

# Fenómeno de Raynaud

Dr. Jorge Facal, Dr. Gabriel Maciel, Dra. Sandra Consani,  
Dr. Alejandro Fernández, Dra. Rosario Taroco.

- El fenómeno fue descrito por primera vez en 1862 por Maurice Raynaud como episodios transitorios de isquemia digital originados por una respuesta exagerada del sistema nervioso central ante la presencia de estímulos fríos.
- En la actualidad, se reconoce como un fenómeno más complejo, de interés para el médico clínico ya que puede ser la primera manifestación de enfermedades sistémicas, además de afectar la calidad de vida de quien lo padece.

## El fenómeno de Raynaud

Se define por la presencia de episodios de vasoespasmo desencadenados por frío o estrés, a nivel de pequeñas arterias y arteriolas de las partes acras del organismo tales como dedos de manos y pies. Puede afectar también labios, orejas, nariz y lengua.<sup>1,2</sup>

Su prevalencia es entre 3 y 5% de la población general y pueden existir variaciones según el clima. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres (M:H:5:1).<sup>1,3</sup>

## Clínica

Se caracteriza por presentar tres fases sucesivas, aunque no siempre están todas presentes.

Una primera fase de **palidez** secundaria a la isquemia por vasoconstricción, una segunda fase de **cianosis** por estasis sanguínea con aumento de la hemoglobina desoxigenada y una última fase, de **rubor** por reperCUSión.

Estos cambios de la coloración no sobrepasan en general las articulaciones metacarpofalángicas y raramente existe afectación del pulgar (*Foto 1*).

La fase más típica y que no debe faltar para el diagnóstico es la primera, mientras que la segunda y tercera son prescindibles para el mismo.<sup>2,4</sup>

Se ha de distinguir de otros acrosíndromes vasculares tales como:

- acrocianosis: caracterizada por la cianosis persistente en zonas acras, con mayor afectación de manos que de pies, sin dolor, que puede agravarse con el frío. Es más frecuente en manos que en pies y algo más frecuente en mujeres.
- eritromelalgia: definida como episodios paroxísticos de eritema, dolor urente, que predomina a nivel de miembros inferiores y también es algo más frecuente en mujeres.<sup>1,2,4</sup>

## Clasificación: ¿primario o secundario?

El fenómeno se define como primario (Enfermedad de Raynaud: 70% de los casos), cuando no existe una enfermedad de base que lo explique, se trata de un trastorno puramente funcional, sin daño endotelial. Existe un aumento de la actividad de los receptores alfa 2 adrenérgicos a nivel del músculo liso de los vasos periféricos, que determina una respuesta vasoconstrictora excesiva a dicho nivel.<sup>3,5</sup>

Clínicamente se caracteriza por la aparición antes de los 30 años (aunque en el 27% de los casos puede comenzar luego de los 40 años), afectación simétrica, ausencia de edema, ulceración, necrosis, examen capilaroscópico normal, anticuerpos antinucleares (ANA) con títulos menores a 1/160 y VES normal (criterios de LeRoy y Medsger).

Puede existir asociación familiar y acompañarse de migraña y de angina de Prinzmetal (AP).<sup>1</sup>

El **fenómeno de Raynaud (FR) secundario** (30% de los casos) abarca un espectro de diferentes entidades, tales como enfermedades **autoinmunes**, enfermedad **arterial** periférica y fenómenos **paraneoplásicos**. (*Tablas 1-2*)<sup>3,5,8</sup>

En estos casos, existe una **disfunción endotelial** desencadenada por mecanismos inmunomediados y/o por episodios de isquemia-reperCUSión, con una sobreexpresión de moléculas de adhesión (E-selectina, P-selectina, VCAM-1, ICAM-1) con descenso de vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico) y aumento de vasoconstrictores (endotelina) a lo que se asocian cambios estructurales a nivel microvascular con fibrosis intimal y angiogénesis anormal.

Desde el punto de vista clínico, los elementos que orientan a una causa secundaria son: edad de inicio luego de los 30 años, afectación asimétrica, ataques severos (presencia de úlceras, necrosis), manifestaciones sistémicas (esclerodactilia, disfa-



Fenómeno de Raynaud en paciente con esclerosis sistémica difusa.

Foto 1

gia, disnea, artritis, etc.), capilaroscopia anormal, títulos de ANA mayores a 1/160.<sup>1</sup>

El riesgo de que un FR sea secundario (en general, a collagenopatías) es entre 5 y 12.6%, y el resto de las manifestaciones sistémicas aparecen en general en promedio en los 2 años siguientes al diagnós-

tico del FR. El mejor predictor de transición es la capilaroscopia (valor predictivo positivo de 47%) y en segundo lugar, la presencia de ANA (valor predictivo positivo 30%).<sup>3,6,7</sup>

Se destaca el valor diagnóstico de la capilaroscopia. Si bien no existen patrones patognómicos, su resultado ayuda a distinguir entre FR primario y secundario y dentro de los últimos, orienta a determinadas entidades. Un determinado patrón capilaroscópico puede preceder en años al resto de las manifestaciones clínicas de una enfermedad autoinmune sistémica.

### Diagnóstico

El diagnóstico de FR es clínico. En caso de que no exista evidencia clínica de una enfermedad subyacente, la capilaroscopia y titulación de ANA orientan a causas secundarias, lo que remarca lo fundamental del seguimiento evolutivo de estos pacientes. (Ver tabla 2)

### Tratamiento Farmacológico

El tratamiento consiste en medidas no farmacológicas, farmacológicas y de existir una enfermedad de base el tratamiento correspondiente a cada caso.

Las medidas no farmacológicas pueden ser suficientes en casos leves. Consisten en evitar la exposición al frío, estrés, tabaquismo, fármacos vasoconstrictores, triptanos, cocaína, etc.

Dentro de los fármacos utilizados, se distinguen distintos grupos: calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA), inhibidores del receptor de angiotensina II (ARAI), bloqueantes alfa-1 adrenérgicos, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la fosfodiesterasas, análogos de las prostaglandinas, inhibidores de la endotelina, tratamientos tópicos, tratamientos quirúrgicos y terapias experimentales.

### Calcioantagonistas

Son de primera línea en el tratamiento farmacológico del FR. El grupo de las dihidropiridinas (mifedipina, amlodipina, felodipina) es el que ha demostrado mayores beneficios, por una acción más selectiva sobre la circulación periférica. Son vasodilatadores y también inhiben la activación plaquetaria.

**Nifedipina:** es el más estudiado dentro de este grupo; según algunos estudios reduce un 66% la frecuencia y severidad de los ataques.<sup>1,3</sup> La dosis indicada para las formulaciones de acción retardada es de: 30 a 60 mg vía oral día. Efectos secundarios: edema de miembros inferiores, cefaleas, constipación, hipotensión, etc.

**Amlodipina:** reduce un 50% la frecuencia y severidad de los ataques. La dosis diaria es 5 a 20 mg.

Causas de FR secundario <sup>3,5,8</sup>	
Enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)	Esclerosis sistémica (ES) (>90%) Enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) (85%) Lupus eritematoso sistémico (10-45%) Tromboangiitis obliterante (43%) Síndrome de Sjögren (30%) Artritis reumatoidea (20%) Dermato/Polimiositis (20%)
Neoplasias	Feocromocitoma Síndrome carcinoide
Fármacos	Ergotámicos Betabloqueantes Bromocriptina Interferón alfa Vincristina Vinblastina Bleomicina Cisplatino
Enfermedades profesionales	Martillo neumático Instrumentos vibratorios Exposición al cloruro de vinilo
Hemopatías	Policitemia vera Crioaglutininas Crioglobulinas Paraproteinemias
Síndromes compresivos	Costilla cervical Síndrome del escaleno Síndrome del túnel carpiano
Misceláneas	Hipotiroidismo Silicosis Distrofia simpática refleja

Tabla 1

EN DOLOR MODERADO A SEVERO

# Perifar con Codeína

## POTENCIACIÓN FARMACODINÁMICA

Asocia dos analgésicos con distinto mecanismo de acción



- **Codeína 30 mg**  
ACCIÓN ANALGÉSICA CENTRAL
- **Ibuprofeno 400 mg**  
ACCIÓN ANALGÉSICA PERIFÉRICA

En DOLOR INTENSO y/o CRÓNICO:

INICIO: 2 comp. juntos  
MANTENIMIENTO: 1 comp. c/ 6 horas

Se prescribe con RECETA VERDE

Spefar



# gastrial®

Mosapride

# 10 mg

**Concentración que mejora la acción proquinética**



- Alta eficacia en la remisión de los síntomas en dispepsia funcional.
- Promueve la disminución en la consistencia de las materias fecales en humanos.
- Sin efectos secundarios a nivel cardiovascular.
- Alto perfil de Seguridad.

Gramón Bagó de Uruguay S.A. - Joaquín Suárez 3359 - Tel.: 200 46 11 - Montevideo, Uruguay

Programa de Servicio al Consumidor ☎ 0800-1856 www.gramonbago.com.uy



DIGRAF

Los resultados con diltiazem, verapamil y nicardipina son irregulares.

### IECA

Este grupo de fármacos además de inhibir a la enzima convertidora de angiotensina II, también impiden la degradación de las bradiquininas, las que ven aumentado su efecto estimulante en la generación de óxido nítrico a nivel endotelial, con la consiguiente vasodilatación a nivel microvascular. El más estudiado dentro de este grupo para el tratamiento del FR es el quinapril, a una dosis diaria de 5 a 10 mg.<sup>9</sup>

### ARA II

El empleo de **losartán** en dosis diarias de 50 mg ha demostrado reducir la severidad y frecuencia de los episodios de FR. En algunos estudios ha resultado más eficaz que nifedipina (valorado a través de clínica, doppler y dosificación sanguínea de VCAM-1). Entre los posibles efectos secundarios se encuentran: cefalea, fatiga, diarrea, hipotensión.<sup>1,3,9,10</sup>

### Bloqueantes Alfa 1 Adrenérgicos

El más estudiado ha sido la **prazosina**, que es un bloqueante alfa-1 adrenérgico; dosis diaria de entre 1 y 2 mg. Los efectos secundarios más relevantes son: hipotensión ortostática y taquicardia.<sup>9</sup>

### ISRS

La **fluoxetina** dosis de 20 a 40 mg día también ha demostrado beneficios.<sup>1,9</sup>

### Inhibidores de la fosfodiesterasas

Las fosfodiesterasas degradan al GMPc, que media los efectos del óxido nítrico (potente vasodilatador, inhibidor de la activación plaquetaria e inhibidor de la proliferación del músculo liso vascular). La inhibición de esta enzima acentúa la acción de dicho mediador.

Estos fármacos además son útiles en el tratamiento de la hipertensión pulmonar que se puede asociar al FR en el contexto de algunas enfermedades autoinmunes sistémicas (fundamentalmente, esclerosis sistémica).

El agente más reconocido de este grupo es el **sildenafil** con una dosis diaria de 50 mg, que puede aumentarse en casos severos. Se dispone en la actualidad de otros fármacos dentro de este grupo como tadalafil con mayor vida media respecto al sildenafil (17,5 vs 3,8 horas). La indicación sería en casos de FR severo sin respuesta al sildenafil.<sup>9,11</sup>

La **pentoxifilina** y el **cilostazol** se emplearían en formas leves (si bien los resultados son discordantes). No han demostrado beneficios en formas severas.<sup>9</sup>

### Valoración de paciente con FR

<b>Ficha patronímica</b>	Edad de inicio de los síntomas Sexo Profesión (exposición al frío, vibraciones) Fármacos (vasoconstrictores, citostáticos) Antecedentes familiares de FR, migraña, AP, EAS.
<b>Enfermedad actual</b>	Afectación simétrica o asimétrica Severidad y frecuencia de los ataques Síntomas que orienten a enfermedad sistémica (balance lesional): -lesiones cutáneo-mucosas -artralgias -disfagia -disnea, tos seca -síndrome seco -historia gineco-obstétrica -síntomas nefro-uritarios
<b>Examen físico</b>	Pulsos Presencia de úlceras, necrosis digital, Dedos en "salchicha" Esclerodactilia Telangiectasias Microstomía Calcinosis Eritema malar Livedo reticularis Artritis Deformaciones articulares Nódulos subcutáneos, etc.
<b>Capilaroscopia</b>	Normal: <i>controles cada 6 a 12 meses.</i> Alterada: valor predictivo + de 47%
<b>Titulación de ANA</b>	<1/160: orienta a FR primario. >1/160: completar valoración serológica (según orientación clínica): - anticuerpos anti SCL70, - anti centrómero, anti U1-RNP, - anti ADNdc, anticuerpos antifosfolípidos, anti Ro, anti La, - anti Jo1, factor reumatoideo, crioglobulinas.
<b>Radiografía de manos</b>	Acroosteólisis

Tabla 2

### Análogos de las prostaglandinas

Tienen un efecto vasodilatador, inhiben la agregación plaquetaria, la quimiotaxis de leucocitos y su adhesión al endotelio.

**Iloprost** (análogo de la prostaciclina PGI2) ha demostrado reducir la frecuencia y severidad de los ataques, así como un aumento en la cicatrización de las úlceras digitales.

La dosis es 0,5 a 2,0 mg/kg de peso/minuto en infusión intravenosa de 6 a 24 horas por 2 a 5 días. Se repite en los meses de invierno cada 4 a 6 semanas.

Sus efectos secundarios son: cefaleas, náuseas, hipotensión, dolor torácico (en pacientes con coronariopatía), arritmias, rubor facial, fiebre, etc.<sup>1,3,9</sup>

### Patrones capilaroscópicos orientadores a Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

ES difusa (patrón activo)	Áreas avasculares Hemorragias Asas dilatadas
ES limitada (patrón lento)	Megacapilares Asas tortuosas
EMTC	Asas dilatadas Pueden existir áreas avasculares
LES	Capilares en tirabuzón Longitud >750 micras en >1/3 de los capilares

Tabla 3

Existen otros análogos de las prostaciclina en estudio: *epoprostenol*, *treprostinil*, *beraprost*, *alprostadil*.

Son de elección en pacientes que asocian hipertensión arterial pulmonar. Su elevado costo limita el uso en nuestro medio.

#### Inhibidores de la endotelina

La endotelina es un potente vasoconstrictor, inductor de fibrosis e inflamación. El *bosentan* es un inhibidor no selectivo de sus receptores, también aprobado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en dosis de 62.5 a 250 mg/día por vía oral.

Sus efectos secundarios son: cefaleas, aumento de enzimas hepáticas.

Actualmente están en desarrollo nuevos fármacos dentro de este grupo con acción selectiva sobre los receptores tipo A con un mayor beneficio terapéutico: *sitaxsentan* y *ambrisentan*.<sup>19</sup>

### Otros Tratamientos del FR

#### Tratamientos tópicos

La *nitroglicerina* tópica contribuye a disminuir la severidad de las crisis, pero puede determinar efectos indeseables como cefalea.<sup>9</sup>

#### Tratamientos quirúrgicos

En casos de necrosis digital se ha de proceder a la debridación y de existir compromiso óseo a la amputación digital.

No se recomienda la simpatectomía proximal; mientras que en casos severos sin respuestas a otros tratamientos tendría indicación la simpatectomía digital selectiva.<sup>13,9</sup>

#### Agentes antiplaquetarios y heparinas

Si bien no hay resultados contundentes se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas.

En cuanto al empleo de heparina se recomienda su uso en caso de crisis isquémica persistente o ante la evidencia que sugiera oclusión arterial

por 48 a 72 horas (asociada a calcioantagonistas e iloprost).<sup>1</sup>

#### Estatinas

Las estatinas pueden ser útiles en el tratamiento del FR asociado a úlceras digitales en la esclerosis sistémica. Las estatinas tienen varios efectos que preservan la estructura y función vascular y retardan la injuria vascular. Los trabajos utilizan una dosis de atorvastatina de 40 mg diarios.<sup>12,13</sup>

#### Terapias experimentales

Se han utilizado bloqueadores selectivos de los receptores alfa-2 adrenérgicos, inhibidores de la Rho-quinasa.

También se ha descrito la infusión intravenosa de CGRP (péptido relacionado al gen de la calcitonina) que es un neuropéptido vasodilatador, al que recientemente se le ha atribuido un papel relevante en casos de FR secundario.

### Bibliografía

- Wigler F. Raynaud's phenomenon. NEJM. 2002;347(13):1001-1008.
- Alayón C, DeAnda G, Magga D, Gargiulo E, Amor F, Méndez E. La capilaroscopia en los acrosíndromes vasculares. Arch Med Int. 2003; XXV, 2-3:59-63.
- Joven B, Carreira P. Síndrome de Raynaud: etiología y manejo. Reumatol Clin. 2008;4(2):49-66.
- García de la Peña Lefebvre P, Zea Mendoza A.C. Protocolo de estudio de paciente con fenómeno de Raynaud. Medicine 2000; 8(30):1579-1582.
- Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter HP, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of associated disease. Arthritis & Rheumatism 2006; 54(6):1974-1981.
- Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon. Arch Intern Med. 1998; 158:595-600.
- Gerbracht D, Steen D, Ziegler G, Medsger T, Rodan G. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. Arthritis and Rheumatism 1985; 28(1):87-92.
- Olín J. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). NEJM 2000. 343(12):864-869.
- Nikolova S, Muller-Ladno U. New lines in therapy of Raynaud's phenomenon. Rheumatol Int. 2008; 29(4):355-363.
- Dziadzio M, Denton C, Smith R, Howell K, Blaauw A, Bowers E, Black C. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. Arthritis & Rheumatism 1999; 42(12):2646-2655.
- Caglayan E, Hutgeburth M, Karusch T, Wehrauch J, Hunzelmann N, Krüger T, Erdmann E, Rosenkranz. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. Arch Intern Med 2006; 166:231-233.
- Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmi M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. J Rheumatol 2008; 35:1801-1808.
- Kuwana M., Kaburaki J., Okazaki Y., et al. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2006; 54:1946-1951.