

Úlceras cutáneas en extremidades inferiores por enfermedades autoinmunes

Autores:

Begoña Fornes Pujalte, Carmen Sierra Talamantes, Federico Palomar Llatas.
Complejo Hospital General Universitario de Valencia

Resumen

Determinadas enfermedades autoinmunes (EA) favorecen la aparición de úlceras en las extremidades inferiores y su diagnóstico clínico a menudo no es sencillo. Cuando analizamos la etiología de una úlcera, debemos de considerar esta posibilidad diagnóstica, en especial en pacientes jóvenes, con úlcera atípica o de evolución tórpida. A través de esta revisión mostramos las lesiones cutáneas más características relacionadas con las EA, los signos de sospecha y las claves diagnósticas. Nuestra finalidad es contribuir a la evaluación y abordaje de esta patología y colaborar en la formación de los profesionales de enfermería implicados en el proceso de atención del paciente con úlceras crónicas.

Palabras clave: Enfermedad autoinmune, etiología, úlcera crónica, úlcera atípica.

Abstract

Certain autoimmune diseases (EA) favor the appearance of ulcers in the extremities and his clinical diagnosis often is not easy. When we analyze the etiology of an ulcer, we must consider this diagnostic possibility, especially in young patients, with atypical ulcer or of torpid evolution. Across this review we show the most typical cutaneous injuries related to the EA, the signs of suspicion and the diagnostic keys. Our aim is to contribute to the assessment and management of this pathology and to collaborate in the (training) formation of the nurses (involved) implied in the care process for the patient with chronic ulcers.

Password: Autoimmune Disease, etiology, chronic ulcer, atypical ulcer.

Introducción

Las úlceras de piernas constituyen una patología importante en la práctica diaria de los profesionales de la salud y en todos los niveles de asistencia. La etiología de estas úlceras responde mayoritariamente a patología derivada de insuficiencia venosa, enfermedad arterial o diabetes; sin embargo existen úlceras que obedecen a causas menos frecuentes y cuyo conocimiento es imprescindible para poder instaurar un tratamiento adecuado¹.

En ocasiones nos encontramos con que la etiología de las úlceras de miembros inferiores no es fácil de identificar y su manejo en consecuencia se vuelve complejo. Otras veces nos encontramos ante úlceras tórpidas, de difícil cicatrización, aunque aparentemente sin motivo que lo justifique; es en estas situaciones cuando debemos de revisar de nuevo, toda la información clínica que nos ha llevado al diagnóstico y actualizar este en consecuencia, para si procede, aplicar un nuevo tratamiento.

Tanto la evidencia científica, como la práctica clínica demuestran que el principal condicionante para un buen tratamiento de las úlceras de extremidades inferiores, es la rapidez en el diagnóstico y actuación sobre las causas que las desencadenan; para ello es necesario realizar una completa anamnesis, exploración física, vascular y neurológica, así como acometer las exploraciones complementarias necesarias según la clínica (cultivos, bioquímica, biopsia, RX...).

Debemos prestar especial atención a identificar y abordar todos los factores implicados en las úlceras de difícil cicatrización.

A este respecto, debemos conocer que hay determinadas enfermedades autoinmunes que favorecen la aparición de úlceras en las extremidades inferiores y aunque menos frecuentes, son úlceras en las que el diagnóstico clínico no es sencillo; es pues importante conocerlas y una posibilidad a considerar en pacientes jóvenes, con úlceras atípicas o de evolución tórpida.

Objetivo

- Identificar las diferentes patologías con base autoinmune que pueden ser causa de úlceras en extremidades inferiores.
- Abordar los aspectos clínicos más notables de algunas de estas EA.
- Proporcionar las claves diagnósticas principales de estas EA, contribuyendo a la cooperación con el equipo multidisciplinar.
- Contribuir a la formación de los profesionales de la salud implicados.

Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes (EA) son un grupo variado de enfermedades de etiología generalmente desconocida, pero relacionadas en muchas ocasiones con el reconocimiento proteico entre las células del sistema inmunitario y las células del propio organismo; en las EA el sistema inmunitario ataca a las células de su propio organismo, lo que genera inflamación que puede derivar en lesión.

En su génesis se relacionan factores genéticos, ambientales, hormonales y la presencia de antígenos relacionados con agentes infecciosos. Una bacteria o un virus puede desencadenar la respuesta inmune, en la que los anticuerpos o las células T atacan a las células normales debido a que éstas presentan alguna similitud estructural con alguna parte o estructura del germen o microorganismo invasor^{2,3}. Entre los virus que se han implicado como posibles agentes etiológicos o desencadenantes de dichas enfermedades, el de la hepatitis C (VHC) es el que se asocia a la presencia de fenómenos autoinmunes de manera más frecuente⁴.

El número de enfermedades provocadas por una respuesta autoinmune es muy numeroso como podemos comprobar en la **Tabla 1** (ver fotos 1-6). Se clasifican en:

- **Organoespecíficas:** Los autoanticuerpos se dirigen contra un órgano en particular (sistema endocrino, sanguíneo, neuromuscular, piel, etc.).
- **No organoespecíficas:** Afectan a numerosos órganos; son síndromes sistémicos interrelacionados entre sí con abundantes manifestaciones clínicas⁵.

Enfermedades autoinmunes sistémicas (No órgano específicas)	Artritis reumatoidea (AR)	Lupus eritematoso sistémico	Esclerodermia	Vasculitis	Síndrome antifosfolípídico	Dermatomiositis Síndrome de Sjogren Granulomatosis de Wegener
						
	Foto 1. Pioderma gangrenoso en paciente con artritis reumatoide	Foto 2. Vasculitis leucocitoclástica en paciente con Lupus sistémico	Foto 3. Úlceras digitales en esclerodermia	Foto 4. Vasculitis en paciente con linfoma	Foto 5. Paciente con SAF, úlceras y lédedo reticularis	Foto 6. Vasculitis en Granulomatosis de Wegner
Enfermedades autoinmunes localizadas (organo específicas)	Sistema endocrino Diabetes mellitus Enfermedad de Addison Menopausia prematura Enfermedad de Graves (tiroides)			Ojos Uveítis autoinmune		
	Sistema neuromuscular Miastenia gravis			Digestivo Enfermedad celíaca Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa		
	Piel Pénfigo vulgar			Hígado Hepatitis autoinmunes Cirrosis biliar primaria		

Tabla 1. Clasificación de Enfermedades Autoinmunes. Adaptado de: Castro Zorrilla L.P.

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Características principales:	
Elementos comunes:	<ul style="list-style-type: none"> - Mecanismos autoinmunes mal conocidos - Afectación sistémica - Inflamación centrada en tejido conjuntivo
Diagnóstico difícil	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de datos característicos
Respuesta de la inflamación al tratamiento:	<ul style="list-style-type: none"> - Nula para antibióticos - Favorable para glucocorticoides e inmunosupresores
Necesidad de enfoque multidisciplinar:	<ul style="list-style-type: none"> - Decisiones difíciles y trascendentes - Afectación multiorgánica

Tabla 2. Características principales de las Enfermedades Autoinmunes.
Adaptado de: Castro Zorrilla L.P.

El grupo de enfermedades autoinmunes sistémicas presentan unas características específicas que se resumen en la **Tabla 2**.

En cuanto a la frecuencia, edad y sexo de los pacientes con EA, afectan al 3-5% de la población de países occidentales⁵; se estima comparativamente, que por cada caso nuevo de esclerosis sistémica, hay 3 de lupus eritematoso y 17 de artritis reumatoide³. Las mujeres presentan un mayor riesgo de sufrir enfermedad autoinmune y representan el 75% de los casos⁵. En el caso del lupus eritematoso, la mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 30 años al comenzar la enfermedad; en la esclerodermia la edad media del los pacientes en el momento del diagnóstico es de 45 años; la frecuencia de la artritis reumatoide aumenta con la edad, si bien suele iniciarse entre los 30 y los 50 años, con aumento progresivo hasta los 70³.

Por tanto en pacientes jóvenes, mujeres y con manifestaciones clínicas propias que a continuación se detallan, debemos sospechar de una EA.

En las EA se producen lesiones cutáneas idénticas y muy características, que nos van a permitir sospecharlas y en el caso de las úlceras, realizar el diagnóstico diferencial.

1. Debidas a lesiones vasculares:

- Livedo reticularis
- Vasculitis leucocitoclásticas
- Síndrome de Raynaud
- Eritromelalgia

2. Debidas a lesiones cutáneas:

- Calcinosis
- Pyoderma gangrenoso
- Síndrome de CREST



Foto 7. Livedo reticulares en paciente con lupus.

1.1 Livedo reticularis:

Es un síndrome que se caracteriza clínicamente por la presencia de un retículo de color rojo violáceo en la piel, siguiendo un patrón vascular y dejando áreas pálidas en su centro⁶. Afecta preferentemente a extremidades, aunque también puede ser generalizado (ver foto 7).

Es secundaria a una alteración de las arterias/arteriolas, con disminución del flujo sanguíneo. Las causas pueden ser múltiples como podemos comprobar en la **Tabla 3**.

Espasmo arteriolar	Respuesta al frío Fármacos (ergotamina, cocaína)
Inflamación vascular (vasculitis)	Poliarteritis nudosa sistémica Poliarteritis nudosa cutánea Enfermedad de Wegener Vasculitis por fármacos Vasculitis asociada a LES o AR
Obstrucción vascular sin inflamación Trombosis	Síndrome antifosfolípido LES, AR Necrosis por cumarinas Disproteinemias (crioglobulinemia tipo I)
Embolización	Mixoma auricular Colesterol
Alteración de la pared vascular	Calcifilaxis Hiperoxaluria

Tabla 3. Causas de la Livedo Reticularis.
Adaptado de: Herrero C., Guilbert A., Mascaró-Galy J.M.



Foto 8. Lesiones de livedo en paciente con vasculitis.



Foto 9. Púrpura palpable.

Puede ser:

- Benigna o fisiológica: Se observa en muchos niños recién nacidos, también puede aparecer ante el frío, entonces será reversible tras el aumento de la temperatura.
- Secundaria a patología vascular inflamatoria: Ocurre cuando no revierte el cuadro, como en la vasculitis (**ver foto 8**).
- Secundaria a patología vascular oclusiva: Por procesos de hipercoagulabilidad, como el síndrome antifosfolípido (SA); pudiéndose observar en otras entidades como el embolismo por colesterol².
- Ante un cuadro de livedo reticularis con púrpura y necrosis se debe realizar biopsia-punch para conocer el origen inflamatorio u obstructivo de la lesión⁶.
- La presencia de livedo y nódulos cutáneos inflamatorios suponen afectación de vasos mayores a una arteriola⁷.
- La livedo es muy frecuente (58-78%) en la panarteritis nodosa, que es una vasculitis necrosante de las arteriolas hipodérmicas⁸. También es frecuente en el lupus eritematoso, así como en la dermatomiositis y en la artritis reumatoide⁸.

1.2 Vasculitis:

Las vasculitis cutáneas son un grupo muy variado y complejo de procesos que tienen en común la inflamación y la necrosis de los vasos sanguíneos de la piel.

La etiología es desconocida. Se conocen los mecanismos y factores implicados en el desencadenamiento

de la enfermedad, estos son ambientales (agentes infecciosos, fármacos), genéticos e inmunológicos (autoanticuerpos, citoquinas). Pueden ser primarias o asociadas a infecciones, enfermedades sistémicas y más raramente a neoplasia.

Las manifestaciones clínicas van a depender del mayor o menor calibre de los vasos afectados (pequeños, medianos y grandes) y en la piel se expresan en forma de livedo reticularis, nódulos subcutáneos inflamatorios, púrpura palpable, necrosis y ulceraciones secundarias (**ver foto 9**). La localización más frecuente de las vasculitis es en las extremidades inferiores.

La afectación más frecuente se da en vasos de pequeño calibre que da lugar a una vasculitis leucocitoclástica. La biopsia cutánea permite determinar el tipo de vasos afectados y el tipo de infiltrado inflamatorio⁶.

La vasculitis es la lesión cutánea inespecífica más frecuente del lupus eritematoso sistémico, observándose entre un 20 y 40% de los casos⁹.

Para diagnosticar con seguridad que un paciente tiene vasculitis es imprescindible que se cumplan dos condiciones³.

- Un cuadro clínico compatible
- Alteraciones microscópicas positivas (se identifican a través de biopsia).

Tipos de vasculitis según el tamaño del vaso afectado:

• Vasculitis de pequeños vasos.

La inflamación se localiza en los capilares, y sobre todo las vénulas. La incidencia es de 15-30 casos por millón de habitantes⁷.



Foto 10. Vasculitis en paciente con linfoma.

Hay vasculitis de curso benigno y autolimitado asociado a fenómenos de hipersensibilidad frente a antígenos ambientales o infecciosos no identificados⁷. La lesión cutánea más frecuente que nos hace confirmar el diagnóstico es la púrpura palpable (ver foto 10).

Las úlceras suelen ser pequeñas, en sacabocados, de localización distal, de aspecto isquémico y muy dolorosas. Se debe confirmar el diagnóstico mediante biopsia de las lesiones más recientes y precisan de un buen seguimiento para determinar la etiología de la vasculitis, estableciendo el tratamiento adecuado en función de esa información (antes de administrar corticoides o inmunosupresores se descartará una causa infecciosa).

Las vasculitis de vasos pequeños se clasifican en:

- **Vasculitis cutánea leucocitoclástica:** se relaciona fundamentalmente con infecciones y con diferentes fármacos.
- **Crioglobulinemia:** Esta vasculitis se caracteriza por la presencia de crioglobulinas, anticuerpos (inmunoglobulinas) que precipitan con el frío¹⁰.

Estas proteínas pueden estar presentes en infecciones, estableciéndose perfectamente la relación con la infección por el virus de la hepatitis C; también en la neumonía por micoplasma, enfermedades autoinmunes como el lupus sistémico, la artritis reumatoidea y en procesos linfoproliferativos (Ver fotos 11 y 12).



Fotos 11 y 12. Vasculitis crioglobulinémica en paciente con linfoma.

Mientras que el 50% de los pacientes con VHC presenta crioglobulinemia, sólo el 5% desarrolla vasculitis¹¹.

Las lesiones cutáneas pueden ser la primera manifestación de la enfermedad y se observan en forma de acrocianosis, necrosis distales de extremidades inferiores y síndrome de Raynaud⁶.



Foto 13. Púrpura.



Foto 14. Úlcera en la PAN.

La púrpura palpable, además de los miembros inferiores se puede localizar en manos, nariz y oreja. Un paciente que presente sabañones en nariz, o en oreja, nos debe de hacer sospechar de una crioglobulinemia (Ver foto 13).

- **Vasculitis de medianos vasos. Panarteritis nodosa (PAN)**

Es poco frecuente, afecta a adultos de 40-60 años, con una mayor incidencia en hombres^{3,7}.

La forma de presentación más clásica es la livedo reticular, con úlceras en piernas (son úlceras más profundas) (ver foto 14), con nódulos subcutáneos dolorosos e infartos en pulpejos⁷. En las pruebas de laboratorio se observa leucocitosis, velocidad de sedimentación aumentada, hematuria y trombocitosis; no hay anticuerpos específicos que sirvan de marcadores de la enfermedad³.



Foto 15. Episodio de vasoespasmo en FR.



Foto 16. Úlceras digitales en pacientes con esclerodermia.

1.3 Fenómeno de Raynaud (FR):

Es un trastorno isquémico frecuente, caracterizado por episodios recurrentes de vasoespasmo en los dedos de las manos y los pies, manifestado por palidez, cianosis y rubor de la piel, en respuesta a estímulos como el frío o el estrés emocional. Los cambios vasculares consisten en tres fases:

- **1ª Fase:** un componente espástico inicial, doloroso, caracterizado por un blanqueamiento asimétrico de los dedos (ver foto 15).
- **2ª Fase:** le sigue la aparición de una coloración cianótica.
- **3ª Fase:** un eritema tardío que refleja la reperusión de los dedos.

Se puede complicar con ulceración digital y necrosis en aproximadamente el 50% de los pacientes, este trastorno ocasiona intenso dolor e impotencia funcional (ver foto 16).

El FR se denomina primario si no se identifica ninguna causa subyacente y secundario cuando se asocia a otra enfermedad.

Su prevalencia oscila entre el 3 y el 5% de la población, de predominio en mujeres y alrededor del 10% de los casos son secundarios a enfermedades sistémicas autoinmunitarias. La esclerodermia representa la causa más frecuente de FR secundario^{12,13}.

La edad media de inicio de un FR primario se sitúa en torno a los 14 años y pensaremos en la posibilidad de un FR secundario ante un inicio posterior a los 30 años¹³.



Foto 17. Eritromelalgia.

1.4 Eritromelalgia:

Es un síndrome de evolución crónica. Se produce una dilatación de los capilares, con desórdenes microvasculares que presentan alteraciones locales o reflejos de la termorregulación¹⁴. Consiste en el desarrollo de brotes intermitentes bilaterales y simétricos, de eritema, aumento de la temperatura (hipertermia) (ver foto 17), sensación de quemazón y dolor intenso (dolor tipo urente) afectando principalmente a miembros inferiores, aunque también a manos y nariz¹⁵. Suele ser secundario a procesos mieloproliferativos, como trombocitemia o policitemia vera, pero en ocasiones se observa en pacientes con LES, AR, SAS, Sjogren, o debido a ciertas intoxicaciones (mercurio, arsénico).

2.1 Calcinosis

La calcinosis es una manifestación muy común en la esclerosis sistémica y en el síndrome de CREST. Se caracteriza por un depósito en los tejidos blandos de cristales de hidroxapatita o de fosfato cálcico amorfo, que puede afectar sólo a la piel (calcinosis cutis) o de forma más generalizada (calcinosis universal). Las sales de calcio y fósforo precipitan formando un material amorfo (ver foto 18).



Foto 18. Formación quística con extrusión de material yesoso.

Los depósitos cálcicos aparecen como nódulos o placas de tamaño variable en la piel, tejido celular subcutáneo, músculos y tendones, afectando con mayor frecuencia a zonas distales de las extremidades superiores.

La clínica se caracteriza por dolor, impotencia funcional o síntomas por compresión. Se obtienen estructuras cálcicas en forma de pequeñas bolas que se deshacen con las pinzas^{16,17}.

2.2 Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso (PG) es una enfermedad inflamatoria necrotizante y poco común de la piel, que se encuentra dentro del grupo de las dermatosis neutrofilicas, por el intenso infiltrado dérmico y/o epidérmico, compuesto predominantemente por neutrófilos^{18,19}. Se asocia hasta en 50% de las ocasiones con una enfermedad sistémica, como: enfermedad inflamatoria intestinal (EII), artritis reumatoide (AR) (ver foto 19) o trastornos linfoproliferativos, teniendo un fondo evidentemente autoinmune.



Foto 19. Pioderma gangrenoso en paciente con artritis reumatoide.

También lo puede desencadenar infecciones, fármacos, drogas (se presenta en pacientes consumidores habituales de cocaína) (Ver foto 20)¹⁹.

Con frecuencia afecta a los miembros inferiores, sin embargo, se puede presentar en cualquier otra localización. La clínica comienza por un nódulo eritematovioláceo, que origina una o varias ulceraciones que confluyen. Tiene un orden de progresión muy regular limitado por un halo congestivo. Es poco doloroso o indoloro.

El diagnóstico de PG continúa siendo clínico, basado en sus características morfológicas, una vez descartadas otras entidades como vasculitis, enfermedades vasculares, mordedura de insectos e infecciones, principalmente.



Foto 20. Pioderma gangrenoso en adicto a cocaína.

2.3 Síndrome de crest

El síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) es considerado una variante de la esclerodermia sistémica (ver fotos 21, 22 y 23). Es una enfermedad de etiología desconocida, con fisiopatología autoinmune y con evolución crónica. Es una enfermedad rara, más frecuente en mujeres que en hombres (4:1), con aparición en edades comprendidas entre los 35 a 50 años, sin antecedentes familiares, ni predisposición racial^{7,20}. Es típico que el síndrome de Raynaud anteceda en años a la presentación del resto de los síntomas de esta enfermedad.

Recomendaciones ante úlceras tórpidas o de difícil cicatrización

Las úlceras de larga evolución, que no responden al tratamiento previsiblemente adecuado requieren:

- Realizar una historia clínica aun más detallada, que ponga de manifiesto síntomas o signos compatibles con patologías específicas, (interrogar al paciente por la presencia de síntomas asociados a una conectivopatía como la presencia de artritis, mialgias o erupción cutánea).
- Descartar el origen arterial o venoso.
- Reevaluación física.



Fotos 21, 22 y 23. Síndrome de Crest (esclerodactilia, calcinosis, FR) en paciente con déficit de prolidasa.

- Examen cuidadoso de la úlcera: descartando la etiología tumoral (lecho ulceral exófitico, bordes hipergranulados perlados, translúcidos).
- Clínica evocadora de patologías cutáneas específicas; Ante lesiones de lívado reticularis con púrpura y necrosis, ante sospecha de vasculitis y pioderma gangrenoso, realizar un estudio dermatopatológico. La biopsia cutánea permite determinar el tipo de vasos afectados y el tipo de infiltrado inflamatorio⁶.

- Realizar si la clínica lo sugiere, pruebas específicas:
 - Laboratorio:
 - Hemograma y bioquímica completa que incluya hormonas tiroideas, espectro electroforético, crioglobulinas, VSG y proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR), estudio del complemento (C3 y C4) y ANA).
 - Estudio de coagulación: Búsqueda de estados hipercoagulables.
 - Ante la sospecha clínica de vasculitis sistémica se debe solicitar, la determinación de los ANCA, determinación de crioglobulinas y marcadores de VHB y VHC⁶.
 - Cultivos bacterianos, micológicos.
 - Estudio radiológico de tórax.
 - Solicitar la valoración por otras especialidades si se estima oportuno (Reumatología, Hematología, Dermatología, Medicina Interna).

Conclusión

Aunque ante el diagnóstico de una úlcera en los miembros inferiores, la etiología vascular suele ser la causa más frecuente, pero no debemos olvidar aquellas otras causas minoritarias, entre las que se encuentran las enfermedades autoinmunes.

Conocer las claves para detectarlas a tiempo, formando parte de un equipo multidisciplinar (dermatólogo, cirujano vascular, cirujano plástico, endocrinólogo, reumatólogo, hematólogo, etc.), con el objetivo de aplicar el tratamiento correcto a la úlcera, mejorando la calidad de vida del paciente y disminuyendo los costos de la atención sanitaria.

Bibliografía

1. Ramos S, Méndez E, Labat A, et al. Úlceras de pierna: causas infrecuentes. Rev Med Uruguay 2001; 17: 33-41
2. Alegre de Miguel V. Dermatología. [Fecha de acceso 3 Marzo 2011]. Disponible en <http://www.uv.es/derma>
3. Sanchez Roman J, Castillo Palma MJ, García Hernandez MJ. Enfermedades autoinmunes sistémicas (Manual de información para pacientes y familiares). [Fecha de acceso 4 de Julio 2012], Disponible en: <http://alusevilla.org/wp-content/uploads/2011/04/Manual.pdf>
4. Ramos Casals M. El Virus de la hepatitis C como agente causal de enfermedades autoinmune. Med. Integral.salud. 2002; 39 (7): 295-296. ISSN 0210-9433.
5. Castro Zorrilla LP. Enfermedades autoinmunes. Formas clínicas, diagnóstico y tratamiento. [Fecha de acceso el 29 de febrero de 2011], Disponible en: <http://www.smiba.org.ar/cursos%202012/Enfermedades%20Autoinmunes.pdf>
6. Herrero C, Guilabert A, Mascaró-Galy JM. Livedo reticularis de las piernas: metodología de diagnóstico y tratamiento. Actas Dermosifilogr. 2008; 99:598-607.
7. Camacho Martínez F; Carlos Moreno J; Conejo-Mir J. Manual de Dermatología. 1ª ed. Madrid: Aula Médica; 2010. ISBN: 9788478855124.
8. Pérez Hortet C, Gargallo Quintero AB. Lesiones livedoides en pies. Rev Piel. 2004; 19:265-7.
9. Alegre de Miguel V. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades del tejido conectivo [sede Web]. Acceso el 3 de marzo 2011. Disponible en: <http://www.uv.es/derma/CLindex/CLLE/CLlupus.html>
10. Arango Andrea, Velásquez Franco Carlos Jaime. Crioglobulinemias. Rev.Colomb.Reumatol. [serial on the Internet]. 2012 Jan [citado 2012 Sep 29]; 19(1): 40-51. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232012000100005&lng=en.
11. Masumi Grau T. Crioglobulinemias. Rev. Reumatología 2007; 23(3):89-97
12. Fonollosa-Pla V, Pilar Simeón-Aznar C, Vilardell-Tarrés M. Tratamiento del fenómeno de Raynaud. Rev Clin Esp. 2009; 209:21-4.
13. López-Sánchez MC, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda Filloy JA, González-Gay MA. Qué hacer ante un paciente con fenómeno de Raynaud. Rev. Jano. 2009; 1.730: 21-4.
14. Leroux MB, Lashak C, Berbotto G et al. Acrosindromes primarios. Arch. Argent. Dermatol. 2011; 61:109-114,
15. López García L, Asz Sigall D, Vázquez Velo JA et al. Eritromelalgia. Informe de un caso clínico. Medicina Interna de México. 2007; 23(3): 251-55.
16. Pérez- Elizondo A D, López-Lara ND. Haga su diagnóstico. Rev. argent. dermatol. [revista en la Internet]. 2012 Jun [citado 2012 Sep 30]; 93(2): 33-37. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2012000200004&lng=es.
17. Labra González R, Muñiz Nicolás G, Pacheco Jiménez M. Mujer de 47 años con úlceras recidivantes y placas induradas en miembros inferiores. Rev Clin Esp. 2009; 209(1):51-3.
18. Cadavid M, Palacios CP, Molina AL, Gómez LM, Restrepo R. Pioderma gangrenoso: reporte de caso. Medicina UPB. 2012; 31(1):59-62.
19. Lois M, Pizzariello G, Olivares L y Maronna E. Estudio retrospectivo de pacientes con pioderma gangrenoso en un período de 20 años y revisión de la literatura. <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/879/482>
20. Acosta Piedra Yanet, Piedra Herrera Blanca, Suárez Díaz Teresa, Bandera Rodríguez Omara, Arocha Molina Yuniel. Síndrome de CREST. Presentación de un caso. Rev. Med. Electrón. [revista en la Internet]. 2010 Nov [citado 2012 Sep 29]; 32(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242010000600011&lng=es.