory Raynaud's phenomenon is one of the most effective preventive action available in order to avoid the development of digital ulcers and tissue loss.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A pesar de ser la esclerodermia una enfermedad infrecuente, es habitual que los médicos reumatólogos recibamos en la consulta diaria derivaciones de pacientes con fenómeno de Raynaud a fin de descartar una esclerosis sistémica subyacente¹.

El fenómeno de Raynaud puede anteceder en más de 10 años a la siguiente manifestación clínica de la enfermedad. Debido a que las manifestaciones clínicas de los pacientes con esclerodermia se superponen a otras enfermedades del tejido conectivo, la demora diagnóstica es importante. La derivación temprana permitirá, sobre la base del interrogatorio, el examen físico, una capilaroscopia y análisis de laboratorio orientar el diagnóstico¹⁻³.

El objetivo de esta actualización es analizar los mecanismos patogénicos, la repercusión en la calidad de vida de los pacientes con fenómeno de Raynaud, úlceras digitales y calcinosis y sus

posibles tratamientos, con los datos aportados desde la bibliografía, las recomendaciones publicadas y la experiencia comunicada en estudios observacionales.

No debemos olvidar las dificultades reportadas por diversos autores al momento de incorporar pacientes con esclerodermia en diversos estudios controlados^{4,5}.

Finalmente, cada médico responsable del tratamiento, en el ámbito de su consultorio u hospital será quien aplique los conocimientos en el difícil manejo de estos pacientes⁶⁻⁹.

Fisiopatogenia

La esclerodermia es una enfermedad autoinmunitaria compleja, que potencialmente afecta todos los órganos y sistemas.

La fisiopatogenia involucra diversas líneas celulares, como las del endotelio, los fibroblastos, los linfocitos y sus respectivos mediadores solubles. Estas células determinarán una fase vascular temprana con infiltrado inflamatorio y finalmente fibrosis¹⁰. La fase vascular se inicia en el endotelio de los pequeños vasos de todo

Correo electrónico: alejandro.nitsche@gmail.com

el organismo, aunque se desconoce el evento primario que desencadena el daño endotelial. La hipoxia tisular es uno de los fenómenos primarios que modifican el tono vascular.

El óxido nítrico, las prostaciclina y el sistema de endotelinas regulan el tono vascular de nuestro organismo. Tanto el óxido nítrico como las prostaciclina son potentes vasodilatadores endógenos que además tienen acción antiproliferativa. Contrariamente, el sistema endotelina actúa equilibrando el tono vascular, siendo un potente vasoconstrictor. La endotelina 1 (ET1) tiene 10 veces mayor efecto vasoconstrictor que la angiotensina¹¹.

La célula endotelial participa en la homeostasis vascular regulando tanto el tono muscular como la proliferación celular. La vasoconstricción se produce por el desequilibrio de los mediadores anteriormente enumerados. La inflamación celular y los infiltrados perivasculares con depósito de complemento y liberación de mediadores proinflamatorios completan el cuadro.

Las endotelinas son pequeños péptidos de 21 aminoácidos con potente acción vasoconstrictora. Las 3 isoformas de endotelinas, ET1, ET2 y ET3, son producidas por diversas células¹¹. Entre ellas, las células endoteliales y las musculares lisas vasculares, distribuidas en todos los órganos, desempeñan un papel predominante en la patogenia de esclerodermia. Las ET2 y 3 se distribuyen de manera diferente en riñón, intestino, placenta, útero, miocardio, cerebro y, en menor medida, en el pulmón¹¹.

Desde el punto de vista de la fisiopatogenia, la ET1 explica los diferentes acontecimientos de la fase endotelial. La ET1 es sintetizada en las células endoteliales y en menor medida en las células musculares lisas vasculares. También es sintetizada en las células mesangiales, las células hepáticas y las células del sistema nervioso central.

La ET1 se produce como prehormona que será activada por la enzima convertidora de endotelina, siendo su biosíntesis estimulada por mecanismos como la hipoxia, diversos desórdenes metabólicos y trastornos procoagulantes¹¹⁻¹⁴. Se encuentra aumentada en situaciones clínicas de la práctica asistencial diaria, como son la hipertensión arterial sistémica, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal.

Además de su potente acción vasoconstrictora, la ET1 tiene acción proinflamatoria, favoreciendo la proliferación celular y la fibrosis. La acción de la endotelina está codificada genéticamente por el factor de transformación de crecimiento beta (TGF-beta), que, al unirse a su receptor tisular, sobreexpresa las denominadas *proteínas smad*, que son las que codifican los genes del colágeno. Las diferentes proteínas smad en juego tienen papeles diferentes, ya sea en la sobreproducción de colágeno, unas, y en la inhibición en la formación del colágeno, otras. Esta pérdida de equilibrio se observa en pacientes con esclerosis sistémica progresiva¹⁰.

La ET1 ejerce su mecanismo de acción a través de 2 receptores: el receptor A (ET1 A) y el receptor B (ET1 B), ambos con localizaciones y acciones diferentes y complementarias.

El receptor ET1 A se localiza en las células musculares lisas de los vasos pulmonares en particular, con acción vasoconstrictora y actividad proliferativa¹¹.

El receptor ET1 B se localiza en las células endoteliales y en menor medida en las células musculares lisas. La acción sobre este receptor varía de acuerdo con su localización: en las células endoteliales la acción es vasodilatadora y mediada por la liberación de óxido nítrico y prostaciclina, contribuyendo a la depuración de ET1 y a la inhibición de la agregación plaquetaria. Pero en las células musculares lisas, la acción sobre el receptor B es vasoconstrictora con proliferación y fibrosis¹¹.

Se ha demostrado que en esclerodermia en general, tanto en las variantes difusas como limitadas, los niveles de endotelina sérica están aumentados de manera importante. Este exceso de endotelina genera un desequilibrio con vasoconstricción inicial y posterior proliferación celular o remodelamiento. Estos acontecimientos

explican la correlación positiva entre los valores aumentados de las presiones pulmonares y los niveles elevados de endotelina. Así, a mayores niveles de endotelina, mayores valores de presión sistólica pulmonar. Esto sustenta la drástica mejoría en la supervivencia de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar a través del bloqueo de los receptores de endotelina¹⁵.

Instalada la fase endotelial de la enfermedad, frente a una situación inicial de hipoxia, se activa la producción exagerada de endotelina. Este exceso de endotelina rompe el equilibrio con el óxido nítrico y las prostaciclina, lo que genera una acción vasoconstrictora potente que no es contrarrestada.

Se establece un círculo vicioso en el que la isquemia tisular no resuelta conlleva a mayor vasoconstricción, con liberación de citoquinas proinflamatorias y agregación plaquetaria con estímulo de la actividad fibroblástica. El aumento de la agregación plaquetaria junto a la proliferación endotelial con remodelación favorece la trombosis secundaria.

El óxido nítrico y las prostaglandinas contribuyen a mantener el equilibrio del tono vascular. El óxido nítrico generado a través de la conversión de L-arginina a L-citrulina produce vasodilatación, antiagregación plaquetaria e inhibición de la proliferación celular mediada por la GMPC. Las prostaglandinas, a través de la vía del ácido araquidónico y mediado por el AMPc, producen vasodilatación con acción antiinflamatoria. Estas acciones se equilibran a través de la familia de fosfodiesterasas que, inhibiendo la GMPC y el AMPc, contrarrestan la vasodilatación mediada por óxido nítrico y prostaciclina^{2,10}.

Manifestaciones clínicas

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud es un fenómeno vasoespástico transitorio, reversible, inducido por el frío o el stress. Ocurre en dedos de manos, pies y, menos frecuentemente, en nariz, orejas y pezones. Puede ser asimétrico y no afectar a todos los dedos^{2,6}.

Típicamente, los cambios de coloración de la piel son 3: palidez inicial, cianosis y finalmente dedos rojos como expresión de la fase de vasodilatación compensatoria. Analizando las manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica progresiva, tanto en las variantes difusas como limitadas, el Raynaud está presente en la mayoría de los pacientes.

La prevalencia de Raynaud es de menos del 10% en la población general.

El Raynaud secundario puede manifestarse a cualquier edad, en tanto que el primario lo refieren generalmente los pacientes desde su juventud.

Úlceras digitales en esclerodermia

Un estudio sobre 1.614 úlceras digitales en pacientes con esclerodermia destaca que definir una úlcera digital puede resultar difícil y complejo¹⁶. Esto es especialmente importante en relación a la inclusión de los pacientes en diversos protocolos de investigación, en algunos de los que la úlcera digital es considerada como una pérdida de la dermis igual o mayor a 2 mm en localización palmar de los pulpejos de los dedos y de etiología isquémica^{17,18}.

Sin embargo, a pesar de los diferentes criterios, la úlcera digital en pacientes con esclerodermia será definida simplemente como una pérdida de la solución de continuidad en la epidermis y capas adyacentes y de localización digital^{9,16-18}.

Por el contrario, la curación de la úlcera implica la reepitelización completa de la misma, independientemente del dolor residual¹⁷.

Respecto de las úlceras digitales, deberemos considerar ciertas características de la misma: tamaño, bordes, lecho, exposición

de tejido (hueso, tendones) y presencia de calcinosis subyacente. Se considera una úlcera activa aquella cuya evolución es menor a 3 meses, y crónica, si es mayor de 6 meses.

Las úlceras digitales en pacientes con esclerodermia se observan en las manos y los pies. También han sido descritas las denominadas úlceras no digitales. Las úlceras no digitales en pacientes con esclerodermia se localizan en la región pretibial de piernas, tobillos, codos y antepiés. En piernas suelen ser extensas y se deberá realizar el diagnóstico diferencial con vasculitis.

El mecanismo de desarrollo de las úlceras digitales en esclerodermia obedece a múltiples factores dentro de los que se incluye el microtrauma repetido, el adelgazamiento cutáneo, la piel seca y la calcinosis subyacente. Se estima que del 8 al 12% de las úlceras tienen calcinosis subyacente. Sin embargo, la isquemia digital prolongada como expresión del fenómeno de Raynaud no resuelto es el factor de riesgo más importante.

La evolución clínica de las úlceras dependerá de los factores anteriormente enumerados. El 30% de los pacientes con esclerodermia y úlceras digitales presentan pérdida de tejido blando y óseo. Al analizar las complicaciones de los pacientes con úlceras a lo largo de 7 años de seguimiento, la gangrena digital se observa en el 11% de los mismos, pero si el tratamiento no logra revertir la situación de isquemia, prácticamente el 100% de los pacientes con úlceras digitales padecerá de gangrena luego de dicho período de seguimiento⁸. El 12% de los pacientes con úlceras requieren hospitalización y cirugía^{1,8}.

Del análisis de las diferentes bases de datos de pacientes con esclerodermia, el 58% desarrollará por lo menos una úlcera digital en algún momento de la enfermedad. En 32% de los casos se transformarán en úlceras crónicas y persistentes^{8,19}. Un 25% de los pacientes con esclerodermia se presentan a la consulta reumatológica con más de dos úlceras digitales⁸. Las úlceras se observan tanto en pacientes con la variante cutánea difusa como en pacientes con la variante cutánea limitada de la esclerodermia.

El impacto en la calidad de vida y la discapacidad de los pacientes con úlceras digitales esclerodérmicas se pueden objetivar a través del HAQ, la escala visual para el dolor, la escala de severidad de la úlcera, la pérdida de la función de la extremidad involucrada y la pérdida de la función de la articulación directamente comprometida por la úlcera⁸.

La discapacidad que generan las úlceras digitales puede ser transitoria o permanente.

Calcinosis

Los pacientes con la variante limitada de esclerodermia desarrollan con mayor frecuencia calcinosis. Estos depósitos de calcio se localizan en partes blandas, sin producir afectación articular directa, pueden ser pequeños o extensos y habitualmente se complican con ulceración de la piel e infección sobreagregada.

El principal mecanismo fisiopatogénico para el desarrollo de calcinosis en la esclerodermia es la hipoxia de los tejidos comprometidos²⁰. Esta disminución de la perfusión se acompaña de actividad inflamatoria celular con activación macrofágica y desequilibrio entre diversos mediadores que producen un aumento del ingreso de calcio a las células²⁰.

Pacientes con calcinosis extensas presentan importante deterioro de su capacidad funcional debido a contracturas en flexión de las articulaciones próximas. Cuando la calcinosis irrumpe la piel, se desarrollan lesiones ulceradas con posibilidad de sobreinfección bacteriana.

De acuerdo con su origen o causalidad, las calcificaciones de los tejidos blandos pueden clasificarse en diferentes variantes: metastásica, tumoral, distrófica, idiopática y calcifilaxis. La distrófica es aquella que nos interesa en relación con la esclerodermia,

ya que se origina en tejidos afectados por la hipoxia generada por la disminución de la perfusión con metabolismo fosfocálcico normal²⁰.

Aspectos diagnósticos

En el diagnóstico de los pacientes que se presentan a la consulta con fenómeno de Raynaud es fundamental la realización de la capilaroscopia del lecho ungueal, a fin de separar a aquellos pacientes con fenómeno de Raynaud primario de aquellos pacientes con enfermedad del tejido conectivo subyacente³.

El primer acercamiento diagnóstico se logra a través del interrogatorio: a diferencia de los pacientes con Raynaud primario, los pacientes con Raynaud secundario, asociado a enfermedades del tejido conectivo, presentan de ataques más severos con riesgo de desarrollar lesiones isquémicas con daño tisular permanente^{2,6}.

La capilaroscopia de lecho ungueal puede ser realizada con 3 diferentes instrumentos, en relación con los recursos disponibles y el entrenamiento previo del médico. Podremos realizarla con un microscopio estéreo binocular (Iupa) de hasta 40 aumentos, con un videocapilaroscopio o bien con un microscopio digital portátil de bolsillo que debe conectarse a una computadora³.

Al momento de la realización de la capilaroscopia, la temperatura ambiente del consultorio debe ser de 22 a 25 °C a fin de evitar el empeoramiento del Raynaud inducido por el frío.

Se examinarán 8 dedos, del segundo al quinto dedo de cada mano, y se considerarán para el informe la imagen o el patrón más representativo de cada dedo. Se estima como normal la presencia de 9 a 11 capilares alineados en un sector lineal de 1 mm, en la parte media del lecho ungueal³.

Se visualizarán y cuantificarán las siguientes alteraciones: hemorragias, capilares alargados, megacapilares, disminución en el número de capilares, capilares ramificados y desorganización del árbol capilar ungueal vascular.

A su vez, se determinará, de acuerdo con las alteraciones predominantes, 3 tipos de patrones capilaroscópicos: temprano, activo y tardío. En relación con el cambio de un patrón a otro, se ha sugerido la repetición de la capilaroscopia cada 6 meses²¹.

La capilaroscopia del lecho ungueal permitirá establecer cualitativamente un patrón capilaroscópico, cuantitativamente un puntaje capilaroscópico, y con valor predictivo un índice capilaroscópico de riesgo para el desarrollo de úlceras digitales^{22,23}.

Muy recientemente ha sido publicada la validación del índice capilaroscópico de riesgo para el desarrollo de úlceras digitales en pacientes con esclerodermia. Este índice permite, con alta sensibilidad, alta especificidad y alto valor predictivo, definir aquellos pacientes con elevado riesgo de desarrollar úlceras digitales dentro de los 3 meses de realizada la capilaroscopia inicial²³.

Independientemente de la posibilidad de realizar dicho índice capilaroscópico de riesgo, un dato de alto valor predictivo para el desarrollo de úlceras digitales es la simple observación de menos de 4 capilares por milímetro lineal en la capilaroscopia de lecho ungueal, mientras que clínicamente el factor predictivo más importante para el desarrollo de nuevas úlceras digitales es el antecedente de úlceras previas^{22,23}.

En pacientes sin diagnóstico establecido de esclerodermia, el fenómeno de Raynaud, sumado a la esclerodactilia y a la presencia de anticuerpos antinucleares, constituyen las denominadas «3 banderas rojas».

Aquellos pacientes que presenten estas 3 banderas rojas con una capilaroscopia sugerente de esclerodermia o bien la presencia de anticuerpos, ya sea anticentrómero o anti scl70, constituyen el subgrupo de pacientes con la denominada *esclerodermia muy temprana* (VEDOSS, very early diagnosis of systemic sclerosis)²⁴.

La posibilidad de diagnosticar tempranamente la enfermedad permitirá el rastreo precoz y completo del resto de las manifestaciones de la esclerodermia.

Aspectos terapéuticos

Si bien tanto el Raynaud, las úlceras digitales y la calcinosis son manifestaciones clínicas, no existe un tratamiento específico, único, para la esclerodermia como enfermedad en sí misma. Los tratamientos estarán orientados a la afectación de cada órgano o sistema en particular²⁵.

Cuando nos referimos a los aspectos terapéuticos, debemos recordar que el Raynaud no controlado o refractario, especialmente aquel asociado a enfermedades del tejido conectivo, puede llevar a daño tisular permanente. Por otro lado, en pacientes con úlceras digitales o daño tisular ya establecido, el objetivo no solo es la curación, sino también la prevención del desarrollo de nuevas úlceras digitales^{6,8,9}.

La calcinosis subyacente no resuelta retrasa o impide la curación de las úlceras digitales.

Al momento de definir en cada paciente el tratamiento a instituir se deberán de considerar por un lado las indicaciones según ficha técnica de los diferentes fármacos y, por otro, las propuestas de tratamiento basadas en las recomendaciones de diferentes grupos de trabajo, sociedades científicas, los diversos estudios publicados, algunos de ellos abiertos, no controlados pero con importante cantidad de pacientes incluidos.

Al indicar el fármaco con mejores niveles de evidencia, debemos recordar las dificultades señaladas en el reclutamiento de pacientes para los estudios clínicos aleatorizados y controlados en esclerodermia, tanto por errores de diseño como también debido a la baja prevalencia de la enfermedad^{4,5}.

Tratamiento del fenómeno de Raynaud

El enfoque terapéutico del fenómeno de Raynaud dependerá en primer lugar que se trate de un Raynaud primario o secundario. Los pacientes con Raynaud secundario tienen episodios más severos, frecuentes y prolongados. En estas condiciones la presencia de isquemia tisular definirá la conducta terapéutica^{2,6,7}.

Los fármacos que se deben indicar serán aquellos destinados a modificar la vasoconstricción reversible. Los pacientes con fenómeno de Raynaud primario tienen ataques de menor duración e intensidad y requieren, en primer lugar, corregir los diversos factores gatillo.

Los pacientes con fenómeno de Raynaud asociado a esclerodermia requerirán tratamiento farmacológico, escalonado y agresivo, en relación a la falta de respuesta⁶. La falta de respuesta será definida por la persistencia de las diferentes fases del Raynaud a pesar del tratamiento indicado.

En el tratamiento del Raynaud, los bloqueantes cálcicos constituyen el primer escalón de tratamiento^{6,25,26}. Ante la falta de respuesta, se podrá adicionar por ejemplo sildenafil. Tanto el iloprost como el bosentán, en el manejo del fenómeno de Raynaud, quedarían reservados de acuerdo con el criterio médico para aquellos casos refractarios y con isquemia crítica con daño tisular⁶.

Se ha logrado objetivar la mejoría del Raynaud mediante la tomografía de las manos en pacientes tratados con bosentán²⁷.

En pacientes con esclerodermia y úlceras *no digitales*, la cianosis perilesional como expresión de Raynaud y de daño tisular no resuelto puede ser considerada como predictora de buena respuesta en pacientes tratados con bosentán²⁸.

Otros autores también han remarcado la importancia del tratamiento del Raynaud severo refractario con bosentán²⁹⁻³².

Específicamente, en cuanto a Raynaud grave o severo, con posibilidad o desarrollo de lesiones isquémicas tisulares, diversas

publicaciones, incluyen algoritmos o esquemas que contemplan una serie de tratamientos que van desde la indicación de medidas de cuidado generales a diferentes fármacos, y eventualmente el ingreso hospitalario para iniciar perfusión de prostaciclina y eventualmente realizar una simpatectomía como medida de emergencia y de rescate^{2,6,8,26}.

Cuando se analizan los esquemas propuestos para el tratamiento del Raynaud grave, se observan similitudes con los diversos reportes de tratamiento comunicados para la prevención y la curación de las úlceras digitales esclerodérmicas^{8,29-37}.

En presencia de isquemia crítica o ante la falta de respuesta, se debe considerar, además, como factor desencadenante o causal, el compromiso de vasos mayores, vasculitis o coagulopatía asociada⁹.

Tratamiento de las úlceras digitales en esclerodermia

Tanto en la prevención como en el tratamiento de las úlceras digitales en pacientes con esclerodermia es importante observar, como parámetro de respuesta al tratamiento indicado, tanto la evolución del Raynaud como el dolor de origen isquémico. Si el Raynaud y, por ende, la isquemia tisular se prolonga, o bien la calcinosis subyacente no se resuelve, la úlcera ya instalada difícilmente cure y, por el contrario, tiende a cronificarse.

La persistencia del dolor puede ser expresión no solo de isquemia, sino eventualmente, de infección sobreagregada.

Los diversos fármacos se escalarán de acuerdo al criterio de cada médico y en el orden que la situación lo amerite, en relación con la respuesta^{6-9,25,26}. Incluso para casos refractarios y graves, podrá considerarse la combinación de los mismos, pero teniendo en cuenta que no existe suficiente experiencia que avale la misma.

Respecto a la prevención y al tratamiento de las úlceras digitales en pacientes con esclerodermia y úlceras activas consideraremos:

1. Medidas generales.
2. Medidas farmacológicas.
3. Medidas u opciones quirúrgicas.

Medidas generales

- Definir el ingreso hospitalario.
- Calmar el dolor, considerar si es necesario el uso de opiáceos.
- Sobrecalentar el ambiente.
- Sedar al paciente: evitar el estrés, ya que esto aumenta el tono simpático, lo que genera mayor vasoconstricción.
- Controlar el Raynaud.
- Evitar anticonceptivos por su acción protrombótica.
- Evitar café y tabaco.
- Evitar el uso de fármacos con acción vasoconstrictora, como descongestivos, anfetaminas, ergotamina, etc.
- Evitar el frío usando guantes.
- Cuidar la piel con el uso de cremas humectantes en piel sana y el lavado de manos con jabones antisépticos.
- Evitar el microtrauma repetido en las manos.
- Considerar la posibilidad de sobreinfección bacteriana y su tratamiento antibiótico.
- La remoción quirúrgica ya sea del tejido infectado, del tejido necrótico o con calcinosis extensa debe considerarse en cada caso en particular.
- Facilitar la curación de la úlcera con tratamiento local con pomada con vitamina E.

Medidas farmacológicas

Fármacos antiagregantes

- Aspirina en dosis antiagregantes.
- Heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Fármacos vasodilatadores

- Cilostazol.
- Inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5.
- Bloqueantes cálcicos.
- Bosentán.
- Análogos de prostaciclina.

Otros fármacos

- Antagonistas de los receptores de serotonina e inhibidores de la recaptación.
- N-acetilcisteína.
- Estatinas.
- Toxina botulínica A.
- Gel tópico de vitamina E.

Internación y prevención de la trombosis secundaria

Ya sea que se trate de úlceras digitales únicas o múltiples, debemos considerar la necesidad de internar al paciente a fin de facilitar el manejo médico interdisciplinario e instaurar rápidamente las medidas generales.

Habrá que evaluar una probable coagulopatía asociada solicitando un laboratorio que incluya el rastreo de anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta2-glicoproteínas.

Eventualmente y en forma preventiva, consideraremos la HBPM para evitar la trombosis secundaria en un paciente que esta sufriendo daño endotelial con vasoconstricción y mayor tendencia a la agregación plaquetaria^{9,38}.

Bosentán

Diversos estudios han comunicado la eficacia de bosentán para la prevención y el tratamiento de las úlceras digitales en pacientes con esclerodermia y úlceras digitales activas^{17,18,33-37,39}.

Según ficha técnica, bosentán está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (grupo I clase funcional II a IV) y para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) con alteración digital ulcerosa activa.

Bosentán es un antagonista dual de los receptores de endotelina. El bloqueo de los receptores de endotelina puede hacerse de 2 maneras: con mayor selectividad sobre el receptor A, como por ejemplo lo hacen el ambrisentán y el sixtasentán (retirado por toxicidad hepática), o en forma dual, bloqueando tanto el receptor A como el B, que es el mecanismo de acción del bosentán.

Se desconocen las ventajas clínicas del bloqueo selectivo versus el bloqueo dual de endotelina. Hasta la fecha, bosentán es el único fármaco antagonista de los receptores de endotelina aprobado para úlceras digitales. Ambrisentán solo está autorizado para hipertensión arterial pulmonar.

La eficacia de bosentán en la prevención de nuevas úlceras digitales que ha permitido su aprobación se ha basado en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos^{17,18}. En uno de ellos los pacientes con esclerodermia tenían historia de úlceras digitales en el año previo y podían presentar o no úlceras activas al ingreso, mientras que en el otro ingresaban con enfermedad ulcerosa digital activa. En ambos trabajos se evaluaron la prevención y la curación de las úlceras digitales, diferenciando la curación de la úlcera cardinal, por un lado y de todas las úlceras (basales y nuevas), por el otro^{17,18}. Estos 2 trabajos muestran que bosentán logra una prevención en el desarrollo de nuevas úlceras digitales que va del 30% (1,9 versus 2,7 nuevas úlceras) al 48% (1,4 versus 2,7 nuevas úlceras) de los pacientes, según se trate de pacientes con o sin úlceras activas al ingreso del estudio,

respectivamente. Respecto de los datos de curación, en el grupo de pacientes con úlceras activas al ingreso, la úlcera cardinal curó en el 50% de los pacientes de ambos grupos (grupo bosentán versus grupo placebo), mientras que todas las úlceras digitales (basales y nuevas combinadas) curaron en el 36,8% de los pacientes del grupo bosentán y del 39,3% de los pacientes del grupo placebo¹⁸. Estos porcentajes de curación tanto de la úlcera cardinal, las basales y las nuevas resultaron similares para ambos grupos, grupo bosentán y grupo placebo a 24 semanas de seguimiento¹⁸. En este aspecto, es importante el análisis de los datos demográficos de la población incluida, ya que los pacientes recibían diversos fármacos con acción vasodilatadora, en ambos grupos^{17,18}. La reducción en el número de nuevas úlceras digitales (prevención) en los pacientes tratados con bosentán fue más evidente en el grupo de pacientes con 4 o más úlceras digitales al ingreso del estudio¹⁸.

En un estudio retrospectivo multicéntrico y abierto realizado en España y publicado en el año 2011, se analizaron los resultados obtenidos con bosentán en 67 pacientes con úlceras esclerodérmicas, seguidos a 12 y 24 meses. Los autores muestran significativos datos tanto de mejoría como de prevención de las úlceras. El tiempo medio bajo tratamiento con bosentán fue de 13 meses con eficacia sostenida durante el seguimiento. De aquellos con evaluación a 12 meses (n = 22), el 81% mejoró y el 18,2% estabilizó las úlceras. En cuanto a la prevención, a 12 meses, el 68% de los pacientes no desarrollaron nuevas úlceras³⁹.

Anecdóticamente, se ha reportado una mejoría del score de piel en pacientes tratados con bosentán^{40,41}. Esto podría hipotéticamente contribuir a la mejoría de las úlceras digitales al disminuir la induración cutánea de los pacientes con esclerodermia.

Bloqueantes cálcicos

La nifedipina y la amlodipina son las más utilizadas: reducen la intensidad y la frecuencia de los ataques de Raynaud. Los bloqueantes cálcicos son de limitado uso en general, debido a la pobre eficacia y la elevada frecuencia de sus efectos colaterales: cefalea y edemas de miembros inferiores. Las dosis deben escalarse en relación con la respuesta y la tolerancia del paciente. Las formulaciones de acción prolongada son por lo general mejor toleradas^{42,43}. Deberán utilizarse con precaución debido a los posibles efectos inotrópicos negativos.

En algunos reportes, losartán ha demostrado resultados similares o mejores que nifedipina⁴⁴.

Parches de nitroglicerina

La nitroglicerina transdérmica o en parches se ha utilizado en un número reducido de pacientes con buena eficacia pero con efectos sistémicos como cefaleas e hipotensión^{45,46}.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

Sildenafil y tadalafil son inhibidores de la fosfodiesterasa que logran vasodilatación mediada por el aumento de óxido nítrico. Estos fármacos tienen efectos tanto en la circulación micro como macrovascular.

El sildenafil reduce el Raynaud y, según algunos estudios, podría ser efectivo en favorecer la curación de las úlceras digitales. Sin embargo, a las dosis requeridas, la cefalea limita su uso. La eficacia ha sido evaluada tanto en forma clínica como mediante la determinación de flujo digital por Doppler o por termografía digital en estudios abiertos o en reporte de casos⁴⁷⁻⁵⁰.

Iloprost y análogos de las prostaciclinas

El iloprost y el treprostinil han sido comunicados en ensayos con escaso número de pacientes como efectivos para el tratamiento del Raynaud refractario asociado a esclerodermia y en la curación de las úlceras digitales^{51,52}. Se requiere de una estricta monitorización del paciente en ámbito hospitalario. Un fallo de la bomba o la compresión del catéter interrumpen bruscamente el goteo con posibilidad de producir la muerte por rebote farmacológico. También han sido comunicadas infecciones graves relacionadas al catéter.

Otro análogo de las prostaglandinas, el alprostadil, por vía intravenosa 5 días seguidos, también ha sido utilizado en pacientes con Raynaud refractario⁵³.

Cilostazol

El cilostazol es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III con acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria que puede contribuir a mejorar el flujo, especialmente en pacientes con Raynaud tanto primario como asociado a enfermedades del tejido conectivo⁵⁴.

Otras opciones de tratamiento farmacológico

Antagonistas de los receptores de serotonina e inhibidores de la recaptación

Respecto de los antagonistas de los receptores de serotonina y los inhibidores de la recaptación, la información es contradictoria. Se ha descrito mejoría del Raynaud en pacientes medicados con fluoxetina, sertralina y escitalopram, probablemente debido a la depleción de la serotonina plaquetaria⁵⁵⁻⁵⁷.

Pero en forma contrapuesta, también existen reportes de empeoramiento del Raynaud con estos fármacos, incluso con necrosis digital^{58,59}.

N-acetilcisteína

La N-acetilcisteína por vía intravenosa ha demostrado beneficio en un pequeño estudio abierto en pacientes con Raynaud, esclerodermia y úlceras digitales^{60,61}.

Estatinas

En un grupo de pacientes con Raynaud y esclerodermia, 40 mg de atorvastatina/día redujo el número de nuevas úlceras respecto del grupo placebo (vasodilatadores), incluso modificando los marcadores de disfunción endotelial⁶².

Toxina botulínica A

Ocasionalmente, la inyección interdigital de toxina botulínica A, tanto en pacientes con Raynaud primario como secundario, puede ser de beneficio⁶³.

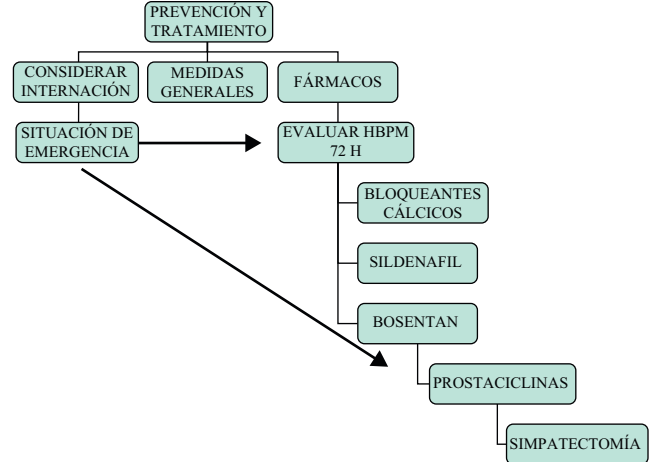
Gel tópico de vitamina E

Respecto de los tratamientos locales, el gel tópico de vitamina E puede contribuir a la mejoría y a la curación de las úlceras digitales⁶⁴.

Medidas u opciones quirúrgicas

La simpatectomía química o quirúrgica, cervical, torácica o digital ultraselectiva puede considerarse como una medida de emergencia a fin de lograr rápida vasodilatación^{2,6,8,26,65,66}.

Los efectos beneficiosos que pueden observarse en algunos pacientes pueden ser transitorios. Debe tenerse en cuenta además la posibilidad de complicaciones posquirúrgicas⁶⁵.



Esquema propuesto para la prevención y tratamiento de úlceras digitales en pacientes con esclerodermia y úlceras activas.

Tratamiento de la calcinosis

Respecto del tratamiento de la calcinosis, ningún tratamiento se postula como más efectivo que otro. Las alternativas terapéuticas incluyen: warfarina, diltiazem, colchicina, probenecid, bifosfonatos, minociclina, aspirina, corticoides inyectables intralesionales, hidróxido de aluminio, gammaglobulina intravenosa, iontoforesis y ultrasonido^{20,67,68}.

Algunos autores sugieren iniciar tratamiento con diltiazem e incluso combinar fármacos⁶⁷.

Es importante destacar que la severidad de la calcinosis no está en relación con la severidad de la enfermedad subyacente⁶⁷.

La calcinosis ulcerada debe ser adecuadamente observada ante la posibilidad de sobreinfección bacteriana.

La resolución quirúrgica puede ser considerada en casos de extensos depósitos de calcio que producen contracturas en flexión o deterioran la función articular pero recordando que estas heridas tienden a infectarse y son de difícil cicatrización. Para lesiones más pequeñas y localizadas, el CO₂ láser y la técnica de ondas de choque extracorpóreas pueden ser de utilidad^{20,67}.

Recientemente, ha sido comunicado el caso de un paciente con esclerodermia y calcinosis extensa complicada con infecciones cutáneas con buena respuesta a rituximab⁶⁸.

Conclusiones

El fenómeno de Raynaud, la calcinosis y las úlceras digitales en pacientes con esclerodermia generan diversos grados de discapacidad. Muchos pacientes se presentan a la consulta ya con úlceras en curso.

Es importante agotar todas las instancias terapéuticas tanto aquellas destinadas a la prevención en la aparición de nuevas úlceras como aquellas destinadas a lograr rápidamente la curación, antes de que se produzca la pérdida permanente del tejido afectado.

Lograr la reversión del Raynaud es el primer escalón para evitar la isquemia tisular.

La calcinosis debe de resolverse a fin de facilitar la curación de las lesiones ulceradas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 2007;34:2423-30.
- Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*. 2002;347:1001-8.
- Sormani de Fonseca ML. Manual de capilaroscopia. Talleres Gráficos Alfa. Buenos Aires. Edición 2000.
- Gross CP, Mallory R, Heiat A, Krumholz HM. Reporting the recruitment process in clinical trials: who are these patients and how did they get there? *Ann Intern Med*. 2002;137:10-6.
- Villela R, Yuen SY, Pope JE, Baron M. Canadian Scleroderma Research Group. Assessment of unmet needs and the lack of generalizability in the design of randomized controlled trials for scleroderma treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;59:706-13.
- Herrick AL. Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:555-61.
- Tingey T, Smucze J, Pope J. Treatment on healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis (SSC): Results from a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 3:484.
- Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:19-24.
- Beltrán Catalán E, Román Ivorra JA, Alegre Sancho J, Chalmata Vedejo I, Fernández-Llanio Comella N, Ivorra Córtes J. Úlceras digitales en esclerosis sistémica. *Sem Fun Esp Reumatol*. 2008;9:3-25.
- Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Mechanisms of disease. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360:1989-2003.
- Baltazares Lipp M, Rodríguez Crespo H, Ortega Martínez J, Sotres-Vega A, Baltazares Lipp ME. Sistema endotelina. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2005;18:308-20.
- Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, Lüscher TF. Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1493-505.
- Lüscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*. 2000;102:2434-40.
- Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, Yuhara T, Akama T, Suzuki H, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1992;19:1566-71.
- Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart*. 2006;92:926-32.
- Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Giudicci S, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 lesions. *Rheumatology*. 2010;49:1374-82.
- 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.
- 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.
- Doveri M, Della Rossa A, Salvadori S, D Ascanio A, Tavoni A, Bazzichi L, et al. Systemic sclerosis: outcome and long term follow-up of 429 patients from a single Italian centre. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 3:660.
- Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34:805-12.
- Sulli A, Pizzorni C, Zampogna G. Transition from early to late pattern of nailfold microangiopathy in systemic sclerosis: a quick event to be strictly monitored. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 3:475.
- Sulli A. Scoring the capillaroscopic images: which hallmark parameters should be scored. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 3:23.
- Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscellati S, Riato L, Bocci M, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:67-70.
- Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:476-81.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirkak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:620-8.
- Fonollosa-Pla V, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarrés M. Tratamiento del fenómeno de Raynaud. *Revista Clínica Española*. 2009;209:21-4.
- Rosato E, Molinaro I, Borghese F, Rossi C, Pisarri S, Salsano F. Bosentan improves skin perfusion of hands in patients with systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 2010;37:2531-9.
- Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, Tamaki Z, Tomita M, Kawashima T, et al. Effects of bosentan on non digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *British J Dermatol*. 2012;166:417-21.
- Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, Stingl G, Karhofer F. Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 3:iii45-8.
- Hettema ME, Zhang D, Bootsma H, Kallenberg CG. Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1398-9.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Nardi N, Claver G, Risco G, Parraga FD, et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1454-6.
- Dunne J, Dutz J, Shojania K, Ng B, Van Eeden S. Treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in a patient with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:911-2.
- Seibold JR, Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Kramer F, et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 Suppl II:90.
- García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, Carmona L, Gámir Gámir ML, Beltrán Gutiérrez J, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:464-6.
- Launay D, Diot E, Pasquier E, Mouthon L, Boullanger N, Fain O, et al. Bosentan for treatment of active digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Presse Med*. 2006;35 4 Pt 1:587-92.
- Moore TL, Vail A, Herrick AL. Assessment of digital vascular structure and function in response to bosentan in patients with systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:363-4.
- Sfikakis PP, Papamichael C, Stamatelopoulos KS, Tousoulis D, Fragiadaki KG, Katsichti P, et al. Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1985-93.
- Denton CP, Howell K, Stratton RJ, Black CM. Long term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:499-502.
- Roman Ivorra JA, Simeon CP, Alegre Sancho JJ, Egurvide MV, Castillo MJ, Lloria X, et al. Bosentan in clinical practice for treating digital and other ischemic ulcers in spanish patients with systemic sclerosis: IBER-DU cohort study. *J Rheumatol*. 2011;38:1631-5.
- Kuhn A, Faust M, Ruland V, Weber R, Verde P, Felder G, et al. Effect of bosentan on skin fibrosis in patients with systemic sclerosis: a prospective, open-label, non-comparative trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1336-45.
- Funauchi M, Kishimoto K, Shimazu H, Nagare Y, Hino S, Yano T, et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int*. 2009;29:769-75.
- Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:145-50.
- Vinjar B, Stewart M. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16:CD006687.
- 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.
- Franks Jr AG. Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet*. 1982;1:76-7.
- Teh LS, Manning J, Moore T, Tully MP, O'Reilly D, Jayson MI. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*. 1995;34:636-41.
- Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T, Wehrhau J, Hunzelmann N, Krieg T, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med*. 2006;166:231-3.
- Kumar N, Griffiths B, Allen J. Thermographic and symptomatic effect of a single dose of sildenafil citrate on Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a potential treatment. *J Rheumatol*. 2006;33:1918-9.
- Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1475-8.
- De LaVega AJ, Derk CT. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of Raynauds: a novel indication. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:23-9.

51. García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Mateos Romero L, Molinillo López J, Arias Zambrano A, González León R, et al. Iloprost for severe Raynaud's phenomenon and ischaemic ulcers related with systemic diseases. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:501-4.
52. Engel E, Rockson S. Treprostinil for the treatment of severe digital necrosis in systemic sclerosis. *Vascular Medicine*. 2005;10:29-32.
53. Beltrán E, Pérez García C, Blanch J, Toll A, Segales N, Prado I, et al. Treatment of severe Raynaud's phenomenon in collagen diseases with alprostadil IV. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl III:S304.
54. Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, Kehrer C, Chakrabarti A, Mukherjee D, et al. Effects of cilostazol in patients with Raynauds syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;92:1310-5.
55. Rey J, Cretel E, Jean R, Pastor MJ, Durand JM. Serotonin reuptake inhibitors, Raynaud's phenomenon and erythromelalgia. *Rheumatology*. 2003;42:601-2.
56. Buecking A, Rougemont E, Zullino DF. Treatment of Raynaud's phenomenon with escitalopram. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8:307-8.
57. Coleiro B, Marshall SE. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology*. 2001;40:1038-43.
58. Bell C, Coupland N, Creamer P. Digital infarction in a patient with Raynaud's phenomenon associated with treatment with a specific serotonin reuptake inhibitor. A case report. *Angiology*. 1996;47:901-3.
59. Peiró AM, Margarit C, Torra M. Citalopram-induced Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int*. 2007;27:599-601.
60. Sambo P, Amico D, Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, Salsano F, Valentini G, et al. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a pilot study. *J Rheumatol*. 2001;28:2257-62.
61. Salsano F, Letizia C, Proietti M, Rossi C, Proietti AR, Rosato E, et al. Significant changes of peripheral perfusion and plasma adrenomedullin levels in N-acetylcysteine long term treatment of patients with sclerodermic Raynaud's phenomenon. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18:761-70.
62. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol*. 2008;35:1801-8.
63. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg*. 2009;34A:446-52.
64. Fiori G, Galluccio F, Braschi F, Amanzi L, Miniati I, Conforti ML, et al. Vitamin E gel reduces time of healing of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27 3 Suppl 54:51-4.
65. Kotsis SV, Chung KC. A systematic review of the outcomes of digital sympathectomy for treatment of chronic digital ischemia. *J Rheumatol*. 2003;30:1788-92.
66. Coveliers HM, Hoexum F, Nederhoed JH, Wisselink W, Rauwerda JA. Thoracic sympathectomy for digital ischemia: a summary of evidence. *J Vasc Surg*. 2011;54:273-7.
67. Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, Davis MD. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease. The Mayo Clinic Experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol*. 2012;184:455-62.
68. Daoussis D, Antonopoulos I, Lioussis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:822-9.