

# BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 14:  
**REUMATOLOGÍA**

Tema 14.5.2.A:  
**FENOMENO DE RAYNAUD**

Dra. Verónica Wolff Cecchi



## FENÓMENO DE RAYNAUD

### Introducción

El fenómeno de Raynaud (FR) fue descrito por primera vez por Maurice Raynaud en 1862. Es consecuencia de una respuesta vasoconstrictora exagerada y reversible en manos y pies frente a la exposición al frío o al *stress*, y se caracteriza por sensación de frialdad y cambios típicos en el color de la piel de los dedos.

Este fenómeno no es infrecuente en la población general. Estudios han estimado una prevalencia de 5-20% en mujeres y 4 a 14% en hombres, dependiendo de la localización geográfica de las poblaciones estudiadas. Es más frecuente en población joven y en familiares de pacientes con FR.

Es muy importante diferenciar si se trata de un FR Primario o Secundario. Si ocurre en forma aislada, sin evidencia de asociación con ninguna enfermedad se considera Primario o idiopático, y representa una respuesta exagerada a un fenómeno fisiológico. Si ocurre en el contexto de otra enfermedad sistémica se considera Secundario. Las causas secundarias más frecuentemente asociadas al FR son las mesenquimopatías, y de ellas, la Esclerosis Sistémica Progresiva (Esclerodermia), Enfermedad mixta del tejido conectivo, Lupus eritematoso sistémico y Dermatomiositis.

La diferenciación entre FR Primario o Secundario tiene importancia clínica en cuanto al pronóstico y el tratamiento.

### Cuadro Clínico

El FR afecta principalmente los dedos de las manos, y en menor medida los ortijos. El relato típico es la sensación de frialdad en los dedos frente a la exposición al frío, con brusco cambio de color claramente demarcado en la piel. Clásicamente se describen tres fases: 1° palidez extrema (ataque “blanco”), 2° cianosis (ataque “azul”) y 3° eritema (fase de “rubor”) con la reexposición al calor, producto de la reperfusión e hiperemia reactiva. El ataque se puede acompañar de dolor, sensación de adormecimiento y clavadas en los dedos. En caso de vasoconstricción extrema, pueden aparecer lesiones isquémicas severas como úlceras necróticas en los pulpejos y hemorragias en astilla en el lecho ungueal (se ve más bien en FR secundario)

Típicamente, el ataque se produce primero en un dedo y luego se puede diseminar al resto de los dedos en forma bilateral, siendo el anular, medio e índice los más afectados.

Finalmente, este fenómeno de vasoconstricción cutánea ocasionalmente se puede producir en otros sitios, como pabellón auricular, nariz, cara, rodillas, etc.

Diagnóstico diferencial. El FR se debe diferenciar de otro tipo de manifestaciones isquémicas de extremidades:

### ***Acrocianosis:***

Condición en que el paciente tiene cianosis continua de manos y pies que se agrava con la exposición al frío.

### ***Eритема Пёрнио ("Sabañones"):***

Se trata de una dermatitis secundaria a la exposición al frío y humedad, caracterizada por lesiones eritematosas, pápulo-nodulares, a veces ampollares, dolorosas y pruriginosas, asociadas a edema de la zona afectada. Se ubican en zonas acrales (pabellones auriculares, mejillas, cartílago nasal, dedos, ortijos, pantorrillas y dorso del pie). Es mas frecuente en mujeres jóvenes.

## **Etiopatogenia del FR**

La disminución del flujo sanguíneo a la piel es una de las respuestas fisiológicas a las bajas temperaturas. Ello reduce la pérdida de calor corporal. El FR representa una exageración de este fenómeno, y se debe a un defecto local en la regulación de la respuesta frente al frío, con vasoconstricción anormal de las arterias digitales, arteriolas precapilares y shunts arteriovenosos cutáneos.

La regulación del tono vascular es producto de una compleja red de interacciones entre el endotelio vascular, el músculo liso de los vasos sanguíneos y los terminales nerviosos locales. Estas interacciones están influenciadas por una variedad de factores externos, como el nivel de actividad física, la temperatura ambiental, el estado emocional del paciente, injuria traumática o inflamatoria sobre los vasos, etc.

El endotelio regula el tono vascular a través de la producción de sustancias vasodilatadoras como Óxido Nítrico (NO) y prostaglandinas vasodilatadoras como Prostaciclina. También libera sustancias vasoconstrictoras como Endotelina -1.

Los terminales nerviosos locales también liberan factores que regulan el tono vascular. El sistema nervioso simpático es el principal mediador de la vasoconstricción cutánea a través de la liberación de norepinefrina, pero también existe secreción local de otros mediadores vasodilatadores como sustancia P, VIP, péptido relacionado a la calcitonina (CRP), etc.; y vasoconstrictores como somatostatina y neuropéptido Y.

Finalmente, la reactividad vascular también es regulada por factores intravasculares, como el "*shear stress*", sustancias vasoactivas liberadas durante la activación plaquetaria (tromboxano, serotonina), cambios en la viscosidad sanguínea, etc.

En el caso del FR Primario, la evidencia actual sugiere que el fenómeno patológico principal está relacionado con una respuesta anormal en el receptor adrenérgico alfa-2C. Dentro de los adrenoreceptores, este es el mediador de la respuesta vasoconstrictora frente a las bajas temperaturas.

Otra alteración observada en pacientes con FR Primario es la desregulación neuroendotelial. Se ha descrito un déficit de neuropéptidos vasodilatadores como CRP y aumento de vasoconstrictores como neuropéptido Y.

Finalmente, se han descrito algunas asociaciones genéticas que podrían estar ligadas a la predisposición a la enfermedad. Dentro de ellas encontramos loci genéticos ubicados en cromosoma X y cromosomas 6,7,9 y 17.

En el caso del FR Secundario, la enfermedad de base altera los mecanismos normales de regulación del tono vascular. La perturbación de la homeostasis del endotelio ya sea por una injuria inflamatoria o traumática puede conducir a un desbalance en el perfil de mediadores producidos por la célula endotelial. La vasoconstricción se produciría cuando el desbalance se produce hacia la liberación de mediadores vasoconstrictores. Como ejemplo, el FR asociado al uso de maquinaria vibratoria produce un microtrauma permanente en el endotelio que aumenta la liberación de endotelina-1. En el caso de la Esclerodermia, se producen cambios estructurales y funcionales importantes en el territorio vascular, que incluyen fibrosis de la íntima, defectos intrínsecos del endotelio con pérdida de la integridad endotelial, remodelación vascular alterada y defectos en los mecanismos de reparación vascular. Todas estas alteraciones conducen a una respuesta vascular aberrante frente a diversos estímulos y producen como consecuencia vasoconstricción e isquemia severas.

## Diagnóstico

El diagnóstico es eminentemente clínico, la anamnesis detallada del episodio isquémico es en general suficiente. Existen métodos diagnósticos más complejos que no son utilizados en la práctica clínica.

Es fundamental diferenciar entre FR Primario y Secundario, ya que esto tiene mucha importancia en el manejo general del paciente, y en la severidad y pronóstico del FR.

### 1) Raynaud Primario

El fenómeno ocurre en un paciente que no tiene evidencia clínica ni de laboratorio de asociación con otras enfermedades. Generalmente se trata de pacientes jóvenes, con una historia de larga data en que los síntomas se inician en la adolescencia, no son severos y se presentan en múltiples miembros de la familia. Menos del 30% de los casos de FR Primario se inicia después de los 40 años.

Se han propuesto criterios para el diagnóstico de FR Primario, que son útiles en el momento de evaluar al paciente:

- *Ataques episódicos simétricos*
- *Sin evidencia de enfermedad vascular periférica*
- *Ausencia de lesiones isquémicas severas necróticas*
- *Capilaroscopia del lecho ungueal normal*
- *ANA negativo y VHS normal*

Se ha observado que si un paciente con diagnóstico de FR Primario no presenta evidencia clínica ni de laboratorio de otra enfermedad asociada en los primeros dos años de seguimiento, es poco probable que sus síntomas se deban a una causa secundaria. Solo alrededor de un 10% desarrollará alguna enfermedad asociada como mesenquimopatía, y parece ser que el mejor predictor para ello es una capilaroscopia alterada.

### 2) Raynaud Secundario

Una gran variedad de patologías pueden afectar la regulación de la circulación regional de los dedos. Por ello, existe una gran variedad de condiciones asociadas al FR que es importante descartar.

Como guía general, se debe sospechar un FR Secundario frente a un paciente que inicia sus síntomas en forma tardía (más de 40 años), con ataques severos que llevan a la necrosis tisular, compromiso asimétrico (unilateral), evidencia clínica o de laboratorio de asociación con otras enfermedades (particularmente mesenquimopatías y/o enfermedades vasculares) y capilaroscopia del lecho ungueal alterada.

## Factores asociados a FR Secundario

- *Enfermedades del tejido conectivo:* esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, etc.
- *Enfermedad vascular oclusiva:* arterioesclerosis, tromboangeítis obliterante, etc.
- *Drogas:* derivados del ergot, anfetaminas, cocaína, nicotina, etc.
- *Alteraciones hemorreológicas:* crioglobulinemia, crioaglutininas, policitemia, paraproteinemias, etc.
- *Ocupacionales:* uso de maquinaria vibratoria
- *Trauma vascular*

Así, todo paciente con diagnóstico de FR debe ser evaluado cuidadosamente para descartar causas secundarias. Dentro del estudio podemos destacar:

### 1) Anamnesis y examen físico detallados destinados a descartar:

- Síntomas asociados a mesenquimopatías y enfermedades autoinmunes (fiebre, baja de peso, compromiso del estado general, artralgias o artritis, debilidad muscular, fotosensibilidad, úlceras y/o sequedad de mucosas, rash cutáneo, compromiso cardiopulmonar, etc.).
- Historia familiar de enfermedades autoinmunes.
- Historia de exposición a drogas, particularmente algunos quimioterápicos o vasoconstrictores como antimigrañosos (ergot), descongestionantes, drogas ilícitas como cocaína, etc.
- Factores laborales y/o ocupacionales de riesgo (Ej: uso de maquinaria vibratoria).
- Historia clínica y/o examen físico sugerentes de neoplasia subyacente.

### 2) Capilaroscopia del lecho ungueal.

Este examen lo realiza generalmente el especialista, y consiste en evaluar la anatomía de los capilares periungueales bajo un oftalmoscopio o microscopio de disección. Las asas capilares normales se observan finas y ordenadas, mientras que el hallazgo de capilares distorsionados, engrosados y escasos sugiere la asociación con una mesenquimopatía, particularmente Esclerodermia.

3) *Estudio de laboratorio general y orientado según sospecha clínica en casos de FR Secundario*

- Hemograma con frotis y VHS
- Perfil bioquímico y orina completa
- Serología autoinmune (ANA, ENA, DNA, complemento, etc.)

## Tratamiento

1) No farmacológico

Dentro de las medidas generales del manejo del FR se recomienda evitar ambientes fríos en lo posible, y si es inevitable, el paciente debe asegurarse de abrigar adecuadamente todo el cuerpo, no solo las manos y pies. Debe usar ropa holgada, guantes tipo “mitón” que permitan el contacto directo entre los dedos, calcetines y cubrir la cabeza.

Evitar el uso de fármacos y sustancias vasoconstrictoras como drogas ilícitas, antiplaquetarios, antigripales, píldoras para adelgazar y simpaticomiméticos en general. El paciente no debe fumar.

2) Farmacológico

- Bloqueadores de Canales de Calcio (BCC)

Son el grupo de fármacos vasodilatadores más utilizados en el manejo del FR tanto Primario como Secundario. A pesar que algunos estudios han sugerido que su eficacia es moderada, la observación clínica ha mostrado mejores resultados, tanto en disminuir la frecuencia como la intensidad de los ataques, especialmente en pacientes con FR Primario.

Dentro del grupo de BCC, los dihidropiridínicos como nifedipino, amlodipino, felodipino y nisoldipino son los que han demostrado utilidad. De ellos, se

prefiere utilizar los de liberación prolongada. Entre los no-dihidropiridínicos, el que ha demostrado utilidad es diltiazem, no así verapamilo.

Es importante conocer las reacciones adversas asociadas a los BCC. Entre las más frecuentes encontramos cefalea, mareos, bochornos, edema de extremidades inferiores, taquicardia e hipotensión ortostática.

Si hay fracaso con un BCC en particular, se puede intentar el uso de otro, ya que la respuesta es individual.

## BETABLOQUEADORES MAS USADOS Y DOSIS RECOMENDADAS

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>
<i>Nifedipino</i>	10 – 30 mg c/8 hr
<i>Nifedipino liberación prolongada</i>	30 – 120mg/día
<i>Amlodipino</i>	5 – 20 mg/día
<i>Diltiazem</i>	30 – 120 mg c/8 hr

- Inhibidores de Fosfodiesterasa

Este grupo de fármacos, de los cuáles el más conocido es Sildenafil, son usados actualmente con éxito en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria y asociada a enfermedades del mesénquima. Aunque su utilidad en el FR ha sido observada solo en estudios no controlados, existe interés creciente en su uso en el tratamiento de esta patología.

- Prostaglandinas

PGE1 y PGI2 (prostaciclina) son potentes vasodilatadores, además de tener efecto antiagregante plaquetario y antiproliferativo del músculo liso vascular. El uso de análogos de prostaglandinas está probado en hipertensión pulmonar idiopática y secundaria a enfermedades del mesénquima. Actualmente existen varios estudios que han evaluado con éxito su utilidad en FR severo.

- Antagonistas del receptor de Endotelina

Endotelina -1 es el vasoconstrictor más potente conocido, y ejerce su acción a través de los receptores específicos A y B en el endotelio vascular. Además, endotelina – 1 tiene efecto proliferativo y pro-fibrótico.

Bosentán, un inhibidor no selectivo de endotelina – 1, ha sido también utilizado exitosamente en el tratamiento de hipertensión pulmonar primaria y secundaria a enfermedades del mesénquima. Sin embargo, su utilidad en FR severo no ha sido probada todavía.

- Antiagregantes plaquetarios y anticoagulación

El uso de aspirina se reserva en general para el ataque isquémico agudo, ya que el uso crónico puede predisponer a mayor vasoconstricción debido a su efecto inhibitor en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.

Si la crisis isquémica es muy severa, se puede considerar el uso de anticoagulación con heparina por un corto período (48 – 72 hrs).

- Simpatectomía

La simpatectomía se ha utilizado en el tratamiento del FR severo y refractario. Existe la simpatectomía química, que consiste en la inyección de algún anestésico como lidocaína en forma local o regional. También se puede realizar en forma quirúrgica, ya sea cervical proximal o localizada distal a través de microcirugía.

Los resultados a mediano y largo plazo no han sido todo lo favorables que se esperaba, encontrándose una alta tasa de recurrencia precoz, antes de un año. Además, no está exenta de riesgos, como neuralgia persistente, síndrome de Horner y disminución de la sudoración en el caso de la simpatectomía cervical, por ejemplo.

Este procedimiento debe reservarse para casos extremos, refractarios al tratamiento médico y con amenaza a la vitalidad de los dedos.

### **Caso Clínico**

Mujer de 54 años, casada, 2 hijos, de profesión nutricionista, sin antecedentes mórbidos personales ni familiares.

Consulta por cuadro de 2 meses de evolución que se inició a principios del invierno, caracterizado por dolor intenso tipo “clavadas de agujas” en los dedos de las manos, especialmente en los pulpejos, asociado episodios de palidez extrema seguidos de coloración violácea y finalmente enrojecida, que ocurre en las horas de mayor exposición al frío. Posteriormente se agregan lesiones isquémicas en los pulpejos y hemorragias en astilla en el lecho ungueal.

Dirigidamente la paciente no refiere historia de síntomas constitucionales ni ningún otro síntoma específico que no sea lo que presenta en las manos. Su control ginecológico se encuentra al día, no fuma y no consume ningún fármaco.

El examen físico general es normal y en lo segmentario no se encuentran otros hallazgos que los descritos en los dedos de las manos.



**Foto 1**

Hemorragias en astilla en paciente con Raynaud severo

**Pregunta: Cómo seguiría en el estudio de esta paciente?**

- a) Observar, impresiona F. de Raynaud primario
- b) Hacer hemograma - VHS, perfil bioquímico, orina completa
- c) Hacer serología autoinmune y capilaroscopia
- d) a+ b
- e) b+ c

## Respuesta

En este caso, las características del cuadro que presenta la paciente nos orientan hacia FR Secundario, dada su aparición repentina en la vida adulta de la paciente y con carácter de severidad (lesiones isquémicas en los pulpejos, hemorragias en astilla). Así, lo correcto sería ampliar el estudio con exámenes generales (hemograma-VHS, perfil bioquímico, orina completa) y exámenes específicos para descartar enfermedades autoinmunes (serología y capilaroscopia).

Además, independiente de los resultados de los exámenes complementarios, la paciente debe mantenerse en control y seguimiento con el especialista para detectar precozmente la aparición de otros síntomas que orienten a una enfermedad subyacente que puede no haberse manifestado completamente todavía (Ej: Esclerodermia, Lupus, etc.).

## Referencias

- 1) F.M. Wigley, "Raynaud's Phenomenon" : *N Engl J Med*, Vol 347, N° 13, Sept 26, 2002
- 2) F.M. Wigley, "Raynaud's Phenomenon", *Up To Date* 16.2
- 3) F. Boin, F.M. Wigley " Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon": *Curr Op Rheumatol* 2005, 17: 752-760