

FENÓMENO DE RAYNAUD

RAYNAUD'S PHENOMENON

Augusto Guerrero García¹
ESE Hospital Cari, Colombia

RESUMEN

El fenómeno de raynaud es una enfermedad que se caracteriza por un proceso isquémico transitorio, en respuesta vascular exagerada al frío o al estrés que se manifiesta por cambios de coloración de la piel en diversas localizaciones y puede ser de causa idiopática o secundaria a enfermedades sistémicas como las reumatológicas, vasculares, hematológicas, o a medicamentos entre ellos drogas para quimioterapia. Se presenta el caso de una paciente femenina de 41 años de edad, con antecedentes de artritis reumatoide, lupus discoide, anemia ferropénica, en tratamiento con cloroquina 150 mg día, prednisolona 40 mg día, ácido fólico 1 mg día; quien ingresa por cianosis distal de 3 y 4 falange mano derecha posterior a exposición a frío. A su ingreso presenta signos vitales dentro de parámetros normales con cianosis distal que compromete articulaciones interfalángicas distales de 3 y 4 falange de mano derecha, dolorosas a la palpación, frialdad distal. Paraclínicos evidencian leucocitosis con neutrofilia, anemia microcítica hipocrómica, trombocitos, proteína c reactiva, anticuerpo anticitrulina positivos, complemento, anti DNA, anticuerpos anti cardiolipinas, anticuerpos anti fosfolípidos negativos, radiografía de manos con osteopenia peri articular, Se inicia hidratación, corticoides, ciclo de ciclofosfamida, presentando posterior mejoría clínica y se procedió a dar la alta médica para realizar segundo ciclo al mes. En el presente artículo se reporta el caso y se hace una revisión de la literatura.

Se presenta el caso de una paciente femenina de 41 años de edad, con antecedentes de artritis reumatoide, lupus discoide, anemia ferropénica, en tratamiento con cloroquina 150 mg día, prednisolona 40 mg día, ácido fólico 1 mg día ; quien ingresa por cianosis distal de 3 y 4 falange mano derecha posterior a exposición a frío. Paraclínicos evidencian leucocitosis con neutrofilia, anemia microcítica hipocrómica, trombocitos, proteína c reactiva, anticuerpo anticitrulina positivos, complemento, anti DNA, anticuerpos anti cardiolipinas, anticuerpos anti fosfolípidos negativos, radiografía de manos con osteopenia peri articular, Se inicia hidratación, corticoides, ciclo de ciclofosfamida, presentando posterior mejoría clínica y se procedió a dar la alta médica para realizar segundo ciclo al mes.

Palabras clave: Endotelio vascular, cianosis, vasoconstricción

ABSTRAC

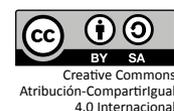
Raynaud's phenomenon is a disease characterized by a transient ischemic process, exaggerated to cold or stress manifested by discoloration of the skin at various locations vascular response and can be idiopathic or cause secondary to systemic diseases such as rheumatic, vascular, hematologic, or medications including chemotherapy drugs. the case of a female patient 41 years old with a history of rheumatoid arthritis, discoid lupus, iron deficiency anemia, treatment with chloroquine 150 mg day comes, prednisolone 40 mg daily, folic acid 1 mg daily; who enters cyanosis distal phalanx 3 and 4 rear right hand exposure to cold. On admission it presents vital signs within normal parameters with distal cyanosis compromising distal interphalangeal joints 3 and 4 phalanx of right hand, painful on palpation, distal coldness. Paraclinical evidence neutrophilic leukocytosis, hypochromic microtic anemia, thrombocytosis, C-reactive protein, positive anticitrulina antibody, complement, anti-DNA, anti cardiolipin antibodies, antiphospholipid negative, radiografia hands with periarticular osteopenia, hydration, corticosteroids, cycle cyclophosphamide starts, presenting subsequent clinical improvement and proceeded to give medical clearance for second cycle per month. In this article the case reports and a review of the literature is made.

Keywords: vascular endothelium, cyanosis, vasoconstriction

Recibido:

Aceptado:

1. Residente medicina interna 3er año. Facultad de ciencias de la salud Postgrado Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. as.guerrero@hotmail.com



INTRODUCCION

El fenómeno de raynaud se define como un trastorno isquémico, episódico en los dedos de las manos y los pies; manifestado por palidez, cianosis y rubor de la piel (figura nº1), normalmente bien delimitado y confinado a los dedos de manos y pies, y en algunas personas también puede afectar a las orejas, labios y nariz; en respuesta al estímulo del frío o al estrés emocional. Figura nº 1. (1)

Descubierto por Auguste-Gabriel-Maurice Raynaud en el año 1862, quien describe en su tesis doctoral un fenómeno caracterizado por una crisis reversible de isquemia periférica a nivel de partes acras. Observo que algunas personas que se exponían al frío presentaban isquemia temporal de los dedos de la mano, que asumió era secundario a una respuesta exagerada del sistema nervioso periférico, a este hallazgo le denominó "asfixia local". (1)(2)(3)

Posteriormente, Sir Thomas Lewis concluyó que el desorden era causado por un "insulto local", que podría relacionarse con otra enfermedad. (1)(3)

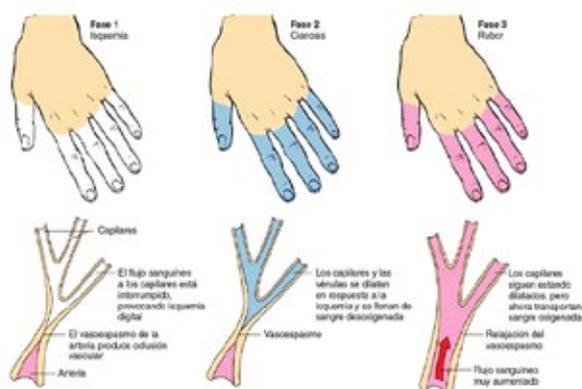


Figura 1. Fases del fenómeno de raynaud
 Tomada de Medicina Vasculuar 2da ed, Cap 48. January 1, 2014. Páginas 587-599.

Este fenómeno es un motivo de consulta frecuente tanto en la consulta de medicina general como en

la especializada (reumatología y medicina interna). (3)

Puede ser primaria, cuando no se encuentra una causa asociada o secundaria cuando se asocia a otro enfermedad. Tabla nº1. (1)

Se puede deber a una respuesta anormal y exagerada del endotelio vascular a una serie de sustancias (neurogénicas, neurotransmisoras, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas, prostaglandinas, moléculas de adhesión, sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadores) que se pueden generar a través de un daño endotelial en la microvasculatura, parece ser la principal causa del vasospasmo.

Tabla 1. Etiología del fenomeno de Raynaud

Causas más frecuentes	Causas menos frecuentes
Reumatológicas Esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjögren.	Hematológicas/oncológicas Síndrome paraneoplásico, crioglobulinemia, aglutininas frías, síndrome de POEMS
Vasculares Vasculitis, síndrome de opérculo torácico, embolia, aterosclerosis.	Medicamentosas/tóxicas Simpático-miméticos, drogas de quimioterapia, nicotina, cocaína, ergotamina.
Ambientales Lesiones por vibración, estrés emocional, exposición al frío.	

Las células endoteliales liberan numerosas sustancias vasoactivas, reguladores de la hemostasia y factores de crecimiento en respuesta a estímulos físicos, químicos e inmunológicos. Entre las moléculas producidas destacan la prostaciclina, el óxido nítrico (ON), las endotelinas y el inhibidor del tisular del plasminógeno que mantienen un equilibrio homeostático entre la vasoconstricción y la vasodilatación. (4)

La endotelina-1 (ET-1) y el óxido nítrico (NO) han

sido las de mayor importancia e investigación. La célula endotelial activada, o con fenotipo proinflamatorio, secreta ET-1, que posee acción vasoconstrictora, la cual es contra regulada, en condiciones normales, por el potente efecto vasodilatador del NO, a través del incremento del guanosín monofosfato cíclico (GMPc), que disminuye niveles de calcio intracelular en células de musculo liso y disminuye así el tono vascular generando vasodilatación. (1) (4)

En paciente con fenómeno de Raynaud, esa capacidad para aumentar niveles de GMPc está disminuida, por lo cual existe un desbalance entre la vasodilatación y la vasoconstricción fisiológicas. (4)

Otras sustancias también involucradas en la fisiopatología de la enfermedad, como es en el caso del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor tipo 2 (VEGF R2), que promueven la proliferación vascular, migración y supervivencia de células vasculares. (5)

En diferentes estudios se ha encontrado que en las formas secundarias del fenómeno de Raynaud, la existencia de enfermedad vascular altera las respuestas fisiológicas al frío o estrés. Puede ocurrir daño endotelial temprano que condiciona agregación plaquetaria, disminución del almacenamiento del factor de von Willebrand y disminución de la recaptación de adenosina. En las formas primarias del fenómeno de Raynaud en respuesta exagerada al frío hay un aumento de actividad de receptores alfa2-adrenergicos.(4)(5) figura n°2

El diagnóstico del fenómeno de Raynaud es clínico, se manifiesta clínicamente por cambio de coloración de la piel, lo cual se evidencia más comúnmente en manos, aunque puede localizarse en pies, nariz,

orejas u otros lugares. Están representadas en sus tres fases (palidez, cianosis y rubor); se presenta vasoconstricción e isquemia que se manifiesta con palidez, posteriormente y debido a la presencia de desoxihemoglobina, se presenta cianosis y finalmente la vasodilatación refleja se expresa con rubor. (1) (3)(6)

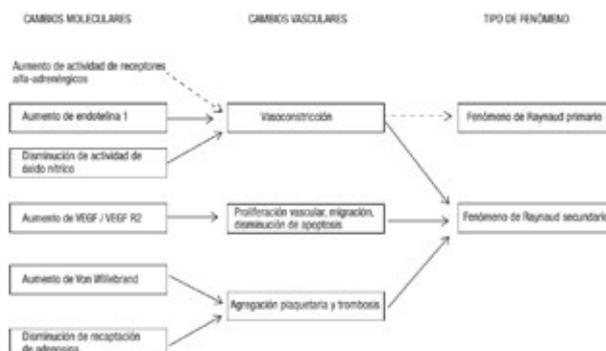


Figura 2. Cambios fisiopatológicos en el fenómeno de Raynaud
Tomada de Rodríguez Criollo JA. et al, Rev. Fac. Med. 2014 Vol. 62 No. 3: 455-464

Ante un paciente con síntomas clínicos sugestivos de fenómeno de Raynaud se debe realizar una historia clínica completa, un buen examen físico en busca de evidencia de lesiones causadas por esta enfermedad.

En aquellos casos en los que existan dudas diagnósticas, no se recomienda realizar pruebas de provocación (inmersión de manos en agua fría) y debemos asumir que el paciente presenta FR.

La exploración complementaria debe incluir:

- Hemograma con velocidad de sedimentación globular y complemento.
- Bioquímica general.
- Hormonas tiroideas.
- Anticuerpos antinucleares y anticuerpos específicos.
- Factor reumatoide.
- Capilaroscopia.

Las pruebas complementarias que más ayudan a identificar una causa secundaria en individuos diagnosticados de FR son la determinación de los ANA y la capilaroscopia periungueal. Los ANA se detectan con frecuencia en enfermos con enfermedad autoinmunitaria sistémica y son positivos casi siempre en pacientes con lupus eritematoso sistémico pero también en un alto porcentaje de sujetos con esclerodermia y enfermedad mixta del tejido conjuntivo, que son las entidades que más acompañan al FR secundario.(1)(2)(6)

La capilaroscopia es un método de imagen accesible, no invasivo, reproducible, que permite evaluar la microcirculación in vivo.

La visualización de un patrón capilaroscópico normal tiene un valor predictivo negativo del 93% y orienta a que el sujeto tiene un FR primario. En cambio, la visualización de un patrón capilar alterado identifica a un grupo de sujetos con probabilidad de tener FR secundario, y supone un riesgo de transición a enfermedad autoinmunitaria sistémica del 47% . (6)

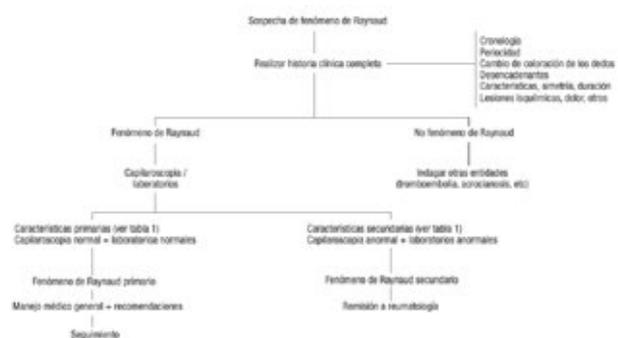


Figura 3. Abordaje del paciente con fenómeno de reynaud
Tomada de Rodríguez Criollo JA. et al, Rev. Fac. Med. 2014 Vol. 62 No. 3: 455-464

El objetivo del tratamiento del fenómeno de raynaud es mejorar los síntomas del paciente (reducir la vasoconstricción y promover la vasodilatación),

evitar las complicaciones isquémicas como por ejemplo las úlceras digitales. Existen medidas farmacológicas y no farmacológicas; en estas últimas tendríamos algunas medidas generales, como evitar exposición al frío, especialmente los cambios bruscos de temperatura, el uso de guantes, procurar mantener el calor corporal, no fumar, evitar medicamentos simpaticomiméticos como la Oximetazolina, evitar el trauma en los dedos o la vibración en casos de fenómeno de Raynaud inducido por vibración. (7)

El tratamiento farmacológico de los pacientes con FR primario se emplea cuando las medidas no farmacológicas no mejoran al paciente, y en FR secundario se debe manejar en conjunto con la causa de base; es decir iniciar ambos abordajes al tiempo. (1)(2)(7).

En la tabla n°2 se observa las opciones terapéuticas para el manejo del FR. Hay que tener en cuenta que el nifedipino es el único calcio antagonista que ha mostrado mejores resultados en estos pacientes, pero no se puede decir lo mismo de verapamilo ya que es el que menos resultados y beneficio ha mostrado; existen otras opciones terapéuticas como el uso de los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) que pueden ser usados junto a los calcio antagonistas.(8)

Los antiagregantes plaquetarios, su uso en FR primario o idiopático no tiene ningún beneficio, pero en FR secundario no tiene ninguna evidencia concluyente; las heparinas de bajo peso molecular se recomiendan solo en FR severo especialmente de causas secundarias con factor de riesgo trombotico como en el síndrome antifosfolípido.(9)(10)

Las estatinas y los inhibidores de la fosfodiesterasa han mostrado beneficios, especialmente en los paciente con FR secundario. (10)(11)

El manejo tópico con nitratos se encuentra en estudio, con presentaciones novedosas de nitroglicerina en gel y crema; su objetivo es la eficacia en el control de los síntomas, promoviendo el flujo sanguíneo distal sin tener los efectos adversos de un medicamento sistémico. (11)

Tabla 2. Opciones terapéuticas del fenómeno de raynaud

Fenómeno de Raynaud primario	Fenómeno de Raynaud secundario y/o casos refractarios
Medidas generales Evitar exposición al frío, no fumar, uso de guantes, disminuir trauma en manos, evitar medicamentos o drogas lesivas, otros.	Continuar con manejo médico inicial (sino existe contraindicación). Medidas generales, terapias de comportamiento y manejo con bloqueadores de canales de calcio.
Terapias del comportamiento Biofeedback, condicionamiento clásico y entrenamiento autogénico.	Otros vasodilatadores Inhibidores de fosfodiesterasa 5, ej: sildenafil. Nitrito tópico: nitroglicerina tópica. Antagonistas de receptor alfa1-adrenérgico, ej: prazosin. Inhibidor recaptación de serotonina, ej: fluoxetine. ARA 2/ iECA, ej: Losartan / captopril / enalapril.
Manejo farmacológico inicial Bloqueadores de canales de calcio, como: Nifedipino 30-180 mg/día.	Análogos de prostaglandinas Iloprost, epoprostenol, treprostinil, otros.
	Estatinas como la atorvastatina
	Antiagregación. ASA 100 mg/día.
Manejo farmacológico inicial Bloqueadores	Simpatectomía química o quirúrgica.

ARA 2: Antagonistas de receptor de angiotensina 2. iECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. ASA: Ácido acetilsalicílico. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. SAF: Síndrome antifosfolípido.

CASO CLINICO

Se trata de una paciente femenina de 41 años, raza mestiza, de profesion ama de casa, con escolaridad primaria incompleta, testigo de Jehova, quien consultó por cuadro clínico de 17 días de evolución, consistente en eritema súbito de 3 y 4

falange porción distal con posterior cianosis, asociado a dolor de intensidad 10/10, se exacerbaba en horas de la madrugada, mejoraba parcialmente a la administración de dexametasona y piroxicam, rigidez matutina; Afirma haber consulta a múltiples facultativos quienes ordenaban analgésicos intravenosos, sin mejoría. Como antecedentes de artritis reumatoide diagnosticada hacía 7 años, tratada con metotrexate 25 mg vía oral semanales, el cual había suspendido 3 semanas antes porque entidad de salud no las proporcionó; cloroquina 150 mg vía oral día, naproxeno 250 mg vía oral c 12 hrs, prednisona 20 mg vía oral en la mañana y 20 mg vía oral en la tarde, ácido fólico 1 mg vía oral día. Lupus discoide y anemia ferropenia sin tratamiento hasta el ingreso. Al examen físico cardiopulmonar normal, cianosis distal de 3 y 4 falange de mano derecha, doloroso a la palpación en articulación metacarpo falángica e interfalángica proximal de mismas falanges. Con limitación a la movilidad por dolor y frialdad distal, sin deformidades óseas

Paraclínicos Leu: 13260, Neu: 84.90%, Linf 7.7%, Hb: 7.70 g/dl, Hto: 28.10%, Plt: 528000, bilirrubina total 0.98 mg/dl, PCR 24 mg/l, anticuerpo anticitrulinas positivo, VSG 18mmh, azoados normales, C3 91 mg/dl, C4 9 mg/dl, anticuerpos antiCardiolipina negativo, ANCA negativo, anticuerpos anti fosfolípidos negativo.

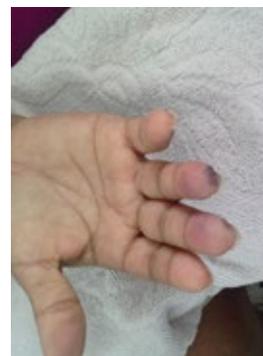


Figura 4. Fenomeno de Raynaud en 3 y 4 falange

DISCUSION

El fenómeno de Raynaud tiene una distribución mundial de 3-5% y es mayor en zonas de clima frío. Con edad media de aparición de 47.2 años en Europa. Su prevalencia varía del 1-25% en varones y 18-30% en mujeres. (1)(12)

Este fenómeno es la traducción clínica de una respuesta vaso espástica exagerada de las arterias digitales, arteriolas pre capilares y *shunts* arteriovenoso subcutáneos desencadenada por el frío o por situaciones de estrés emocional. Este cambio de coloración de la piel es secuencial y suele desarrollarse en 3 fases. Habitualmente, las crisis comienzan con una fase de palidez bien delimitada en los dedos provocada por la vasoconstricción arterial. Posterior la lentitud circulatoria produce una progresiva desoxigenación local de la hemoglobina y se desarrolla la fase cianótica. Seguidas de la fase de hiperemia por reperfusión vascular, la cual se acompaña de una rubicundez digital y da por finalizada la isquemia digital. La mayoría de los episodios duran aproximadamente de 15 a 20 min, por lo que si persiste por más tiempo puede ser indicativo de una vasculopatía, en su gran mayoría secundaria a enfermedad reumática.

Grandes vasos	Vasos medios	Pequeños vasos
Diseccción de takayasu	Poli arteritis nodosa	LES
Aterosclerosis	Esclerodermia	Esclerodermia
	Endocarditis	Crioglobulinemia
	Hipercoagulabilidad	Dermatomiositis
	Trauma	Hipercoagulabilidad
	Postquirúrgico	Disfibrinogenemia

Figura 5 Diagnóstico diferencial para pacientes que se presentan con isquemia digital

Fuente: modificada de Herrick et al. (12)

De las patologías autoinmunes, la más asociada a fenómeno de raynaud es la esclerodermia, la cual

en muchos casos puede anteceder en más de 10 años a la siguiente manifestación clínica de la enfermedad (1) (2) (7).

En el diagnóstico de estos pacientes, además del interrogatorio, 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 subyacente o raynaud secundario; las cuales evidenciaran en casos patológicos hemorragias, capilares alargados, mega capilares, disminución en el número de capilares, capilares ramificados y desorganización del árbol capilar ungueal vascular (1)(4)(6).

Se sugiere la realización de paraclínicos para realizar diagnósticos diferenciales en las distintas enfermedades autoinmunes (6) (7).

En el tratamiento es importante evitar los actores predisponentes como la exposición al frío y el estrés, usando ropa apropiada que ayude mantener el calor corporal; el dolor puede ser controlado con AINES preferiblemente acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos y narcóticos. El uso de terapia vasodilatadora como bloqueante de canales de calcio, bloqueantes alfa adrenérgicos, nitratos, inhibidores de fosfodiesterasa 5, antagonistas de receptores de endotelina y prostaciclina puede ser beneficiosa (1)(3)(5)(7)(12).

Diagnóstico diferencial	Laboratorios
Esclerodermia	Títulos de ANA y su patrón, anticuerpos Scl70, anticuerpos RNP polimerasa III(B2 glicoproteína, anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico)
Vasculitis (LES, Crioglobulinemia y vasculitis reumática)	ANA, pANCA, cANCA, MPO, PR3, crioglobulina, anti-dsDNA, RNP, Smith, C3, C4, Ro, La, ESR, CRP, RF, CCP, Ac. anti fosfolípidos

Embolico	Anticuerpos anti fosfolípidos
Otras	CMP, CBC, TSH, perfil lipídico, uro análisis, SPEP, UPEP

Figura 3. Laboratorios en la evaluación en isquemia digital
Fuente: modificada de Herrick et al. (12)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Rodríguez Criollo JA, Jaramillo Arroyave D. A review of Raynaud's phenomenon. *Rev. Fac. Med.* 2014 Vol. 62 No. 3: 455-464.
- 2- Nitsche A. Raynaud, úlceras digitales y calcinosis en esclerodermia. *Reumatología Clínica.* 2012; 8(5):270–277.
- 3- Carrera JM, Zamora Ramírez R y García Porrúa C. El fenómeno de Raynaud. *FMC.* 2012;19(6):347-52
- 4- Leppert J, Ringqvist A, Karlberg B, Ringqvist I. Whole-body cooling increases plasma endothelin-1 levels in women with primary Raynaud's phenomenon. *Clin Physiol.* 1998; 18:420-5.
- 5- Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Honda N, Makino K, Ogata A, et al. Serum levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 2010; 162:751-8.
- 6- Tolosa Vilella C, Simeón Aznar C, Gabarró J. El fenómeno de Raynaud. *Med Clin (Barc).* 2009; 132(18):712–718
- 7- Wigley FM. Clinical manifestations and diagnosis of the Raynaud phenomenon [Internet]. 2012 [citado 2014 septiembre 15]. Disponible en: <http://goo.gl/IWd7pn>
- 8- Kinney E, Nicholas G, Gallo J, Pontoriero C, Zelis R. The treatment of severe Raynaud's phenomenon with verapamil. *J Clin Pharmacol.* 1982; 22:74-6
- 9- Postlethwaite A, Chiang T. Platelet contributions to the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:574-9
- 10- Denton C, Howell K, Stratton R, Black C. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18:499-502.
- 11- Brueckner C, Becker M, Kroencke T, Huscher D, Scherer H, 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.
- 12- Herrick AL. Contemporary management of Raynaud s phenomenon and digital ischaemic complications. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23:555–61.