

R.27911

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

+ D

V/62

... 240 ... 80 ... del libro ...

Sevilla: El Jefe del Negociado de Tesis,

*[Handwritten signature]*

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA**



**"EFECTOS HEMODINAMICOS DE NUEVAS ESTRATEGIAS  
FARMACOLOGICAS SOBRE EL FENOMENO DE RAYNAUD  
SECUNDARIO (NIFEDIPINA RETARDADA Y MISOPROSTOL).  
VALORACION MEDIANTE DOPPLER DUPLEX"**

Tesis presentada por José Manuel Varela Aguilar para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla.

*[Handwritten signature]*

*Director: Dr. Julio Sánchez Román*

*Codirectores: Prof. José Villar Ortiz*

*Dr. Antonio Talegón Meléndez*



**Servicio Andaluz de Salud**

GERENCIA PROVINCIAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"

Avenida Manuel Siurot, s/n

41013 - SEVILLA

**JUNTA DE ANDALUCIA**

Consejería de Salud

**JULIO SANCHEZ ROMAN, Profesor Asociado del Departamento de MEDICINA,  
JOSE VILLAR ORTIZ, Profesor Titular del Departamento de MEDICINA y  
ANTONIO TALEGON MELENDEZ, Doctor en Medicina.**

**COMUNICAN :**

Que el Licenciado **D. JOSE MANUEL VARELA AGUILAR**, ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título: **"EFECTOS HEMODINAMICOS DE NUEVAS ESTRATEGIAS FARMACOLOGICAS SOBRE EL FENOMENO DE RAYNAUD SECUNDARIO (NIFEDIPINA RETARDADA Y MISOPROSTOL). VALORACION MEDIANTE DOPPLER DUPLEX"**, bajo nuestra Dirección, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al **GRADO DE DOCTOR** en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos la presente Comunicación en Sevilla, a 23 de marzo de 1.994.

Fdo.: **Dr. J. Villar Ortiz**  
**CODIRECTOR**

Fdo.: **Dr. J. Sánchez Román**  
**DIRECTOR DE LA TESIS**

Fdo.: **Dr. A. Talegón Meléndez**  
**CODIRECTOR**

Fdo: **J.M. Varela Aguilar**  
**DOCTORANDO**

*A mis padres, por los esfuerzos realizados.*

*A mi familia, por el tiempo y la dedicación  
que no les he podido prestar.*

Aspectos parciales de este trabajo han sido presentados en la IX Reunión Científica de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (Córdoba, octubre de 1991); XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (Torremolinos, junio de 1992) y en la XI Reunión Científica de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (Sevilla, noviembre de 1993).

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Julio Sánchez Román por la amistad demostrada desde el primer momento y por los consejos y enseñanzas que han contribuido a mi formación como internista.

Al Dr. Antonio Talegón Meléndez por su imprescindible colaboración para la realización de los estudios ultrasonográficos.

Al Dr. José Villar Ortiz por su gentileza para codirigir este trabajo.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío por la ayuda prestada en la preparación de los medicamentos.

A los servicios bibliográficos de los laboratorios Bayer S.A. y Glaxo S.A. por aportar la mayor parte de la documentación científica necesaria para la realización de este proyecto.

A las Stas. Cristina Simón Moreno de Vega y M<sup>a</sup> del Carmen Suarez por su amabilidad e interés para coordinar a los enfermos que participaron en el ensayo.

A Eloísa Nuñez Rendón, secretaria del Servicio de Medicina Interna, por la paciencia y disposición que ha tenido en todo momento.

A los pacientes que colaboraron en la realización del estudio.

A todos, mi más sincero agradecimiento.

# INDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	1
<b>INTRODUCCION</b> .....	3
<b>1. Concepto</b> .....	4
<b>2. Revisión histórica</b> .....	4
<b>3. Clasificación</b> .....	6
<b>4. Epidemiología</b> .....	7
<b>4.1. Prevalencia</b> .....	7
<b>4.2. Sexo</b> .....	9
<b>4.3. Edad</b> .....	9
<b>5. Fisiopatología. Mecanismos patogénicos</b> .....	10
<b>5.1. Reducción de la presión de perfusión</b> .....	11
<b>5.2. Aumento de la viscosidad sanguínea</b> .....	11
<b>5.3. Disminución del radio luminal de las arterias digitales</b> .....	13
<b>5.3.a. Hiperreactividad simpática</b> .....	14
<b>5.3.b. Alteraciones de los mediadores locales</b> .....	15
<b>6. Diagnóstico</b> .....	18
<b>7. Evolución y pronóstico</b> .....	24
<b>8. Tratamiento</b> .....	26
<b>8.1. Medidas preventivas</b> .....	28
<b>8.1.1. Frío</b> .....	28
<b>8.1.2. Tabaco</b> .....	29
<b>8.1.3. Ejercicio</b> .....	29
<b>8.1.4. Stress &amp; "Biofeed-back"</b> .....	30
<b>8.1.5. Fármacos</b> .....	30
<b>8.1.6. Instrumentos vibratorios</b> .....	31
<b>8.2. Medidas farmacológicas</b> .....	32
<b>8.2.1. Simpaticolíticos</b> .....	32
<b>8.2.2. Antagonistas del calcio</b> .....	35
<b>8.2.3. Inhibidores de la serotonina</b> .....	37
<b>8.2.4. Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina</b> .....	38
<b>8.2.5. Terapia hormonal</b> .....	39
<b>8.2.6. Prostaglandinas y derivados</b> .....	40
<b>8.2.7. Miscelánea</b> .....	41
<b>8.2.8. Plasmaféresis</b> .....	44
<b>8.2.9. Fibrinólisis</b> .....	45

<b>8.3. Medidas quirúrgicas</b> .....	46
<b>8.3.1. Simpatectomía</b> .....	46
<b>8.3.2. Bloqueo simpático</b> .....	48
<b>8.3.3. Neuroestimulación</b> .....	48
<b>8.3.4. Cirugía local</b> .....	49
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	51
<b>OBJETIVOS</b> .....	56
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	58
<b>1. Pacientes</b> .....	59
<b>2. Estrategia de estudio</b> .....	60
<b>3. Ultrasonografía Doppler-Duplex</b> .....	66
<b>4. Análisis estadístico</b> .....	67
<b>RESULTADOS</b> .....	69
<b>1. Características generales</b> .....	70
<b>2. Evaluación clínica</b> .....	73
<b>3. Efectos secundarios</b> .....	78
<b>4. Modificaciones del flujo sanguíneo</b> .....	79
<b>5. Correlación entre respuesta clínica y modificaciones hemodinámicas</b> .....	91
<b>DISCUSION</b> .....	95
<b>1. Valoración clínica</b> .....	96
<b>2. Efectos secundarios</b> .....	102
<b>3. Modificaciones del flujo sanguíneo</b> .....	105
<b>CONCLUSIONES</b> .....	111
<b>RESUMEN</b> .....	114
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	119



## TABLAS

Tabla 1 - Criterios diagnósticos del FR (según Allen y Brown) .....	5
Tabla 2 - Prevalencia del FR en distintas series publicadas .....	8
Tabla 3 - Enfermedades relacionadas con el FR .....	19
Tabla 4 - Medidas terapéuticas en el FR .....	27
Tabla 5 - Manejo terapéutico del FR según la severidad de los síntomas .....	28
Tabla 6 - Temperaturas en Sevilla durante el estudio .....	66
Tabla 7 - Datos epidemiológicos de la serie .....	71
Tabla 8 - Características generales del FR en los enfermos de la serie .....	72
Tabla 9 - Modificaciones del FR en los enfermos de la serie tras nifedipina .....	74
Tabla 10 - Modificaciones del FR en los enfermos de la serie tras misoprostol .....	75
Tabla 11 - Valoración de la eficacia clínica (placebo, nifedipina y misoprostol).....	77
Tabla 12 - Efectos secundarios .....	78

## FIGURAS

Figura 1 - Esquema de la estrategia de estudio .....	60
Figura 2 - Ecógrafo Dasonics DRF-300 duplex ultrasound .....	68
Figura 3 - Modificaciones de la sintomatología según el fármaco .....	76
Figura 4 - Índices de pulsatilidad en arteria radial (placebo vs nifedipina) .....	80
Figura 5 - Índices de pulsatilidad en arteria radial (placebo vs misoprostol) .....	81
Figura 6 - Flujos sanguíneos en arteria radial (placebo vs nifedipina) .....	82
Figura 7 - Flujos sanguíneos en arteria radial (placebo vs misoprostol) .....	83
Figura 8 - Índices de pulsatilidad en arteria digital (placebo vs nifedipina) .....	84
Figura 9 - Índices de pulsatilidad en arteria digital (placebo vs misoprostol).....	85
Figura 10 - Flujos sanguíneos en arteria digital (placebo vs nifedipina) .....	86
Figura 11 - Flujos sanguíneos en arteria digital (placebo vs misoprostol) .....	87
Figura 12 - Estudio Doppler-duplex del flujo sanguíneo en arteria radial y digital (placebo) .....	88
Figura 13 - Estudio Doppler-duplex del flujo sanguíneo en arteria radial y digital (nifedipina) .....	89
Figura 14 - Estudio Doppler-duplex del flujo sanguíneo en arteria radial y digital (misoprostol) .....	90
Figura 15 - Correlación entre las modificaciones clínicas y las variaciones del flujo sanguíneo en arteria radial .....	92
Figura 16 - Correlación entre el flujo sanguíneo en arteria radial y la frecuencia del fenómeno de Raynaud .....	93

## **ABREVIATURAS**

**AINE....** Antiinflamatorio no esteroideo.  
**CND.....** Conectivopatía no definida.  
**ED.....** Velocidad telediastólica.  
**ETC.....** Enfermedad del tejido conectivo.  
**ESP.....** Esclerosis sistémica progresiva.  
**FR.....** Fenómeno de Raynaud.  
**IECA.....** Inhibidor de la enzima conversora de angiotensina.  
**IP.....** Índice de pulsatilidad.  
**IR.....** Índice de resistencia.  
**LES.....** Lupus eritematoso sistémico.  
**PM.....** Polimiositis.  
**PRGC.....** Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.  
**PS.....** Velocidad de pico sistólico.

## **INTRODUCCION**

## **1. CONCEPTO.**

El fenómeno de Raynaud (FR) se caracteriza por ataques episódicos y paroxísticos de extrema palidez de los dedos de las manos y/o pies debidos a vasoespasmo, seguidos de una hiperemia reactiva de duración variable. Los episodios de vasoespasmo digital son desencadenados, clásicamente, por el frío o las emociones, aunque pueden desarrollarse sin causa evidente. La intensidad de este fenómeno varía de unos pacientes a otros, y, en los casos más graves, aparecen trastornos tróficos y ulceraciones que pueden conducir a una gangrena digital e incluso a la autoamputación.

Clinicamente los ataques consisten en la secuencia de palidez digital seguida de cianosis y, posteriormente, rubor; sin embargo, un amplio grupo de pacientes no presenta la respuesta trifásica completa. La palidez se produce por el vasoespasmo de arterias y arteriolas, mientras que la cianosis se origina por la estasis sanguínea en capilares y vénulas. El enrojecimiento lo causa la hiperemia reactiva que suele provocar, además, sensación de entumecimiento o dolor.

## **2. REVISION HISTORICA.**

Maurice Raynaud realizó en 1.862 la descripción clínica original del fenómeno que lleva su nombre y atribuyó los cambios de coloración a episodios de vasoespasmo producidos por una hiperactividad del sistema nervioso simpático<sup>1</sup>.

Hutchinson, a principios de este siglo, señaló que Raynaud no había descrito una nueva enfermedad o síndrome, sino un "fenómeno", es decir, un signo físico complejo presente en muchos procesos de etiología y pronóstico muy distintos. Fue este autor quien sugirió la adopción del término fenómeno de Raynaud<sup>2</sup>.

En 1932, Allen y Brown observaron la frecuente presencia de enfermedades asociadas a pacientes con síndrome de Raynaud y propusieron la distinción entre enfermedad y fenómeno de Raynaud<sup>3</sup>. Ellos definieron la **enfermedad de Raynaud** como episodios vasoespásticos simétricos, de curso benigno, idiopáticos y sin datos de una enfermedad subyacente al menos durante dos años (tabla 1); mientras que con el término **fenómeno de Raynaud** hacían referencia a aquellas situaciones asociadas a otras enfermedades, con frecuente afectación asimétrica y mayor riesgo de desarrollar úlceras y gangrena.

TABLA 1

---

---

**CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL FENOMENO DE RAYNAUD PRIMARIO**  
**(ENFERMEDAD DE RAYNAUD)**

---

---

- \* Episodios vasoespásticos bilaterales y simétricos desencadenados por el frío o las emociones.
  - \* Ausencia de gangrena o limitación a pequeñas áreas cutáneas.
  - \* Pulsos palpables con arterias normales.
  - \* Ausencia de enfermedad causal.
  - \* Síntomas de más de dos años de duración.
- 
- 

Según Allen y Brown<sup>3</sup> (1932).

### 3. CLASIFICACION.

La distinción precoz entre FR idiopático y FR asociado a otra enfermedad es difícil pero importante porque los estudios invasivos solo están justificados en los pacientes de este segundo grupo; mientras que el FR idiopático es un trastorno vasomotor benigno que solo requiere tratamiento sintomático<sup>4</sup>.

Los criterios de Allen y Brown<sup>3</sup>, antes señalados, son los más utilizados para definir el FR como primario (**enfermedad de Raynaud**) o asociado a otro proceso subyacente (**fenómeno de Raynaud**); sin embargo, esta clasificación se ha modificado, recientemente, al comprobarse en varios estudios de seguimiento a largo plazo<sup>5-8</sup> que un porcentaje considerable de los pacientes con el diagnóstico inicial de FR idiopático desarrollaban, años después, otros procesos patológicos, en especial enfermedades del tejido conectivo. Así, en el estudio de Priollet et al<sup>7</sup>, 14 de 73 enfermos desarrollaron una enfermedad subyacente en un tiempo medio de 11.5 años desde el comienzo de los síntomas del FR hasta el diagnóstico definitivo.

La terminología más usada en la actualidad emplea la designación **FR primario** para describir a los pacientes que no tienen enfermedad subyacente y **FR secundario** cuando este va acompañado por una enfermedad generalizada que interacciona con la circulación digital. Kallenberg et al<sup>9</sup> han ampliado la clasificación de los pacientes con FR sin un diagnóstico definitivo en dos grupos: a) **FR primario** y b) **sospecha de FR secundario** en el caso de pacientes que manifiestan algunos síntomas de enfermedad del tejido conectivo sin reunir todos los criterios necesarios para el diagnóstico definitivo.



Para la clasificación en uno u otro grupo se ha propuesto que los pacientes con FR sin una causa evidente sean sometidos a una evaluación no invasiva que incluya una historia y examen físico, radiografía de tórax y de manos, investigación de anticuerpos antinucleares y capilaroscopia del lecho ungueal. Si los resultados de esta evaluación son negativos muy probablemente se trate de un FR primario. Si se detectan anomalías clínicas o en las exploraciones complementarias el enfermo debe ser clasificado como sospechoso de padecer FR secundario. En este último caso debe realizarse una evaluación más extensa y un seguimiento periódico<sup>9</sup>.

#### **4. EPIDEMIOLOGIA.**

##### **4.1. PREVALENCIA.**

Para algunos autores, el FR puede ser tan común como la diabetes o la hipertensión arterial<sup>10</sup>. Sin embargo, la verdadera prevalencia es difícil de averiguar y oscila entre el 0.06 y el 30% según los distintos trabajos publicados<sup>4,11-17</sup> (tabla 2). Estas notables diferencias se producen por la falta de estudios epidemiológicos amplios y por el análisis de muestras sesgadas en muchos casos. Olsen y Nielsen<sup>11</sup> observaron que en un grupo de 85 mujeres sanas con edades comprendida entre 21 y 50 años el 22% presentaba FR. Heslop et al<sup>12</sup>, en una muestra de 520 personas, encontraron síntomas de FR en el 18% de las mujeres y en el 8% de los hombres. En 1985, Maricq et al<sup>13</sup> encontraron una sensibilidad al frío sugestiva de FR en el 4% de los hombres y en el 5% de las mujeres. Recientemente, en una población más significativa compuesta por 3.000 mujeres suecas, la prevalencia fue del 15.6%<sup>14</sup>. Los estudios epidemiológicos más recientes, basados en una entrevista clínica y un examen físico,

revelan una prevalencia similar en áreas geográficas muy distantes, alcanzando el 3.5% en Carolina del Sur y el 3% en Japón (3.3% en varones y 2.5% en mujeres)<sup>16,17</sup>.

**TABLA 2**

<b>PREVALENCIA DEL FENOMENO DE RAYNAUD</b>		
<b>ESTUDIO</b>	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>
<b>Olsen &amp; Nielsen (1978)</b>	---	<b>22%</b>
<b>Heslop et al. (1983)</b>	<b>8%</b>	<b>18%</b>
<b>Leppert et al. (1987)</b>	---	<b>15.6%</b>
<b>Silman et al. (1990)</b>	<b>16%</b>	<b>21%</b>
<b>Maricq et al. (1990)</b>	<b>4.3%</b>	<b>2.7%</b>
<b>Harada et al. (1991)</b>	<b>3.3%</b>	<b>2.5%</b>

Se ha observado que la frecuencia de FR es más alta entre los pacientes con migraña (26%)<sup>18</sup> y angina variante<sup>19</sup>, por lo que se supone que las bases fisiopatológicas son similares en estos tres procesos. Así mismo en un estudio de pacientes con FR primario se comprobó que el 61% padecía de migraña y el 47% de dolor torácico, y que éste es más frecuente en los pacientes con FR y migraña<sup>20</sup>.

La proporción FR primario versus secundario es muy variable en los distintos estudios realizados. Estas diferencias dependen del tipo de pacientes seleccionados de tal forma que en los estudios extrahospitalarios el 72% corresponde a FR primario frente al 47% en la pacientes controlados en consultas hospitalarias<sup>15</sup>.

#### **4.2. SEXO.**

Del 60 al 90% de los pacientes con FR son mujeres; en ellas es más frecuente tanto el FR primario como el asociado a enfermedades del tejido conectivo. Este predominio se puede explicar porque, en el sexo femenino, hay una reducción del flujo sanguíneo cutáneo basal debido a un incremento del tono simpático<sup>21</sup>. En los hombres se presenta, generalmente, a edades más avanzadas y hay una incidencia más elevada de FR por arterioesclerosis y enfermedades profesionales. Respecto a estas últimas, se ha demostrado hace tiempo que el empleo de herramientas vibratorias en ciertas ocupaciones incrementa el riesgo de desarrollar FR. Así el 40-90% de los leñadores y el 50% de los mineros que las manejan padecen FR<sup>22</sup>. En los varones también predomina el FR asociado a migraña y angina variante<sup>18,19</sup>.

#### **4.1. EDAD.**

La edad habitual de presentación es la segunda década, de tal forma que la aparición más tardía (por encima de los 25 años) justifica aún más una investigación completa para descubrir la presencia de una enfermedad sistémica subyacente. En los niños es un hallazgo excepcional y, generalmente, es de tipo familiar o bien asociado a dermatomiositis<sup>23</sup>. El inicio del FR en pacientes con edad avanzada va ligado, en la mayoría de los casos, a enfermedades del tejido conectivo (33%) y arterioesclerosis (29%)<sup>24</sup>.

## 5. FISIOPATOLOGIA. MECANISMOS ETIOPATOGENICOS.

Aunque el FR fue descrito a final del siglo XIX sus mecanismos patogénicos siguen sin conocerse con exactitud. Actualmente contamos con muchas observaciones importantes, pero fragmentadas, sobre la fisiopatología del FR por lo que continúa debatiéndose si el origen se encuentra en una hiperactividad del sistema nervioso simpático como sugirió Raynaud<sup>1</sup>, o en un defecto local en los vasos digitales como más tarde postuló Lewis<sup>25</sup>. Algunos autores han propuesto una hipótesis en la que se conjuntan ambas posibilidades<sup>26</sup>.

No existe duda de que la isquemia paroxística en el FR está causada por cambios en el diámetro de las arterias digitales de manos y pies. Sin embargo, el grado en que el tono vascular y la enfermedad orgánica de los vasos contribuyen en los cambios de diámetro, depende del tipo de fenómeno (primario o secundario) y la asociación de enfermedad subyacente. Según la ley de Poiseuille, son tres los mecanismos diferentes que pueden hacer que disminuya el flujo sanguíneo digital: **1) la reducción de la presión de perfusión, 2) el aumento de la viscosidad sanguínea y 3) la disminución del radio luminal de las arterias digitales.** En el caso del FR primario parece que es mediado casi exclusivamente por vasoespasmo en la microcirculación digital; en cambio, en el FR secundario puede observarse también alteraciones estructurales de la pared vascular (presencia de daño en las células endoteliales o engrosamiento de la pared vascular por proliferación de la íntima) o aumento de la viscosidad sanguínea por diversas causas. A continuación analizaremos con detalle estos aspectos:

### **5.1. Reducción de la presión de perfusión.**

Las obstrucciones proximales, causadas por la presencia de una costilla cervical o de trombos en la arteria subclavia, pueden reducir sustancialmente la presión en las arterias digitales. En esta situación, estímulos vasoconstrictores normales encuentran menos resistencia y pueden llegar a colapsar el vaso sanguíneo.

### **5.2. Aumento de la viscosidad sanguínea.**

La viscosidad de la sangre depende de sus componentes celulares (plaquetas y hematíes) y de las proteínas circulantes, principalmente fibrinógeno, fibronectina e inmunoglobulinas. El papel del aumento de la viscosidad sanguínea en el FR continua siendo debatido. Puede ser causado por aumento del fibrinógeno plasmático, por agregación plaquetaria o por disminución de la deformabilidad de los eritrocitos. El **fibrinógeno** es un reactante de fase aguda que además de incrementar la viscosidad sanguínea puede depositarse en las paredes vasculares. En los pacientes con FR secundario a esclerosis sistémica progresiva (ESP) se ha comprobado la presencia de hiperfibrinogenemia, de depósitos de fibrinógeno en las paredes vasculares y una disminución de la actividad fibrinolítica; estos hallazgos no se han observado en el FR primario.

El incremento de los niveles de **inmunoglobulinas**, ya sea como proteínas monoclonales o como inmunocomplejos, puede incrementar la viscosidad sanguínea. Es frecuente que los pacientes con un estado de hiperviscosidad secundario a una paraproteinemia experimenten FR. En estos casos, los vasos suelen ser normales, pero la capacidad de la sangre para pasar por ellos está reducida. La consiguiente disminución en la presión luminal

favorece la vasoconstricción. El FR también se asocia a la presencia de crioproteínas como las que se encuentran en la crioglobulinemia esencial y secundaria, y en la enfermedad de aglutininas frías. La precipitación de las proteínas inducida por el frío aumenta la viscosidad de la sangre al fijarse a los eritrocitos.

Los componentes celulares que afectan a la viscosidad sanguínea son los eritrocitos y las plaquetas. El aumento del número de **hematíes** o **plaquetas**, como sucede en la policitemia vera y la trombocitemia esencial, puede causar vasoespasmo digital producido por cambios en las propiedades reológicas de la sangre. Además, en algunos estudios se ha observado una reducción de la capacidad de deformación de los hematíes en pacientes con FR<sup>28,29</sup>.

El papel de las **plaquetas** en la patogenia del FR, especialmente el primario, aún no está definido. Es probable que intervengan de forma secundaria agravando el vasoespasmo u ocluyendo pequeños vasos sanguíneos cuando las alteraciones de la microcirculación ya están presentes. La **beta-tromboglobulina** es liberada por la activación plaquetaria y sus niveles plasmáticos guardan relación con el grado de activación y agregación plaquetaria. Niveles elevados de beta-tromboglobulina se han encontrado en pacientes con FR asociado a esclerodermia pero no en aquellos con FR primario; esto se explica porque el daño endotelial de la íntima de las pequeñas arterias observado en la esclerodermia favorece la agregación plaquetaria<sup>30,31</sup>.

A pesar de todo, los resultados de los estudios realizados para determinar si la hiperviscosidad u otras propiedades reológicas anómalas de la sangre son importantes o no

en la patogenia del vasoespasmo que se observa en pacientes con FR primario han sido discrepantes.

### **5.3. Disminución del radio luminal de las arterias digitales.**

El estrechamiento de la luz de las arterias digitales puede producirse por vasoespasmo, oclusión vascular anatómica, o ambos. La **oclusión luminal** es característica de los pacientes con FR secundario a esclerodermia. En las biopsias de los vasos digitales de estos enfermos se observa una hiperplasia de la íntima y fibrosis de la adventicia<sup>32</sup>. El factor VIII de von Willebrand y el activador tisular del plasminógeno son sintetizados por las células endoteliales por lo que su elevación se ha relacionado con el grado de daño endotelial vascular. En un estudio de Marasini et al<sup>33</sup> se comprobó que los niveles plasmáticos de ambos se encontraban elevados en pacientes con FR secundario a esclerodermia pero no en aquellos con FR primario; esto apoya la evidencia del daño endotelial en los pacientes con esclerodermia y la ausencia de daño vascular en aquellos con FR primario. Por el contrario, otros estudios<sup>34,35</sup> han detectado niveles elevados de factor VIII de von Willebrand en pacientes con FR primario y se ha comprobado una correlación entre la severidad de los síntomas y la elevación del factor VIII. El aumento del factor VIII observado en pacientes con FR primario podría explicarse porque los episodios severos de vasoespasmo produzcan daño en las células endoteliales o bien porque señalen el inicio de lesiones estructurales en pacientes destinados a desarrollar una ETC<sup>34</sup>. Por tanto, si el aumento de los niveles favorece la aparición de lesiones vasculares o sólo refleja la extensión del daño endotelial es una cuestión que permanece aún sin resolver. La activación leucocitaria también se ha observado en pacientes con FR relacionado con instrumentos vibratorios y ESP, lo que apoya la importancia que desempeñan los mecanismos

inflamatorios en estos dos procesos<sup>36</sup>.

El **vasoespasmo** es el mecanismo fundamental en la patogenia del FR. Hay dos mecanismos teóricos a los que se recurre para explicar el vasoespasmo digital con vasos sanguíneos normales. El primero, mencionado por Maurice Raynaud, es un **incremento de la actividad simpática**; el segundo, propuesto por Lewis, consiste en **alteraciones de los "mediadores locales" que regulan el tono vascular**. Ambos mecanismos han dado origen a las dos principales teorías que intentan explicar la patogenia del FR.

La estrecha correlación entre FR, migraña y angina variante<sup>18,20</sup> sugiere la existencia de un **vasoespasmo generalizado** como mecanismo patogénico en estos procesos. Se ha propuesto la presencia de un factor circulante, de un factor neurológico o de una anomalía funcional generalizada de la musculatura lisa vascular como hipótesis para explicar estos fenómenos vasoespásticos<sup>37</sup>. Otros hechos que apoyan la posibilidad de un vasoespasmo generalizado en pacientes con FR son la disminución reversible de la difusión pulmonar, del volumen sanguíneo capilar pulmonar, y de la perfusión renal y miocárdica tras la exposición al frío<sup>38-41</sup>.

### **5.3.a. Hiperactividad simpática.**

A diferencia de otras áreas corporales, incluyendo manos y pies, los vasos sanguíneos cutáneos están inervados por fibras simpáticas adrenérgicas exclusivamente vasoconstrictoras. El control lo ejerce el centro termorregulador hipotalámico, de modo que una reducción de la temperatura causa un aumento del tono simpático, y consecuentemente una vasoconstricción, que es más pronunciada en las partes acras.



El soporte de esta teoría consiste en demostrar que las situaciones de stress emocional reproducen los ataques y que el flujo sanguíneo digital se normaliza tras el calentamiento y el bloqueo nervioso simpático. No obstante, la mayoría de los estudios sobre el sistema nervioso simpático en pacientes con FR primario y secundario han fracasado en demostrar una hiperactividad del mismo. Así, los registros con microelectrodos cutáneos de la actividad simpática, en reposo y tras exposición al frío, y la determinación de catecolaminas plasmáticas han sido normales<sup>42</sup>. Además, en pacientes con FR primario, se pueden inducir episodios de vasoespasmo en dedos cuyos nervios han sido bloqueados mediante lidocaína<sup>43</sup>. La evidencia de una hiperactividad simpática es más fuerte en el FR originado por el uso de instrumentos vibratorios, observándose que el uso de una herramienta de este tipo en una mano es capaz de producir vasoespasmo en la mano contralateral<sup>44</sup> y que el vasoespasmo puede inhibirse mediante el bloqueo nervioso proximal<sup>45</sup>.

### **5.3.b. Alteraciones de los mediadores locales.**

Hasta hace poco se creía que el flujo sanguíneo cutáneo era regulado únicamente por la actividad constrictora alfa-adrenérgica, produciéndose una vasodilatación de forma refleja al cesar esta actividad. Los nuevos avances en el conocimiento sobre el control neurovascular y endotelial del tono vascular y del flujo sanguíneo apoyan que la regulación cutánea no depende exclusivamente de los receptores adrenérgicos. Recientes hallazgos en este campo apoyan la teoría de Lewis sobre la existencia de un "fallo local" como responsable de la patogenia del FR. Entre los factores endógenos implicados se encuentran los receptores adrenérgicos, serotonina, prostaglandinas, tromboxano, endotelina y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC).

La resistencia vascular periférica es controlada por la interacción entre receptores alfa<sub>1</sub> y alfa<sub>2</sub> adrenérgicos siendo estos últimos los más importantes en la regulación del flujo sanguíneo cutáneo<sup>46,47</sup>. El hallazgo de un aumento del número de receptores alfa<sub>2</sub> en las plaquetas de pacientes con FR sugiere la posibilidad de un aumento en el número y/o en la sensibilidad de los mismos en el endotelio vascular<sup>48,49</sup>. No obstante, los estudios realizados hasta la fecha para demostrar este aspecto son contradictorios. Así, la clonidina, un alfa<sub>2</sub> agonista, aumenta más el flujo sanguíneo digital en los pacientes con FR que en los sujetos sanos<sup>50</sup>, mientras que otro agonista de los alfa<sub>2</sub> receptores, el B-HT 933, no ha conseguido demostrar un incremento en la función de los mismos<sup>51</sup>.

La serotonina tiene un efecto vasoconstrictor mediado por receptores 5-HT<sub>2</sub> presentes en las plaquetas y células musculares lisas. Además, es capaz de amplificar la vasoconstricción mediada por otros factores vasoactivos (histamina, angiotensina II, noradrenalina)<sup>52</sup>. En sujetos normales la serotonina intraarterial produce una disminución del flujo sanguíneo que puede ser bloqueada por la ketanserina, un antagonista específico de los receptores 5-HT<sub>2</sub>, que también induce una vasodilatación digital en los pacientes con FR tras la exposición al frío. Estos hechos, junto con la existencia de niveles elevados de serotonina plasmática e intraplaquetaria en pacientes con FR primario y secundario<sup>53</sup>, sugieren la implicación de la serotonina en la patogenia del FR. La mejoría de los síntomas lograda con la administración de ketanserina, en pacientes con FR, apoya esta hipótesis<sup>54</sup>.

Los metabolitos del ácido araquidónico de las células endoteliales y vasculares tienen un potente efecto sobre el funcionamiento de las plaquetas y el tono vascular. El tromboxano

$A_2$  (TXA<sub>2</sub>), producido por las plaquetas, es un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario, mientras que la prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), producida por el endotelio vascular, tiene efectos opuestos. Se ha propuesto que un desequilibrio en este balance, a favor del TXA<sub>2</sub>, podría ser responsable o contribuir a la vasoconstricción del FR<sup>55</sup>. Apoyando esta hipótesis, se ha comprobado que hay un incremento de la síntesis de TXA<sub>2</sub> en los pacientes con FR secundario a esclerodermia<sup>56</sup>.

La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor sintetizado y liberado por las células endoteliales. Se ha observado una correlación entre niveles elevados de endotelina y distintas enfermedades cardiopulmonares en las que el vasoespasmo es un factor predominante (hipertensión arterial sistémica y pulmonar, cardiopatía isquémica, hemorragia subaracnoidea, insuficiencia renal aguda y crónica)<sup>57</sup>. En el FR, tanto primario como secundario, la mayoría de los investigadores han demostrado unos niveles elevados en situación basal<sup>58-63</sup> pero solo algunos han demostrado un incremento tras la exposición al frío<sup>58,61</sup>. La endotelina parece que juega un papel más importante en el FR secundario a esclerodermia, donde se ha visto que tiene una acción profibrótica al favorecer la mitosis y estimular la síntesis de colágeno por los fibroblastos<sup>63</sup>. En cualquier caso, no está claro aún si las concentraciones elevadas de endotelina constituyen un mediador o un marcador de daño endotelial.

El papel del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) en el FR primario y secundario está bajo investigación. Este péptido tiene una potente acción vasodilatadora y su abundante presencia en los nervios perivasculares sugiere que pueda intervenir en el control del tono vascular periférico. Se ha demostrado que en los pacientes con FR prima-

rio y secundario a esclerodermia hay un déficit de neuronas PRGC-inmunoreactivas en las capas epidérmicas y subepidérmicas de la piel de los dedos<sup>64</sup>. Así mismo la infusión intravenosa de PRGC en pacientes con FR aumenta el flujo sanguíneo cutáneo en las manos<sup>65,66</sup>. Estos datos apoyan el papel de este péptido en la patogenia del FR, si bien es improbable que, en la microvascularización, la pérdida aislada de la capacidad vasodilatadora sea suficiente para producir la palidez del FR en ausencia de un mecanismo vasconstrictor activo.

## **6. DIAGNOSTICO.**

El diagnóstico del FR es fundamentalmente clínico y se basa en la anamnesis y en el examen físico. La valoración clínica del paciente debe comenzar con una descripción detallada de los síntomas que presenta. Cuando los cambios trifásicos de color están presentes el diagnóstico es sencillo pero esto no sucede en todos los enfermos y muchos solo experimentan una o dos fases, generalmente, palidez y cianosis<sup>22</sup>; son indispensables los antecedentes de iniciación súbita después de la exposición al frío o estímulos emocionales. Puede servir de ayuda el empleo de cuestionarios con preguntas no sugerentes y fotografías con los distintos cambios de coloración; en un estudio en el que se combinaron ambos procedimientos se alcanzó una especificidad y sensibilidad del 100% para el diagnóstico del FR<sup>67</sup>.

En cada paciente debe hacerse una completa historia con especial énfasis en los signos y síntomas de enfermedades del tejido conectivo, tales como artralgias, edema o induración de la piel, telangiectasias, úlceras digitales, erupciones cutáneas, fotosensibilidad, disfagia y

síndrome seco. Es necesario investigar datos referentes a la profesión, aficiones, deportes, medicamentos, "equivalentes" vasoespásticos (migraña, angor) y antecedentes de alteraciones vasculares para excluir otras etiologías (tabla 3). La exploración física debe incluir una valoración concienzuda de la presencia y calidad de los pulsos periféricos, signo de Allen y maniobras sobre el estrecho torácico.

**TABLA 3**

**ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL FENOMENO DE RAYNAUD**

■ **Enfermedades del tejido conectivo**

Esclerosis sistémica progresiva  
Lupus eritematoso sistémico  
Artritis reumatoide  
Dermato-polimiositis  
Enfermedad mixta del tejido conectivo  
Poliarteritis nudosa

■ **Enfermedades hematológicas**

Crioproteinemia y crioglobulinemia  
Hematoaglutininas frías  
Policitemia vera  
Trombocitosis  
Leucemia

■ **Enfermedades arteriales**

Tromboangeítis obliterante  
Oclusión arterial embólica o trombótica

■ **Compresión neurovascular**

Síndrome del estrecho torácico  
Síndrome del túnel carpiano

■ **Laborales**

Trabajadores que emplean instrumentos de percusión y vibratorios  
Acroosteolisis por cloruro de polivinilo

■ **Fármacos y sustancias**

Derivados del cornezuelo de centeno  
Metisergida  
Beta-bloqueantes  
Agentes simpaticomiméticos  
Ciclosporina  
Estrógenos y progestágenos  
Agentes citotóxicos (bleomicina, vinblastina, cisplatino)  
Nicotina  
Cafeína

■ **Neurógenas**

Poliomielitis  
Siringomelia  
Hemiplejía

■ **Neoplasias**

■ **Causas diversas**

Hipotiroidismo  
Hipertensión pulmonar primaria  
Insuficiencia renal crónica

**Modificado de Cardelli MB, Kleinsmith DM<sup>163</sup>**

En los casos dudosos se puede recurrir a pruebas de provocación mediante contacto con agua fría o hielo pero los intentos de reproducir un episodio de vasoespasma mediante la exposición al frío pueden ser difíciles incluso en sujetos con una historia típica<sup>27,68</sup>. Por otro lado, no existe un test estándar y reproducible y algunos autores desaconsejan estas pruebas por la iatrogenia que pueden ocasionar.

Es para el diagnóstico etiológico cuando se precisa la realización de diversas exploraciones complementarias. La selección de las pruebas de laboratorio dependerá de los datos iniciales obtenidos de la historia y exploración y de la sospecha clínica. La investigación básica debe incluir hematimetría, velocidad de sedimentación globular, bioquímica sanguínea, proteinograma, fibrinógeno, elemental de orina, determinación de anticuerpos antinucleares y radiografías de tórax y manos. Algunos autores proponen la realización adicional de capilaroscopia, estudio de motilidad esofágica, estudio funcional respiratorio y determinación de la presión sistólica digital para aumentar el despistaje de enfermedades sistémicas. Sin embargo, estos procedimientos son costosos y deben reservarse para pacientes que presenten enfermedad vasoespástica severa con úlceras y/o gangrena y para aquellos con edad superior a los 40 años puesto que en la población general el FR es primario en la mayoría de los casos, como lo evidencia la baja prevalencia de enfermedades sistémicas y la alta frecuencia de FR<sup>27</sup>.

A lo largo de los años se han empleado diferentes técnicas de laboratorio para mejorar la precisión diagnóstica del FR. Inicialmente, la arteriografía de la mano y dedos sirvió para comprobar la frecuente coexistencia de oclusión vascular y vasoespasma en pacientes con

FR<sup>69</sup>, así en un estudio con angiografía digital criodinámica se comprobó que en un grupo de 39 enfermos con FR, 35 tenían vasoespasmismo digital basal y 34 lesiones obstructivas en las arterias digitales<sup>70</sup>. Estudios posteriores, más amplios, han demostrado que los hallazgos de la arteriografía son inespecíficos y no se correlacionan con el diagnóstico de FR. Por lo general, la angiografía suele ser normal en el FR primario mientras que en los secundarios, sobre todo en las enfermedades sistémicas, es frecuente encontrar lesiones orgánicas, si bien hay pacientes con lesiones vasculares sin FR y otros con FR y arteriografía normal.

La correlación entre la arteriografía de la mano con las nuevas técnicas no-invasivas para el examen de los vasos digitales es bastante buena<sup>71</sup>, por lo que, raramente, es necesaria para establecer el diagnóstico de FR. Actualmente la indicación de la arteriografía es muy limitada y solo se emplea para evaluar lesiones arteriales proximales susceptibles de corrección quirúrgica<sup>22</sup>.

El tiempo de recuperación de la temperatura cutánea, después de la inmersión de la mano en agua fría, se ha empleado en el FR como método diagnóstico y para el seguimiento de los efectos terapéuticos de distintos fármacos. El procedimiento técnico es el siguiente: mediante un termómetro de temperatura cutánea se mide la temperatura digital, luego se sumerge la mano en agua fría durante un tiempo determinado y, finalmente, se cronometra el tiempo necesario para volver a alcanzar la temperatura preinmersión. En un estudio en el que se sumergía la mano en agua fría durante 20 segundos, se observó que en los controles sanos la temperatura se recuperaba en menos de 15 minutos mientras que en los pacientes con FR fue superior a 30 minutos<sup>72</sup>. Esta prueba tiene como inconvenientes la baja especificidad y

la ausencia de unos parámetros estándar para la temperatura del agua y el tiempo de inmersión. La **termografía**, que mide los gradientes térmicos a lo largo de los dedos de la mano, se vale de una técnica semejante. A través de la determinación de la temperatura digital, Vayssairat et al han diseñado una nueva prueba diagnóstica basado en la hiperemia reactiva postisquémica inducida por el frío<sup>73</sup>. Con esta prueba se logra una sensibilidad del 93% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de FR, además, aporta su sencillez, reproducibilidad y bajo costo; a pesar de ello, no se han realizado estudios que contrasten estos resultados y su empleo no se ha extendido.

La **pletismografía** mide el aumento de volumen de los dedos a causa de la entrada de sangre en ellos, de esta manera puede aportar información cualitativa sobre la perfusión en una determinada región anatómica pero no de un vaso sanguíneo específico. Esta técnica se empleó en el FR para valorar las anomalías de la onda del pulso, comprobándose que los pacientes con FR tenían una onda en forma de espiga que aparecía raramente en sujetos normales<sup>74</sup>. Estos resultados no han sido comprobados por otros autores<sup>75</sup>.

La medición de la **presión sistólica digital** ha sido propuesta como un procedimiento útil para el diagnóstico del FR y de las obstrucciones de las arterias digitales. Para la determinación se coloca un manguito alrededor de la falange proximal del dedo, se infla con una presión superior a la presión sistólica medida en el brazo, y se sitúa un pletismógrafo en la falange distal del mismo dedo para detectar modificaciones de su volumen. Posteriormente, se desinfla el manguito lentamente y el primer incremento de volumen detectado por el pletismógrafo determina la presión sistólica digital. Por lo general, en individuos normales, su



valor es igual que la presión sistólica detectada en el brazo; en cambio, en los pacientes con FR, la presión sistólica digital está muy reducida.

El efecto del enfriamiento local de los dedos se ha empleado como test diagnóstico para el FR (test de Nielsen)<sup>76</sup>. Para ello se hace circular agua fría a través del manguito del dedo al mismo tiempo que se mide la presión sistólica digital. Con este procedimiento se ha observado que, en los pacientes con FR, hay una gran reducción de la presión sistólica digital y que, en muchos casos, se produce un cierre de la arteria digital por lo que la presión detectada es de cero. Son inconvenientes de esta técnica la difícil reproducibilidad y la baja sensibilidad (60%).

La **ultrasonografía** es una técnica de reciente introducción en el diagnóstico médico. El espectro de su aplicación es muy amplio y ha sustituido en muchos casos a otras técnicas invasivas. Su utilidad es indudable para el estudio del sistema vascular y evita, con frecuencia, la realización de arteriografías. Existen, básicamente, dos procedimientos para el análisis Doppler del flujo sanguíneo: el **Doppler pulsado** y el **Doppler continuo** o **modo-D**. Cada uno de ellos presenta ventajas e inconvenientes propios. El modo-D proporciona imágenes de los vasos, de su luz y de las estructuras circundantes, mientras que el Doppler pulsado determina la velocidad de flujo y las turbulencias. El **Doppler-duplex** combina ambos procedimientos con lo que se puede conseguir una detallada información del sistema vascular. Esta técnica se ha empleado en pacientes con FR para monitorizar los efectos de un fármaco sobre el sistema vascular y valorar su eficacia.

## **7. EVOLUCION Y PRONOSTICO.**

Como ya se ha señalado antes el FR primario es un trastorno vasomotor, de curso clínico benigno en la mayoría de los casos, que puede mejorar e, incluso, desaparecer con el tiempo y que solo requiere tratamiento sintomático.

Por el contrario, el pronóstico y la evolución del FR secundario van ligados a los de la enfermedad subyacente. Dentro de este grupo, el FR es un hallazgo muy frecuente en las enfermedades del tejido conectivo y, además, puede ser la única manifestación de una conectivopatía en un estadio precoz; así, en la esclerosis sistémica es el primer síntoma en el 70% de los pacientes y puede preceder en muchos años al desarrollo de la misma y en el lupus eritematoso sistémico (LES) entre el 8 y el 16% (15%) de los enfermos presentan FR antes de desarrollar la enfermedad por completo<sup>5</sup>. Esto condiciona la dificultad de conocer el pronóstico de un FR supuestamente primario y ha llevado a la realización de diversos estudios encaminados a conocer que pacientes permanecerán con un FR primario y cuales desarrollarán una enfermedad sistémica autoinmune<sup>5-8,77,78</sup>.

Los resultados de estos estudios de seguimiento son concordantes y en todos ellos un porcentaje variable (5-19%) de pacientes con FR inicialmente primario desarrollaron síntomas de enfermedades del tejido conectivo (ETC), especialmente ESP. Por este motivo se ha propuesto clasificar el FR sin diagnóstico definitivo en dos grupos: FR primario y sospecha de FR secundario (este último grupo incluye aquellos pacientes con signos y síntomas de ETC pero que no reúnen los criterios de conectivopatía definidos por la American Rheumatology

Association. Priollet et al<sup>7</sup> utilizaron esta clasificación para seguir a 73 pacientes con FR (49 con FR primario y 24 con sospecha de secundario) durante un período medio de 4.7 años; de ellos en 14 se obtuvo un diagnóstico etiológico y todos pertenecían al grupo con sospecha de secundario.

Estos trabajos han servido para determinar que los parámetros clínicos y de laboratorio con mayor poder predictivo para delimitar los enfermos con FR que van a desarrollar una conectivopatía, en concreto una ESP, son la edad de comienzo, la severidad y número de fases del FR, el examen capilaroscópico, la presencia de anticuerpos antinucleares y la aparición de calcificaciones.

Respecto a la edad de inicio el FR primario suele comenzar en la segunda década, por lo general en la adolescencia, mientras que el 70% de los pacientes con FR asociado a una conectivopatía empieza después de los 20 años<sup>79,80</sup>. Por tanto, la presentación de un FR en un sujeto de edad media y, sobre todo, si es mujer debe hacer sospechar una ETC subyacente

La severidad del FR en el momento de su comienzo también se ha considerado como factor pronóstico. Mediante pletismografía fotoeléctrica se ha observado que el FR es más severo en los pacientes con ETC y, además, hay una relación directa entre el grado de severidad y el número de órganos afectados en estos enfermos<sup>5,80</sup>. Para algunos autores el número de fases influye en el pronóstico de manera que la presencia de un FR trifásico se relaciona con mayores trastornos tróficos y un patrón capilaroscópico más alterado<sup>68,81</sup>.

La capilaroscopia se ha propuesto en muchos estudios como una herramienta útil en la detección precoz de ETC en pacientes con FR<sup>6-8,68,80,82-86</sup>. Se ha observado que la presencia de dilataciones capilares, áreas avasculares y la desestructuración de la arquitectura normal del lecho ungueal señalan el desarrollo posterior de una ETC, especialmente esclerosis sistémica. Por el contrario, un patrón capilaroscópico normal o dudoso sostiene la impresión inicial de FR primario.

Por último, la presencia de anticuerpos antinucleares también puede señalar el desarrollo de una enfermedad sistémica. Mientras que en el FR primario solo se observan en el 28% de los pacientes (generalmente a títulos bajos) en el FR asociado a conectivopatías alcanza el 80% y con títulos elevados<sup>79</sup>. Así mismo, la presencia de determinados antígenos específicos en sujetos con FR puede orientar hacia el desarrollo de una u otra ETC. En este sentido, el hallazgo de anticuerpos anticentromero es un factor pronóstico para el desarrollo posterior de un síndrome CREST<sup>78,87,88</sup> y los anticuerpos antitopoisomerasa I para el desarrollo de una ESP<sup>9,78</sup>.

## **8. TRATAMIENTO.**

Desde la descripción inicial del FR se han introducido progresivamente numerosos procedimientos terapéuticos, farmacológicos o no, dirigidos al manejo clínico de los pacientes que sufren este tipo de fenómeno vascular (Tabla 4).

TABLA 4

---

---

TRATAMIENTO DEL FENOMENO DE RAYNAUD

---

---

■ **Medidas preventivas**

Vestuario en capas  
Tejidos especiales: polipropileno, Thinsulate, Gore-Trex  
Evitar el tabaquismo  
Evitar el trabajo y los pasatiempos que requieran vibraciones  
Maniobra giratoria del brazo  
Biorretroalimentación

■ **Tratamiento tópico**

Nitroglicerina  
Agonistas de la PGE<sub>1</sub>

■ **Medicaciones orales**

Agentes simpaticolíticos: reserpina, guanetidina, metildopa  
Bloqueantes alfa-adrenérgicos: fenoxibenzamina, prazosín  
Estimulantes beta-adrenérgicos: terbutalina, isoxuprina  
Vasodilatadores: griseofulvina, ac. nicotínico, papaverina, calcioantagonistas, IECA  
Fibrinolíticos e inhibidores de la viscosidad sanguínea: ketanserina, estanozolol, pentoxifilina

■ **Medidas invasivas**

Reserpina intraarterial  
Iloprost, ketanserina, nicardipina intravenosa  
Dextranos de bajo peso molecular  
Plasmaféresis

■ **Intervención quirúrgica**

Simpatectomía  
Embolectomía  
Corrección del síndrome del estrecho torácico  
Neuroestimulación

---

---

Modificado de Cardelli MB, Kleinsmith DM<sup>163</sup>

El primer paso en la decisión terapéutica del FR es determinar los riesgos potenciales y los beneficios; debe individualizarse el tratamiento para cada paciente en función de la etiología y de la severidad. Las medidas preventivas son beneficiosas en la mayor parte de los casos, y en los leves quizás sea lo único que se requiera. En los pacientes que tienen síntomas leves o poco frecuentemente lo mejor es evitar los medicamento orales o bien utilizarlos de forma cíclica, puesto que los efectos indeseables pueden ser más graves que las propias crisis vasospástica. En los casos más graves habrá que considerar la necesidad de administrar tratamiento empírico con uno o más fármacos, si bien algunos autores no han en-

contrado mayor beneficio asociando dos vasodilatadores con mecanismo diferente que administrando uno solo<sup>27</sup>. Básicamente, el manejo terapéutico de estos enfermos se puede realizar siguiendo el esquema secuencial propuesto por Campbell y LeRoy<sup>68</sup> (Tabla 5).

**TABLA 5**

<b>NIVEL TERAPEUTICO</b>	
<b>Síntomas leves</b>	<b>Medidas preventivas solamente</b>
<b>Síntomas leves a moderados</b>	<b>Medidas preventivas más vasodilatadores tópicos (o sublinguales)</b>
<b>Síntomas moderados</b>	<b>Medidas preventivas más vasodilatadores orales en las estaciones de frío</b>
<b>Síntomas graves</b>	<b>Medidas preventivas más uno o más agentes orales</b>

Según Campbell PM, LeRoy EC<sup>68</sup>

## **8.1. MEDIDAS PREVENTIVAS.**

### **8.1.1. FRIO.**

La medida preventiva más lógica consiste en evitar la exposición al frío para que de esta forma no se ponga en marcha el reflejo simpático de vasoconstricción encargado de mantener constante la temperatura corporal central. Este reflejo produce una intensa vasoconstricción digital y se desencadena por el enfriamiento corporal, por la aplicación de frío en algunas zonas del cuerpo (cara, cuello) y por los cambios bruscos de temperatura. Esta última razón explica el desencadenamiento de los ataques, incluso, en climas templados y lo

desaconsejable de los acondicionadores de aire para estos pacientes.

En las épocas de temperaturas más bajas es recomendable que los enfermos utilicen el vestuario apropiado para mantener la temperatura corporal central al igual que el calentamiento de manos y pies. Para estos propósitos son eficaces las prendas de abrigo confeccionadas con nuevos tejidos con mayor poder de aislamiento térmico como son el propileno y Thinsulate. Se han diseñado, también, guantes y calcetines calentados eléctricamente por un sistema de batería recargable<sup>89</sup> así como bolsas térmicas que conservan el calor durante varias horas mediante sustancias químicas. Se ha propuesto la inmersión de las manos en agua caliente como medida terapéutica eficaz para el FR a través de su efecto vasodilatador<sup>90</sup>.

### **8.1.2. TABACO.**

El tabaquismo es un hábito perjudicial para todas las personas que padecen una enfermedad vascular periférica y, consecuentemente, debe ser evitado por los pacientes con FR. Se ha demostrado que el tabaco, tanto a través de sus efectos agudos como crónicos, disminuye el flujo sanguíneo cutáneo<sup>91,92</sup>; así, en sujetos normales fumar dos cigarrillos disminuye el flujo sanguíneo en un 40% y eleva la resistencia vascular en un 100%<sup>22</sup>. El tabaco, además, provoca una mayor reducción del flujo cutáneo en los pacientes con FR fumadores que en los no-fumadores<sup>54</sup>. La inhalación pasiva de nicotina puede tener el mismo efecto sobre el sistema vascular y potenciar el FR<sup>93</sup>.

### **8.1.3. EJERCICIO.**

Se ha descrito un método simple para abortar los ataques de FR, que puede ser

beneficioso en algunos enfermos. Esta maniobra consiste en girar los brazos en círculos de 360 grados durante 1-2 minutos mientras el sujeto permanece de pie<sup>94</sup>. Parece que la fuerza centrífuga podría incrementar la presión transmural en las arterias digitales, distendiendo los vasos y venciendo el espasmo. El ejercicio físico aeróbico moderado también puede ser beneficioso para reducir la frecuencia e intensidad de los ataques<sup>68</sup>.

#### **8.1.4. STRESS & "BIOFEED-BACK".**

Los resultados de diversas investigaciones indican que las técnicas de relajación y apoyo psicológico (biofeedback) han dado buenos resultados<sup>95-100</sup>. Estas técnicas consisten en sesiones de relajación muscular, control del ritmo respiratorio y autosugestión mediante la exposición de imágenes de calor ambiental y calentamiento de las manos. Aunque los trabajos iniciales indicaban que solo eran eficaces en el FR primario<sup>36</sup> otros más recientes sugieren que son útiles para ambos tipos de FR, primario y secundario, produciendo vasodilatación del lecho capilar y una menor incidencia de úlceras digitales; estos efectos se han llegado a mantener hasta 18 y 24 meses<sup>97,101</sup>. En un estudio de Freedman et al<sup>99,100</sup> se consiguió reducir los síntomas en el 67% de los pacientes con la técnica de biofeedback; esta cifra se elevó al 92% cuando se les sometía a una situación de stress por el frío. Por tanto, estas técnicas psicológicas pueden ser beneficiosas para pacientes bien motivados junto con ciclos periódicos de actualización.

#### **8.1.5. FARMACOS.**

Las drogas que estimulan el sistema nervioso simpático tanto a nivel central como periférico (cafeína, nicotina, pseudoefedrina, anfetaminas) deben ser evitadas, al igual que



todos aquellos fármacos capaces de producir por sí mismo un FR (beta-bloqueantes, ergotamina, metisergida, estrógenos-progestágenos, cloruro de polivinilo, imipramina, alfa--interferón humano recombinante, bromocriptina, ciclosporina, vinblastina, cisplatino, bleomicina).

#### **8.1.6. INSTRUMENTOS VIBRATORIOS.**

En las dos últimas décadas se ha descrito una patología ligada al empleo de instrumentos vibratorios que incluye el desarrollo de neuropatías periféricas y espasmos vasculares tras la exposición al frío (**FR inducido por vibraciones**)<sup>102</sup>. Estos síntomas se desarrollan en profesiones en las que se emplean herramientas vibratorias de alta frecuencia como picapedreros, remachadores, molineros, leñadores, operadores de martillos neumáticos y pulidores. Esta forma de FR suele acompañarse de alteraciones neurológicas y musculares tales como parestesias, disestesias, dolores lancinantes y debilidad en la musculatura de la mano<sup>103</sup>. El FR de origen ocupacional puede ser reversible en algunos pacientes si estos cambian de actividad en los estadios iniciales del proceso. Esta patología tiene gran importancia epidemiológica (entre el 30-80% de los trabajadores pueden presentarlo) además del coste económico que conlleva al tratarse de una enfermedad profesional. Las medidas terapéuticas son, fundamentalmente, preventivas y consisten en emplear las nuevas herramientas antivibratorias, sujetarlas con la menor fuerza posible, accionarlas a velocidades reducidas, usar guantes gruesos y no trabajar más de dos horas al día con estos utensilios.

Por extensión, los pacientes con FR de otro origen (primario o secundario) deben evitar el empleo de estos instrumentos en sus actividades profesionales y aficiones habituales.

## **8.2. MEDIDAS FARMACOLOGICAS.**

El desconocimiento de la patogenia exacta del FR ha justificado, con fines terapéuticos, el ensayo de muchas drogas con mecanismos de acción muy diferentes. Los resultados conseguidos han sido muy dispares y todavía no hay un fármaco definitivo que supere en eficacia a todos los demás.

### **8.2.1. SIMPATICOLITICOS.**

La implicación de una hiperactividad del sistema nervioso simpático en la patogenia del FR condujo al empleo de los fármacos simpaticolíticos como primer tratamiento en estos enfermos. Este grupo de medicamentos se ha utilizado, en muchos casos, con buenos resultados pero los ensayos controlados existentes son escasos y su empleo ha quedado limitado por sus efectos secundarios y por la aparición de nuevas drogas con mayor eficacia e inocuidad.

La reserpina es un agente simpaticolítico que deplecciona las terminaciones nerviosas de noradrenalina produciendo un efecto vasodilatador por ausencia del tono simpático. Su empleo en el FR comenzó en los años sesenta y se ha administrado en múltiples ensayos por vía oral e intrararterial. La reserpina oral consigue mejorar los síntomas en el 50% de los pacientes con FR primario y secundario pero, a veces, son necesarias dosis muy altas<sup>69,104</sup>. Los efectos beneficiosos de la reserpina intrararterial se describieron por vez primera en 1967<sup>105</sup>, sin embargo, los estudios posteriores son muy contradictorios tanto en los resultados conseguidos como en la duración de los efectos<sup>27,106</sup>, además, esta vía de administración es peligrosa y puede ocasionar daño en la pared arterial<sup>69</sup>. Los efectos secundarios más importantes

son la hipotensión postural y los cuadros depresivos.

El **prazosin** es un antagonista de los receptores alfa<sub>1</sub> adrenérgicos postsinápticos con mayor acción sobre las fibras musculares lisas, lo que le convierte en un eficaz vasodilatador periférico tanto arterial como venoso. Su utilización para el tratamiento del FR se recomendó desde la descripción del primer caso por Waldo en 1979<sup>107</sup>. Posteriormente, se ha mostrado su eficacia tanto en el FR primario como secundario con dosis de 2 a 8 mg/día si bien la mejoría tiende a disminuir con el tratamiento prolongado, posiblemente debido a un fenómeno de taquifilaxia que obliga a aumentar la dosis. Los efectos secundarios más habituales son la hipotensión ortostática, retención hidrosalina, cefaleas y rash; algunos sujetos pueden desarrollar anticuerpos antinucleares.

La **guanetidina** es captada y almacenada en las terminaciones adrenérgicas donde, posteriormente, inhibe la liberación de noradrenalina en las sinapsis. En el FR se ha empleado sola y asociada a otros fármacos con objeto de reducir los efectos secundarios, fundamentalmente, la hipotensión ortostática que produce<sup>69</sup>; a diferencia de la reserpina no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que carece de efectos sobre el sistema nervioso central. Los efectos conseguidos en el FR son desiguales y no hay series amplias para valorar su eficacia con exactitud.

La **fenoxibenzamina**, **fentolamina** y **tolazolina** son bloqueadores inespecíficos de los receptores alfa-adrenérgicos que se emplearon hace años en el tratamiento del FR. Coffman y Cohen compararon los efectos de la administración intraarterial de fentolamina,



nitroprusiato y nitroglicerina en un grupo de sujetos normales sometidos a vasoconstricción por exposición al frío y encontraron que la fentolamina era el más eficaz para incrementar el flujo sanguíneo digital y el único capaz de aumentar el flujo capilar<sup>108</sup>; este fármaco solo se encuentra disponible para su administración parenteral. La tolazolina aumenta el flujo sanguíneo cutáneo en sujetos normales administrada tanto por vía oral como parenteral y se ha visto que puede ser útil en el tratamiento del FR asociada a otros agentes, como la reserpina<sup>27</sup>. Con fenoxibenzamina solo hay un estudio controlado en pacientes con FR en el que se comprobó una mejoría del tiempo de recuperación de la temperatura cutánea tras la exposición al frío<sup>109</sup>. La frecuencia y severidad de los efectos indeseables de este grupo de drogas impiden su uso rutinario en el manejo del FR y están contraindicados en pacientes con cardiopatía o ulcus péptico<sup>104</sup>.

La **alfa-metildopa** actúa a nivel central como bloqueante de los alfa-receptores adrenérgicos y como falso neurotransmisor para la noradrenalina. En un estudio no controlado se consiguieron buenos resultados en el 75% de los pacientes con una dosis de 1-2 gr/día<sup>110</sup>. Este efecto beneficioso no fue comprobado en un ensayo posterior de Strozzi et al<sup>111</sup> con una dosis menor. Entre los efectos secundarios de la metildopa destacan la sequedad oral, diarrea, hipotensión postural, test de Coombs positivo en el 30% de los pacientes y anemia hemolítica en el 1%.

La **timoxamina** es un antagonista de los alfa-receptores que bloquea la vasoconstricción en el lecho vascular cutáneo. Estudios controlados con esta droga han demostrado, sobre todo en pacientes con FR primario, una mejoría de los síntomas y una recuperación más

rápida del tono vascular tras la vasoconstricción inducida por el frío. Con la dosis empleada (40-80 mg/6 horas) los efectos indeseables fueron raros<sup>112</sup>.

### **8.2.2. ANTAGONISTAS DEL CALCIO.**

El **verapamil** es el más antiguo de los calcioantagonistas y uno de los primeros ensayados en el FR. Su acción más potente la ejerce sobre el corazón y tiene menos efectos sobre el sistema vascular periférico. En el único ensayo realizado no se demostró que fuera eficaz para el tratamiento del FR a pesar de referir los pacientes una mejoría subjetiva<sup>113</sup>.

El **diltiacem** también se ha probado en pacientes con FR en varios ensayos clínicos<sup>114-118</sup>. La dosis administrada varió de 30 a 120 mg tres veces al día y se consiguió una reducción de la frecuencia y severidad de los ataques, sobre todo en las formas primarias. Sin embargo, un estudio más reciente de DaCosta et al no demostró mejoría de los síntomas ni modificaciones del flujo sanguíneo digital en un grupo de pacientes con FR secundario a conectivopatías<sup>118</sup>.

La **nifedipina** es uno de los agentes más útiles en el manejo habitual del FR y, probablemente, con el que mayor experiencia clínica se tiene. Su acción principal la ejerce como vasodilatador periférico. Múltiples estudios han demostrado que es capaz de reducir la frecuencia, severidad y duración de los ataques<sup>119-125</sup>. No obstante, muchos de ellos no han evidenciado con técnicas objetivas sus efectos beneficiosos sobre el flujo sanguíneo digital en estos pacientes<sup>119,120,124</sup>. La dosis empleada es variable y oscila de 30 a 80 mg/d. Los efectos secundarios más frecuentes se deben a la vasodilatación periférica y, entre ellos, se incluyen,

cefalea, rubefacción facial y, más raramente, edema periférico. Por lo general, desaparecen con la terapia continua y no obligan a retirar el fármaco<sup>104</sup>.

La **nicardipina** es un bloqueante de los canales de calcio de síntesis más reciente y con estructura semejante a la nifedipina. Administrada por vía endovenosa (15 mg/hora) aumenta la temperatura cutánea y mejora la recuperación del vasoespasmio inducido por el frío en pacientes con FR primario; esta acción vasodilatadora no se comprobó en los enfermos con FR secundario<sup>126</sup>. La administración por vía oral con una dosis de 30 mg/8 horas consiguió mejorar el dolor y la frecuencia de los ataques en los sujetos con FR primario, siendo menor la eficacia en el grupo de pacientes con FR secundario<sup>127</sup>. En contraposición, un estudio de Wigley et al<sup>128</sup> no demostró ninguna acción beneficiosa de este fármaco sobre los episodios de vasoespasmio; si se comprobó que la nicardipina era capaz de inhibir in vivo la activación plaquetaria aunque este hecho no se relacionó con la respuesta clínica. Un reciente estudio multicéntrico realizado en pacientes con FR primario demostró que reducía de manera significativa el número de crisis pero no la intensidad de las mismas y, además, no detectó diferencias en las pruebas de hiperemia reactiva<sup>129</sup>.

La **nisoldipina** es un calcioantagonista de acción más prolongada y con mayor selectividad como relajante de las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos. Este fármaco se ha administrado a pacientes con FR primario en dos ensayos clínicos con resultados muy dispares. Un primer estudio con una dosis de 10-20 mg/día encontró una reducción de la frecuencia de los episodios pero no de la severidad<sup>130</sup>. Este ensayo no incluía ninguna técnica de valoración objetiva y los efectos secundarios registrados fueron leves e

infrecuentes. En un segundo estudio, con una dosis de 5-10 mg al día, no se demostró mejoría de los síntomas, variación del flujo sanguíneo, deformabilidad de los hematíes ni agregación plaquetaria<sup>131</sup>. Los efectos secundarios fueron frecuentes por lo que los autores consideraron que la dosis empleada fue suficiente para alcanzar unas concentraciones plasmáticas adecuadas.

### 8.2.3. INHIBIDORES DE LA SEROTONINA.

La implicación de la serotonina (5-hidroxitriptamina) en la patogénesis del FR ha promovido el empleo de fármacos antiserotoninérgicos como parte del tratamiento de este proceso. Entre ellos, la **ketanserina** es un antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos que bloquea la vasoconstricción y la agregación plaquetaria inducida por serotonina; además, mejora la deformabilidad de los hematíes y tiene acción alfa<sub>1</sub> adrenolítica a dosis alta. Seibold y Terregino observaron que la ketanserina intravenosa no aumentaba el flujo sanguíneo digital si se administraba antes de la exposición al frío pero producía vasodilatación si se hacía durante la vasoconstricción<sup>132</sup>. Esto les hizo postular que la serotonina podría jugar un papel en el mantenimiento del vasoespasmo inducido por el frío pero no en su inicio.

La ketanserina se ha administrado en diversos ensayos como tratamiento para pacientes con FR primario y secundario<sup>133-137</sup>. Algunos trabajos recomiendan su empleo, fundamentalmente, en el FR asociado a la ESP, en la que la lesión endotelial y la hiperplasia de la íntima producen una activación plaquetaria y descarga de serotonina de manera continua<sup>104,134,136,138,139</sup>. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido refrendada por otros autores<sup>135,137</sup>.

La mayoría de los ensayos realizados con ketanserina incluyen un número pequeño de enfermos y los resultados son muy dispares entre ellos; mientras unos han demostrado una disminución de la frecuencia y severidad de los ataques otros no ha comprobado ningún efecto. Además, la mayoría de las técnicas empleadas en los ensayos no han detectado modificaciones sustanciales del flujo sanguíneo.

Para intentar aclarar definitivamente la eficacia de este fármaco en el FR se realizó en 1988 un estudio multicéntrico, doble ciego, con una muestra de 222 pacientes con FR primario y asociado a conectivopatías<sup>54</sup>. La dosis administrada fue de 40 mg tres veces al día y se estudio el flujo sanguíneo digital mediante pletismografía. Al finalizar el ensayo se comprobó que la ketanserina mejoraba los síntomas subjetivos de los pacientes con FR, fundamentalmente, reduciendo la frecuencia de los ataques (34% con ketanserina versus 18% con placebo), con respuesta similar en pacientes con FR primario y secundario. No hubo diferencias significativas en la mejoría de la severidad y duración de los ataques ni modificaciones en el flujo sanguíneo digital. Este estudio concluye recomendando la utilización de la ketanserina en el FR primario y secundario cuando fracasan las medidas convencionales.

Los efectos secundarios de la ketanserina incluyen sedación, vértigos, sequedad de boca, escotomas y ansiedad. Dado que prolonga el intervalo QT hay que evitar la administración simultánea de antiarrítmicos y diuréticos que provoquen pérdidas de potasio<sup>54</sup>.

#### **8.2.4. INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA.**

Los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA), como el **captopril**



y **enalapril**, tienen sus principales indicaciones en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca congestiva. Dentro de las enfermedades sistémicas son muy eficaces para el control de la hipertensión arterial y de las crisis renales en los pacientes con ESP<sup>140</sup>. El mecanismo de acción más conocido de los IECA es el bloqueo de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I; la angiotensina II es un potente vasoconstrictor que produce un aumento de la concentración intracelular de calcio en las células musculares lisas, por tanto, su disminución origina una relajación del tono vascular.

El posible efecto beneficioso de los IECA en el FR se describió por vez primera en dos pacientes con crisis esclerodérmicas tratados con captopril en los que se comprobó la curación de las úlceras digitales en varias semanas<sup>140</sup>. Posteriormente, los resultados han sido desiguales en estudios más amplios que emplearon captopril (25 mg/8 horas) o enalapril (20 mg/día)<sup>141-143</sup>. Mientras que unos han observado una reducción de la frecuencia y severidad de los ataques<sup>141,143</sup>, especialmente en pacientes con FR primario, otros no han conseguido mejorar la sintomatología a pesar de demostrar un aumento del flujo sanguíneo cutáneo<sup>142</sup>. El efecto vasodilatador de los IECA sobre el lecho vascular periférico se cree que es producido por el acúmulo de bradikinas circulantes al inhibir la cinasa II y no por disminución de la angiotensina II<sup>144</sup>.

#### **8.2.5. TERAPIA HORMONAL.**

Las **hormonas tiroideas** (triiodotironina, T<sub>3</sub>) se han usado en un estudio piloto, abierto y no controlado, como tratamiento en pacientes con FR secundario<sup>145</sup>. La dosis empleada fue de 80 µg/día durante 12 semanas con objeto de conseguir un estado de hiperti-

roidismo. Se logró una mejoría clínica en todos los pacientes, con reducción de la duración y número de ataques. Los efectos secundarios fueron leves (palpitaciones y sofocos) y se controlaron al reducir la dosis. El mecanismo de acción es desconocido y se postula que podría reducir el tono vasoconstrictor periférico a través del estímulo de los receptores  $\alpha_2$  centrales o de los receptores beta-adrenérgicos.

Anecdóticamente, se ha empleado **derivados androgénicos** por vía intramuscular en algunos enfermos con FR refractario a otros tratamientos pero los importantes efectos secundarios limitan su empleo de forma prolongada.

#### **8.2.6. PROSTAGLANDINAS Y DERIVADOS.**

En los últimos años se ha puesto gran interés en las prostaglandinas y sus derivados, así como en los fármacos capaces de influir en el metabolismo de las mismas, por la actividad vasodilatadora y antiagregante plaquetaria que poseen. El efecto vasodilatador de algunas prostaglandinas (producido por un aumento del AMPc con disminución subsiguiente del calcio intracelular) ha permitido que se introduzcan como nuevas armas en el arsenal terapéutico de la patología vascular.

Entre las prostaglandinas y derivados análogos, la  $PGE_1$  y la  $PGI_2$  (**prostaciclina, epoprostenol**) fueron las primeras ensayadas en el FR<sup>146,147</sup>. Con la  $PGE_1$  se ha conseguido una curación de las úlceras cutáneas y una mejoría de los síntomas que se mantuvo varias semanas después de finalizar el tratamiento<sup>148,149</sup>. Su principal inconveniente reside en la necesidad de administrarlo a través de una vía central por la frecuente aparición de trombofle-

bitis. Esto ha limitado su empleo, reservándose para casos severos<sup>149,150</sup>. La PGI<sub>2</sub> (prosta-ciclina, epoprostenol) tiene un potente efecto vasodilatador y ha logrado efectos similares a la PGE<sub>1</sub>; sin embargo, su inestabilidad química y corta vida media dificultan su utilización de forma rutinaria<sup>147,151,152</sup>. Tanto la PGE<sub>1</sub> como la PGI<sub>2</sub> producen como efectos secundarios cefalea, rubefacción facial, acúfenos, vómitos y diarrea. Más recientemente, se ha empleado el iloprost, derivado estable de la PGI<sub>2</sub> con vida media más larga y efecto antiagregante más potente<sup>153-156</sup>. La administración se realiza, también, por vía intravenosa y sus efectos secundarios son similares pero mejor tolerados al ser dosis-dependiente.

Entre las drogas capaces de modificar la síntesis de prostaglandinas la más ensayada en pacientes con FR es el **dazoxiben**. Esta sustancia es un derivado imidazólico que inhibe selectivamente a la tromboxano sintetasa; esto origina una disminución de los niveles de tromboxano A<sub>2</sub> (potente vasoconstrictor y antiagregante plaquetario) y una desviación de los precursores hacia la síntesis de prostaglandinas con efecto vasodilatador y antiagregante. Con este planteamiento teórico se empleó en pacientes con FR; sin embargo, varios estudios realizados, controlados y doble ciego, no han demostrado que este fármaco sea eficaz en el FR primario ni secundario<sup>55,157-160</sup>. Con una dosis de 100 mg/6 h no se consiguió mejorar de forma significativa la sintomatología ni modificar la temperatura cutánea y el flujo sanguíneo digital.

#### 8.2.7. MISCELANEA.

La **nitroglicerina** es un vasodilatador directo con mayor acción sobre el sistema venoso que arterial que se ha empleado en el tratamiento del FR por diferentes vías de ad-

ministración. Sin embargo, Coffman y Cohen<sup>161</sup> demostraron que administrado por vía intrarterial lograba aumentar el flujo sanguíneo digital más que el nitroprusiato sódico. Su mecanismo de acción consiste en activar la guanilciclase celular aumentando los niveles de GMPc, el cual cambia la dinámica bioquímica de la defosforilación de la miosina y relaja el músculo liso vascular. La aplicación cutánea de nitroglicerina tópica ha sido la primera forma de administración y la más empleada en el manejo del FR. Inicialmente, su uso quedó limitado por la frecuente aparición de cefalea y mareos. Estos efectos indeseables se pueden reducir, sin disminuir la eficacia, aplicando la nitroglicerina al 1% y no más de 10 cm cada vez<sup>162</sup>. De esta manera se logra reducir la frecuencia y severidad de los episodios al mismo tiempo que las úlceras cicatrizan mejor. Sin embargo, los efectos conseguidos son temporales por lo que se requieren aplicaciones repetidas. A pesar de todo, algunos autores han cuestionado su eficacia<sup>27,104,163</sup> y nunca deben emplearse como monoterapia. La nitroglicerina sublingual también se ha sugerido como tratamiento para los pacientes con ataques menos frecuentes<sup>163</sup>.

La **pentoxifilina** es una sustancia con propiedades hemorreológicas que se emplea en patología vascular orgánica por su capacidad de mejorar la flexibilidad de los hematíes. En algunos enfermos con FR se ha observado una reducción de la filtrabilidad de los hematíes y un aumento de la viscosidad sanguínea, sobre todo tras la exposición al frío<sup>28,29</sup>. Estos hechos justificaron su empleo en un ensayo clínico, no controlado, con un reducido grupo de pacientes con FR<sup>164</sup>. Con la dosis empleada (400 mg/8 h) se comprobó un aumento del flujo sanguíneo periférico junto con una mejoría clínica, tanto en condiciones basales como tras la exposición al frío. Simultáneamente se objetivó un aumento de la deformabilidad eritrocitaria,

un aumento de los niveles de antitrombina III y una disminución de la concentración plasmática de fibrinógeno.

El **blufomedil** es un fármaco con efecto vasodilatador arteriolar que, además, es capaz de abrir los esfínteres precapilares cerrados por el frío. En un estudio controlado en enfermos con FR primario se comprobó que disminuía la frecuencia y severidad de los episodios vasospásticos con una dosis de 600 mg/día<sup>165</sup>. Estos resultados se correlacionaron con una mejoría hemodinámica demostrada mediante hallazgos capilaroscópicos. Los efectos secundarios fueron escasos.

El **aceite de pescado** posee un alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 que son capaces de desplazar al ácido araquidónico como sustrato para la ciclooxigenasa y la 5-lipoxigenasa. Estos ácidos dan lugar a la síntesis de prostaglandina I<sub>3</sub>, dotada de efecto vasodilatador y antiagregante, y tromboxano A<sub>3</sub>, sustancia biológicamente inerte. Además, la incorporación de ácidos grasos omega-3 a la membrana del hematíe aumenta la deformabilidad de los mismos<sup>86</sup>. Estos hechos condujeron a la hipótesis del posible efecto beneficioso de los suplementos dietéticos con aceite de pescado en las enfermedades cardiovasculares<sup>166</sup>. Basado en esto y en el papel que las prostaglandinas pueden jugar en la patogenia del FR, se realizó un ensayo controlado, doble ciego, con suplemento de aceite de pescado en pacientes con FR<sup>167</sup>. En este estudio se observó que el aporte de aceite de pescado aumentaba la tolerancia al frío y retrasaba el comienzo de los episodios vasoespásticos en los enfermos con FR primario pero no en aquellos con FR secundario.



Los **dextranos de bajo peso molecular** (dextrano 40) son expansores del plasma con capacidad para reducir el apilamiento de los hematíes en los capilares, la adhesividad plaquetaria y la viscosidad sanguínea. Por estas razones se han empleado en infusiones intermitentes para incrementar el flujo sanguíneo digital en pacientes con FR. Los estudios realizados son anecdóticos y con resultados contradictorios que no permiten recomendar su empleo de forma sistemática<sup>22</sup>. Como efectos secundarios puede originar edema pulmonar por sobrecarga de fluidos y, más raramente, fracaso renal agudo y reacciones anafilactoides.

Otras drogas como el **ácido nicotínico** y sus derivados, **griseofulvina**, **hidralacina**, **papaverina**, **carbamecequina**, **naftidrofuryl**, **ticlopidina**<sup>168-171</sup> se han utilizado ocasionalmente, con resultados muy dispares y, generalmente, poco contrastados.

#### **8.2.8. PLASMAFERESIS.**

La **plasmaféresis** consiste en la sustitución del plasma del paciente por soluciones de albúmina o plasma fresco congelado. Esta técnica tiene una clara utilidad en el FR asociado a enfermedades que cursan con un síndrome de hiperviscosidad (mieloma, enfermedad de Waldenstrom) o con presencia de proteínas anómalas (crioglobulinemias, criofibrinogemias). Además, se ha empleado con éxito en pequeños grupos de pacientes con FR de otro origen en los que el tratamiento convencional había fracasado<sup>172,173</sup>. En este último caso, la aplicación de este procedimiento se basa en el hallazgo de un aumento de la viscosidad sanguínea en estos enfermos cuando se exponen a bajas temperaturas<sup>29</sup>. En estos ensayos se practicaron sesiones semanales, durante 4 semanas, con recambio de 2-2.5 litros de plasma en cada sesión. En la mayoría de los enfermos se comprobó una mejoría de los síntomas

subjetivos y una cicatrización de las úlceras digitales que permaneció hasta 6 meses; mediante estudio con Doppler se constató un aumento del flujo sanguíneo en las arterias digitales.

El mecanismo de acción no es bien conocido y se cree que consigue reducir la viscosidad sanguínea a través de la disminución de los inmunocomplejos circulantes, de los niveles de fibrinógeno y de beta-tromboglobulina y de la agregación plaquetaria. Los inconvenientes de esta técnica son su elevado coste y el riesgo asociado al empleo de hemoderivados, por lo que quedaría reservada para casos extremos.

#### **8.2.9. FIBRINOLISIS.**

El **estanozolol** es un esteroide anabolizante de escaso efecto virilizante y con capacidad para aumentar la actividad fibrinolítica sanguínea<sup>174</sup>. Este fármaco ha dado buenos resultados en el tratamiento del FR<sup>175,176</sup>. En un primer estudio, no controlado, se logró una mejoría clínica y un aumento del flujo sanguíneo digital medido por pletismografía en todos los enfermos, tanto con FR primario como secundario<sup>175</sup>. La dosis empleada fue de 10 mg/día durante dos períodos de tres meses, con un intervalo libre de tres meses entre ambos. Los efectos se mantuvieron durante el período sin tratamiento aún a pesar de la normalización de los niveles plasmáticos de fibrinógeno. Estos autores recomendaron su empleo como última alternativa por los frecuentes efectos indeseables encontrados (amenorrea, hirsutismo, acné y retención hidrosalina) que limitan su empleo, sobre todo, en mujeres jóvenes.

Recientemente, un segundo ensayo, controlado y doble ciego, ha demostrado la eficacia de este fármaco en pacientes con FR asociado a ESP pero no en aquellos con FR

primario<sup>176</sup>. Estas diferencias se explicarían porque en la esclerodermia se ha comprobado la presencia de depósitos de fibrina en las paredes vasculares junto con la existencia de una hiperfibrinogenemia y una disminución de la actividad fibrinolítica. Por el contrario, estudios actuales en el FR primario no han demostrado anormalidades en la actividad fibrinolítica ni en los niveles plasmáticos de fibrinógeno por lo que se sospecha que estos factores no intervendría en la patogenia. Estos hallazgos sugieren la utilidad del estanozolol para el tratamiento de las alteraciones microvasculares de la esclerodermia; no recomendándose para el tratamiento del FR primario.

Se ha comunicado, también, un caso de mejoría prolongada del FR en un enfermo afecto de ESP que fue sometido a tratamiento fibrinolítico con **activador tisular del plasminógeno (r-TPA)** por un infarto agudo de miocardio<sup>177</sup>. Este hecho apoyaría la implicación de las alteraciones de la fibrinólisis y el depósito de fibrina en la patogenia de la ESP y su relación con el FR en estos enfermos.

### **8.3. MEDIDAS QUIRURGICAS.**

#### **8.3.1. SIMPATECTOMIA.**

La **simpatectomía cervicotorácica** fue comúnmente utilizada en el pasado para tratar pacientes con FR severo. En los múltiples estudios iniciales se consiguió mejorar los síntomas en el 50-60% de los enfermos, si bien las recaídas fueron frecuentes después de un período variable (meses o años) tras la intervención<sup>22</sup>. Los seguimientos a largo plazo han demostrado que esta técnica es más beneficiosa en pacientes con FR primario que en aquellos con FR



asociado a ETC<sup>27,178</sup>.

Los distintos procedimientos quirúrgicos empleados incluyen la resección pre o posganglionar de la cadena torácica y la extracción parcial o completa del ganglio estrellado. Inicialmente se describió un menor índice de recaídas con la simpatectomía preganglionar pero estudios posteriores no han encontrado diferencias entre los resultados de una y otra técnica. El abordaje quirúrgico puede realizarse por vía supraclavicular, transaxilar o paraespinal con resección de la tercera costilla. La exposición puede ser transpleural o extrapleural; esta última presenta menor frecuencia de complicaciones. Entre las complicaciones descritas destacan el neumotórax, hemotórax, derrame pleural, atelectasia y neuralgia. El abordaje paraespinal puede producir cefaleas intensas y la extirpación del ganglio estrellado un síndrome de Horner. La simpatectomía origina, además, algunos efectos indeseables como son sequedad de la piel de las manos por disregulación de la perspiración y empeoramiento del FR en las extremidades inferiores en algunos casos.

En cuanto a la simpatectomía lumbar ésta se ha practicado con éxito en pacientes con FR de los pies obteniéndose resultados beneficiosos en el 80% de los casos<sup>179</sup>. Este efecto, a diferencia de la simpatectomía cervicotorácica, suele ser permanente.

Los motivos por los que fracasa la simpatectomía cervicotorácica en los pacientes con FR permanecen desconocidos. Se han postulado múltiples teorías para explicar el elevado índice de recidivas tras la intervención pero ninguna de ellas explica por completo los motivos de la recuperación del tono vascular y del reflejo vasoconstrictor desencadenado por el frío.

Además, tampoco se han encontrado razonamientos convincentes que aclaren la diferencia entre los resultados de la simpatectomía cervical y lumbar. El fracaso de la simpatectomía cervical ha sido usado por algunos autores como evidencia de la teoría de Lewis que postula un fallo local en las arterias digitales como mecanismo responsable del FR primario.

Recientemente, se ha descrito una nueva técnica de **simpatectomía digital supraselectiva** consistente en liberar las ramas terminales de los nervios simpáticos y extirpar la adventicia de las arterias digitales<sup>180,181</sup>. Con esta intervención se han conseguido buenos resultados a medio plazo pero queda por aclarar su eficacia en períodos de seguimiento más prolongados. Es posible que este procedimiento represente una alternativa a la simpatectomía proximal y que abra nuevas perspectivas para el tratamiento quirúrgico.

### **8.3.2. BLOQUEO SIMPATICO.**

El bloqueo simpático del ganglio estrellado mediante la administración de anestésicos locales (bupicaína, procaína) se ha realizado, en algunas ocasiones, para evaluar el pronóstico de la simpatectomía quirúrgica y como medida terapéutica transitoria mientras se adoptan otros procedimientos en pacientes con FR muy severo<sup>104</sup>. Con esta técnica se logra aumentar el flujo sanguíneo y elevar la temperatura cutánea en el 50% de los casos. Se han descrito como complicaciones la aparición de neumotórax y de síndrome de Horner transitorio<sup>182</sup>.

### **8.3.3. NEUROESTIMULACION.**

La neuroestimulación eléctrica es un procedimiento empleado desde hace algunos años como tratamiento de enfermedades vasculares periféricas aunque también se ha aplicado de

forma experimental en la cardiopatía isquémica para enfermos con angina incontrolable<sup>183</sup>. Técnicamente consiste en la colocación de electrodos estimuladores en el espacio epidural o bien transcutáneos a nivel de columna lumbar o de extremidades<sup>184</sup>. En el FR se ha utilizado en estudios piloto para pacientes con síntomas rebeldes al tratamiento médico o quirúrgico lográndose mejorar el dolor y aumentar la temperatura cutánea en extremidades; no obstante, estos efectos solo se mantienen mientras perdura la estimulación<sup>184</sup>. La estimulación puede realizarse de manera continua, intermitente o cíclica consiguiéndose efectos más marcados con los electrodos epidurales. Los mejores resultados se han logrado en pacientes con FR primario de corta evolución (menos de cinco años) y en aquellos con simpatectomía previa, quizás por la disminución del tono vasoconstrictor que se produce en estos últimos<sup>185</sup>. El mecanismo de acción no es bien conocido y se postula que se produce por la estimulación de la fibras C antidrómicas de los cordones posteriores y de las fibras simpáticas de la médula espinal; algunos autores han involucrado la liberación de sustancias vasodilatadoras tipo VIP-like o prostaglandinas<sup>186</sup>.

La neuroestimulación eléctrica puede representar una alternativa eficaz para sujetos que no responden a las medidas terapéuticas convencionales; se recomienda valorar primero la respuesta a la estimulación transcutánea y, si es favorable, implantar un estimulador epidural permanente<sup>187</sup>.

#### **8.3.4. CIRUGIA LOCAL.**

En algunos estudios piloto<sup>180,188</sup> se han empleado de forma experimental técnicas de microcirugía para el tratamiento de la isquemia digital crónica. Entre los procedimientos qui-

rúrgicos se ha llevado a cabo la resección de las arterias trombosadas de los dedos isquémicos, el bypass de las obstrucciones arteriales con injertos de vena y la reconstrucción microvascular de las arterias de los arcos palmares con injertos de vasos venosos. Se cree que la resección de un fragmento arterial produce una simpatectomía del vaso con la consiguiente mejoría de la circulación colateral.

Globalmente, los resultados obtenidos son buenos y muy alentadores pero queda por dilucidar si los efectos beneficiosos se mantienen a largo plazo. Además, son necesarios estudios más amplios y controlados que contrasten la eficacia de estas técnicas.

En conjunto, estas medidas no son más eficaces que el tratamiento conservador y farmacológico y quedan reservadas para situaciones extremas. La simpatectomía cervical no tiene cabida en el tratamiento actual del FR asociado a ETC, y su eficacia es muy dudosa en el FR primario; en cuanto a la simpatectomía lumbar aunque eficaz para controlar los episodios vasospásticos de las extremidades inferiores no suele ser necesaria. Respecto al papel de la simpatectomía supraselectiva y las técnicas de reconstrucción vascular es pronto aún para dilucidar su valor. La neuroestimulación eléctrica es recomendable cuando todas las medidas previas han fracasado.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El FR continua siendo un enigma 125 años después de la descripción original de Maurice Raynaud<sup>10,189</sup>. La fisiopatología exacta permanece aún por aclarar y son muchos los mecanismos que se han implicado en su patogenia<sup>10,27,189-192</sup>. Este desconocimiento ha justificado el empleo de drogas muy diversas para el tratamiento del FR. En los últimos tres años se han publicado al menos 86 ensayos con 37 opciones terapéuticas diferentes<sup>10</sup>; de ellas ninguna ha sido registrada por la Food and Drug Administration (FDA) como indicación para el tratamiento del FR. De esto se deduce que todavía no hay un tratamiento claramente superior a los demás y que es preciso continuar en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

Entre los fármacos ensayados la **nifedipina** ha sido el más estudiado y utilizado en el FR. Actualmente, se la considera droga de primera línea y patrón oro para el tratamiento del FR<sup>192</sup>. Su acción principal la ejerce a través de su efecto vasodilatador aunque también actúa sobre la activación plaquetaria y la deformabilidad de los hematíes<sup>193-196</sup>. Numerosos estudios han demostrado que la **nifedipina** disminuye la frecuencia, severidad y duración de los episodios en el FR, y favorece la cicatrización de las úlceras digitales<sup>119,120,197</sup>. Sin embargo, la dosis requerida en el FR para ejercer una acción terapéutica produce, en muchos pacientes, efectos secundarios intolerables derivados de la potente vasodilatación periférica<sup>86,192,198</sup>. Para conseguir una mejor adaptación se han buscado otras pautas de dosificación alternativas. Así, varios estudios han demostrado que la nifedipina a dosis bajas por vía sublingual es eficaz como tratamiento profiláctico para prevenir los episodios de vasoespasma desencadenados por el frío<sup>199-201</sup>; en otros ensayos se han reducido los efectos indeseables mediante la administración de dosis crecientes de nifedipina hasta alcanzar la dosis terapéutica apropiada<sup>112,202,203</sup>.

Recientemente se ha puesto gran interés en la acción vasodilatadora que tienen muchas de las prostaglandinas y derivados de las mismas. Este efecto ha justificado su empleo en el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas<sup>204-206</sup>. En el FR también se han ensayado en varios estudios con buenos resultados iniciales; en ellos se ha demostrado que pueden facilitar la curación de las úlceras cutáneas y mejorar los síntomas hasta varias semanas después de acabar el tratamiento<sup>147,148-150</sup>. No obstante, los resultados esperanzadores han quedado limitados por sus efectos secundarios y, sobre todo, por la necesidad de administrarlos por vía endovenosa. Esto ha promovido la investigación de sustancias análogas a las prostaglandinas con mayor estabilidad química y posibilidades de administración por vía oral. Entre ellas, el limaprost<sup>207-209</sup> y el cicaprost<sup>210</sup> se han utilizado en pacientes con FR; el primero con buenos resultados en estudios preliminares.

Hasta el momento, solo hay un ensayo controlado que compara los efectos de la nifedipina y prostaglandinas en enfermos con FR<sup>211</sup>. Los resultados de este estudio fueron similares con ambos fármacos pero la vía de administración fue diferente (intravenosa para la prostaglandina y oral para la nifedipina). Esto hace que la prostaglandina, a pesar de su eficacia, permanezca restringida para pacientes con FR muy severo.

Una gran parte de los ensayos farmacológicos realizados en pacientes con FR solo han utilizado parámetros clínicos (frecuencia y severidad de los episodios) para valorar la eficacia terapéutica de una sustancia. En estos casos los resultados pueden estar influidos por diversos factores, tales como la subjetividad del enfermo o la propia climatología en el momento del estudio. Para obviar este inconveniente, algunos trabajos han incluido diferentes métodos de

valoración con los que demostrar mediante parámetros objetivos los efectos del fármaco ensayado. Entre ellos se han empleado procedimientos tan dispares como son la angiografía, termografía, pletismografía digital, aclaramiento de radioisótopos y tiempo de recuperación de la temperatura cutánea<sup>200</sup>. Aun así en muchas ocasiones estas técnicas no han podido demostrar una correlación entre la mejoría clínica y los efectos hemodinámicos del fármaco.

Nuestro propósito es investigar los efectos terapéuticos de la **nifedipina retardada** y el **misoprostol** en pacientes con FR secundario a enfermedades sistémicas. La **nifedipina retardada** es un preparado que permite una liberación lenta del fármaco. Esta forma galénica aporta una mejor tolerancia con dosis elevadas y un mejor cumplimiento terapéutico por parte del enfermo al reducir el número de tomas diarias. El **misoprostol** es un fármaco de síntesis análogo a la PGE<sub>1</sub>, de reciente comercialización en nuestro país, utilizado para prevenir la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. Posee la ventaja de ser activo por vía oral y tiene, además, una importante acción vasodilatadora; estas dos circunstancias apoyan una posible indicación en el tratamiento de la patología vascular periférica.

Con nuestro estudio pretendemos valorar la eficacia de ambos fármacos, comparar la seguridad y contrastar los resultados clínicos con las modificaciones del flujo sanguíneo producidas en pacientes con FR secundario a enfermedades sistémicas. Para esto último hemos elegido como procedimiento de valoración el Doppler-duplex por ser una técnica no invasiva, tolerable, reproducible, económica, sensible y de amplia disponibilidad en la práctica diaria. El ensayo lo diseñamos como un estudio cruzado, en el que cada enfermo sirve como su pro-



pio control, con el fin de evitar el sesgo existente en las enfermedades cardiovasculares por la variabilidad de los síntomas de un sujeto a otro<sup>212</sup>.

## **OBJETIVOS**

**Este trabajo se emprendió con los siguientes objetivos:**

**1.- Evaluar, mediante un ensayo cruzado y doble ciego, la eficacia y seguridad terapéutica de la nifedipina retardada y el misoprostol en pacientes con FR secundario a enfermedades sistémicas.**

**2.- Estudiar las modificaciones del flujo sanguíneo producidas por la nifedipina y el misoprostol en enfermos con FR secundario.**

**3.- Comprobar la utilidad de la ultrasonografía Doppler-duplex como procedimiento para la monitorización de los efectos farmacológicos sobre el sistema vascular en el FR.**

## **MATERIAL Y METODOS**

## 1. PACIENTES.

En el ensayo participaron 30 pacientes con FR secundario a conectivopatías de los que 20 (15 mujeres y 5 hombres) completaron el estudio. Los enfermos procedían de una consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío especializada en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades sistémicas. Todos tenían una historia típica de FR, caracterizada por episodios paroxísticos de palidez y/o cianosis digital, desencadenados por el frío o espontáneamente. Para el diagnóstico de LES y ESP se emplearon los criterios establecidos por la American Rheumatism Association<sup>213,214</sup> y para la polimiositis (PM) los de Peter y Bohan<sup>215,216</sup>. Se estableció el diagnóstico de conectivopatía no definida en aquellos pacientes con rasgos clínicos y/o biológicos de enfermedad sistémica pero que no reunían los criterios previamente definidos.

El estudio fue aceptado como proyecto de investigación por la Comisión de Investigación y Ensayos Clínicos del Hospital Virgen del Rocío. Se informó, previamente, a los pacientes de las características del ensayo clínico y se solicitó su autorización para participar en el mismo. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: embarazo, tabaquismo, insuficiencia renal, síndrome cervico-torácico, traumatismos vibratorios, enfermedades vasculares periféricas, FR primario y tratamiento simultáneo con medicamentos modificadores del tono vascular, de la viscosidad sanguínea o de la agregación plaquetaria. Se requirió que tuvieran FR intenso y frecuente (al menos un episodio al día durante la semana previa al estudio). El servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío preparó los fármacos en lotes de comprimidos de idénticas características. Las claves de identificación permanecieron en sobre lacrado hasta finalizar la tabulación de los datos. Se retiraron del

estudio aquellos enfermos que presentaron efectos secundarios graves o mal tolerados.

## 2. ESTRATEGIA DE ESTUDIO.

El estudio se realizó durante los meses de diciembre de 1990 a marzo de 1991 y se dividió en tres períodos de 10 días cada uno. Los enfermos se distribuyeron mediante una tabla de randomización para tomar, durante el primer período, nifedipina retardada (20 mg cada 12 horas) o misoprostol (200 mcg cada 12 horas) en un ensayo cruzado y doble ciego. Después de un segundo período de lavado con placebo, recibieron la medicación inversa a la de la primera fase del estudio (figura 1).

<b>NIFEDIPINA o MISOPROSTOL</b>	<b>PLACEBO</b>	<b>MISOPROSTOL o NIFEDIPINA</b>
<b>FASE 1</b>	<b>FASE 2</b>	<b>FASE 3</b>

FIGURA 1

Antes de iniciar el estudio se realizó una valoración clínica de los pacientes y se les asesoró para el empleo de un cuaderno en el que debían anotar, diariamente, el número de episodios de FR y la intensidad de los mismos según una escala de 5 puntos: muy débil (1), débil (2), moderado (3), fuerte (4), muy fuerte (5). Al final de cada período se pidió una valoración global del tratamiento recibido, mediante una escala de 4 puntos: sin modificaciones (1), mínima mejoría (2), moderada mejoría (3), marcada mejoría (4). Simultáneamente se recogió información sobre posibles efectos secundarios o interrupción de la medicación.

# PROTOCOLO RAYNAUD

## ANEXO A (I)

---

Paciente ..... Num: .....  
Sexo ..... Edad ..... Fecha Inicio ..... Fecha Final .....  
Años de Evolución ..... Enf. de base .....

### - REVISIONES -

<u>RAYNAUD</u>	<u>INICIAL</u>	<u>1ª SEMANA</u>	<u>2ª SEMANA</u>	<u>3ª SEMANA</u>
Fecha	.....	.....	.....	.....
Presente/Aus.	.....	.....	.....	.....
Manos	.....	.....	.....	.....
Pies	.....	.....	.....	.....
Unil/Bil.	.....	.....	.....	.....
Completo/Incomp.	.....	.....	.....	.....
Dolor/Parestesias	.....	.....	.....	.....
Ulceras	.....	.....	.....	.....
Espontaneo/frío.	.....	.....	.....	.....
Tensión Arterial	.....	.....	.....	.....
Valoración Global	.....	.....	.....	.....

ANEXO A (II)

EFFECTOS SECUNDARIOS: SI [ ] NO [ ]

<u>RAYNAUD</u>	<u>INICIAL</u>	<u>1õ SEMANA</u>	<u>2õ SEMANA</u>	<u>3õ SEMANA</u>
Fecha	.....	.....	.....	.....
Cefaleas	.....	.....	.....	.....
Vertigo	.....	.....	.....	.....
Eritrosis	.....	.....	.....	.....
Edemas	.....	.....	.....	.....
Nauseas	.....	.....	.....	.....
Pirosis	.....	.....	.....	.....
Epigastralgias	.....	.....	.....	.....
Palpitaciones	.....	.....	.....	.....
Calor	.....	.....	.....	.....
Nerviosismo	.....	.....	.....	.....
HipoTA.	.....	.....	.....	.....
Otros	.....	.....	.....	.....

---

INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO: SI [ ] NO [ ]

Motivo: .....

---

COMENTARIOS:



# PROCOLO RAYNAUD

## ANEXO B

---

Nombre .....

Edad ..... Num: .....

---

1. SEMANA (Del - - al - - )

---

Número de Ataques

Intensidad del Ataque  
(Valorar de 1 - 5)

---

Lunes

---

Martes

---

Miercoles

---

Jueves

---

Viernes

---

Sábado

---

Domingo

---

Intensidad del ataque:

- 1.- Muy debil.
- 2.- Debil.
- 3.- Normal.
- 4.- Fuerte.
- 5.- Muy fuerte.

# PROTOCOLO RAYNAUD

## ANEXO B

Nombre .....

Edad ..... Num: .....

2. SEMANA (Del - - al - - )

Número de Ataques

Intensidad del Ataque  
(Valorar de 1 - 5)

Lunes

Martes

Miercoles

Jueves

Viernes

Sábado

Domingo

Intensidad del ataque:

- 1.- Muy debil.
- 2.- Debil.
- 3.- Normal.
- 4.- Fuerte.
- 5.- Muy fuerte.

# PROTOCOLO RAYNAUD

## ANEXO B

---

Nombre .....

Edad ..... Num: .....

---

3. SEMANA (Del - - al - - )

---

Número de Ataques

Intensidad del Ataque  
(Valorar de 1 - 5)

---

Lunes

---

Martes

---

Miercoles

---

Jueves

---

Viernes

---

Sábado

---

Domingo

---

Intensidad del ataque:

- 1.- Muy debil.
- 2.- Debil.
- 3.- Normal.
- 4.- Fuerte.
- 5.- Muy fuerte.

La estación de Tablada del Instituto Nacional de Meteorología facilitó las temperaturas máxima, mínima y media en la ciudad de Sevilla durante los meses en que se llevó a cabo el estudio (tabla 6).

**TABLA 6**

	1990		1991		
	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO
<b>Tª MEDIA</b>	14.1°C	10.7°C	10.9°C	10.6°C	14.7°C
<b>Tª MEDIA MINIMA</b>	8.7°C	6.0°C	5.5°C	5.5°C	9.5°C
<b>Tª MINIMA ABSOLUTA</b>	2.6°C	0.0°C	1.2°C	1.4°C	5.0°C

### **3. ULTRASONOGRAFIA DOPPLER-DUPLEX.**

Para el estudio ultrasonográfico se empleó un equipo Dasonics DRF-300 Duplex ultrasound system (Dasonics Sonotron Medical Electronic Milpitas, California) con sonda de 7.5 Mhz (figura 2). Mediante el sistema de Doppler pulsado se realizó un examen de las arterias radial derecha y digital del dedo índice de la mano derecha en cada paciente. El estudio en la arteria radial se practicó 2-3 cm por encima de la muñeca. Previamente, se aplicó entre la piel y el transductor un gel aislante (Aquasonic) para evitar las interferencias acústicas. Se determinó la curva de flujo, velocidad de pico sistólico (PS), velocidad telediastólica (ED), índice de pulsatilidad (IP) e índice de resistencia (IR). Para el análisis estadísticos de estos parámetros se empleó el valor intermedio de tres determinaciones. El flujo sanguíneo se calculó de manera indirecta a partir del valor del IP ya que se ha comprobado que hay una



correlación directa entre el volumen del flujo sanguíneo de la arteria radial y el recíproco del

IP [flujo = 100/IP]<sup>217,218</sup>.

$$IP: \frac{PS - ED}{VM}$$

$$IR: \frac{PS - ED}{PS}$$

IP: índice de pulsatilidad

IR: índice de resistencia

PS: velocidad pico sistólico

ED: velocidad telediastólica

VM: velocidad media

Se practicó un estudio ultrasonográfico antes de iniciar el ensayo (basal) y al final de cada uno de los tres períodos. Antes de cada estudio los pacientes permanecieron en reposo durante 30-40 minutos a una temperatura ambiente de  $22 \pm 1^\circ \text{C}$  con objeto de equilibrar su temperatura corporal. Las determinaciones se realizaron entre 4 y 5 horas después de la ingesta del fármaco, con el sujeto en decúbito y el brazo situado a la altura del corazón.

#### 4. ANALISIS ESTADISTICO.

Los resultados se procesaron en el programa informático dBASE III PLUS 1.0 (Ashton-Tate, 1987) mediante una base de datos de diseño propio. El estudio estadístico de los datos se realizó con el programa KWIKSTAT 3.0 (TexaSoft, 1991). Las diferencias estadísticas se analizaron mediante las pruebas de la "t" de Student, para datos pareados paramétricos, y la de Chi-cuadrado con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher para pequeñas muestras, para datos no paramétricos. Las diferencias se consideraron como estadísticamente significativas cuando  $p$  fue menor de 0,05.



**FIGURA 2**

Ecógrafo Dasonics DRF-300 Duplex ultrasound system.

## **RESULTADOS**

## **1. CARACTERISTICAS GENERALES.**

En el estudio se incluyeron 30 pacientes (24 mujeres y 6 hombres). Cuatro de ellos abandonaron el ensayo por voluntad propia, sin motivos relacionados con los fármacos. Seis fueron excluidos debido a que los datos recogidos en el diario fueron insuficientes. La serie final estuvo constituida por 20 enfermos; las características generales de cada sujeto quedan recogidas en la tabla 7. La distribución por sexos correspondió a 15 mujeres (75%) y 5 hombres (25%) con una edad media en el momento del estudio de  $56.7 \pm 9.4$  años (límites 44-78). El tiempo medio de evolución del FR fue de  $12.9 \pm 7.2$  años (límites 2-26). Diez y ocho pacientes padecían ESP (90%), uno LES (5%) y uno conectivopatía no definida (5%); entre los pacientes con ESP siete presentaban una forma distal y otro una superposición de ESP y PM. El tiempo medio de evolución de la enfermedad de base fue de  $4 \pm 2.3$  años (límites 1-10).

Todos los enfermos presentaban FR en el momento de comenzar el estudio. Las características individuales del FR se recogen en la tabla 8. En 15 casos había afectación de manos y pies (75%) y en 5 solo de manos (25%). Doce pacientes (60%) habían tenido úlceras digitales en algún momento de la evolución. Los episodios de FR eran completos (palidez, cianosis y enrojecimiento) en 13 enfermos (65%) e incompletos en 7 (35%). En todos los casos el frío actuó como factor desencadenante del vasoespasmó y en 8 pacientes apareció, además, de forma espontánea. Los síntomas acompañantes consistieron en parestesias en 18 enfermos (90%), dolor en 6 (30%) y ambos en 5 (25%).



**TABLA 7**

<b>CARACTERISTICAS GENERALES</b>					
<b>CASO</b>	<b>SEXO</b>	<b>EDAD</b>	<b>TIEMPO EVOL. F. RAYNAUD</b>	<b>ENFERMEDAD SUBYACENTE</b>	<b>TIEMPO EVOL. ENFERMEDAD</b>
1	V	60	9	ESP	3
2	M	62	3	ESP	5
3	M	44	10	ESP - PM	8
4	M	54	15	ESP	5
5	M	65	18	ESP	2
6	M	69	26	ESP	1
7	M	46	10	ESP	10
8	M	66	25	ESP	6
9	V	56	17	ESP	4
10	M	58	10	CND	3
11	V	78	8	ESP	4
12	V	57	7	LES	3
13	M	49	6	ESP	6
14	M	67	11	ESP	1
15	M	50	15	ESP	3
16	M	61	17	ESP	6
17	M	57	5	ESP	1
18	M	46	19	ESP	4
19	V	45	25	ESP	3
20	M	45	2	ESP	2

**CND = Conectivopatía no definida**  
**ESP = Esclerosis sistémica progresiva**  
**LES = Lupus eritematoso sistémico**  
**PM = Polimiositis**

**TABLA 8**

<b>CARACTERISTICAS FENOMENO DE RAYNAUD - BASAL</b>					
<b>CASO</b>	<b>LOCALIZACION</b>	<b>FASES</b>	<b>ULCERAS</b>	<b>DESENCADENANTE</b>	<b>SINTOMAS</b>
1	MANOS - PIES	COMP.	SI	FRIO	PAR.
2	MANOS - PIES	INCOMP.	NO	FRIO - ESPONT.	PAR.- DOL.
3	MANOS - PIES	COMP.	SI	FRIO - ESPONT.	PAR.- DOL.
4	MANOS - PIES	COMP.	SI	FRIO - ESPONT.	PAR.
5	MANOS	INCOMP.	NO	FRIO	----
6	MANOS - PIES	INCOMP.	NO	FRIO	PAR.
7	MANOS - PIES	COMP.	SI	FRIO	PAR.
8	MANOS - PIES	COMP.	NO	FRIO	PAR.
9	MANOS	INCOMP.	SI	FRIO	PAR.
10	MANOS - PIES	INCOMP.	NO	FRIO - ESPONT.	PAR.- DOL.
11	MANOS - PIES	INCOMP.	SI	FRIO - ESPONT.	PAR.
12	MANOS - PIES	COMP.	NO	FRIO - ESPONT.	PAR.
13	MANOS	COMP.	NO	FRIO	PAR.- DOL.
14	MANOS - PIES	COMP.	SI	FRIO	PAR.
15	MANOS - PIES	COMP.	SI	FRIO	PAR.
16	MANOS	COMP.	NO	FRIO	PAR.
17	MANOS - PIES	COMP.	SI	FRIO - ESPONT.	PAR.- DOL.
18	MANOS - PIES	COMP.	SI	FRIO - ESPONT.	PAR.
19	MANOS - PIES	INCOMP.	SI	FRIO	DOLOR
20	MANOS	COMP.	SI	FRIO	PAR.

**COMP. = Completo INCOMP. = Incompleto ESPONT. = Espontáneo**  
**PAR. = Parestesia DOL. = Dolor**

## 2. EVALUACION CLINICA.

Se realizó una valoración clínica del tratamiento al finalizar cada uno de los períodos del ensayo (síntomas presentes, frecuencia diaria de ataques, intensidad de los mismos y valoración subjetiva, por parte del paciente, del tratamiento recibido). Las modificaciones de los síntomas de cada paciente durante la administración de nifedipina y misoprostol se recogen en las tablas 9 y 10. La figura 3 representa la variación de la sintomatología en las 3 etapas de tratamiento y compara los aspectos que tuvieron diferencias estadísticas significativas. La afectación de los pies, observada durante la fase de placebo en 15 enfermos (75%) descendió a 5 (25%) y 6 (30%) enfermos en la fase de tratamiento con nifedipina ( $p=0.005$ ) y misoprostol ( $p=0.012$ ), respectivamente. En 13 pacientes (65%) los episodios fueron trifásicos mientras tomaron placebo; esta característica persistió en 2 (10%) tras tomar nifedipina ( $p=0.001$ ) y en 3 (15%) tras tomar misoprostol ( $p=0.004$ ). La presencia de dolor y de parestesias descendió de 7 (35%) y 18 (90%) enfermos con placebo a 1 (5%) y 8 (40%) con nifedipina y 1 (5%) y 7 (35%) con misoprostol; las diferencias tuvieron significación estadística en todos los casos ( $p<0.05$ ). Los episodios se desencadenaron de forma espontánea en 8 pacientes (40%) durante la administración de placebo; este número se redujo a 1 (5%) tanto con nifedipina como con misoprostol ( $p<0.05$ ). No se observaron diferencias significativas entre nifedipina y misoprostol en cuanto a modificaciones de la sintomatología.

**TABLA 9**

<b>CARACTERISTICAS FENOMENO DE RAYNAUD - NIFEDIPINA</b>				
<b>CASO</b>	<b>LOCALIZACION</b>	<b>FASES</b>	<b>DESENCADENANTE</b>	<b>SINTOMAS</b>
1	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
2	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
3	MANOS	INCOMP.	FRIO - ESPONT.	PAR.- DOL.
4	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
5	MANOS	----	----	----
6	MANOS	INCOMP.	FRIO	PAR.
7	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
8	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
9	MANOS	INCOMP.	FRIO	PAR.
10	MANOS - PIES	INCOMP.	FRIO	PAR.- DOL.
11	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
12	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
13	MANOS	INCOMP.	FRIO	PAR.
14	MANOS - PIES	INCOMP.	FRIO	----
15	MANOS - PIES	COMP.	FRIO	PAR.
16	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
17	MANOS - PIES	INCOMP.	FRIO	----
18	MANOS - PIES	COMP.	FRIO	PAR.
19	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
20	MANOS	INCOMP.	FRIO	PAR.

**COMP. = Completo INCOMP. = Incompleto ESPONT. = Espontáneo**  
**PAR. = Parestesia DOL. = Dolor**

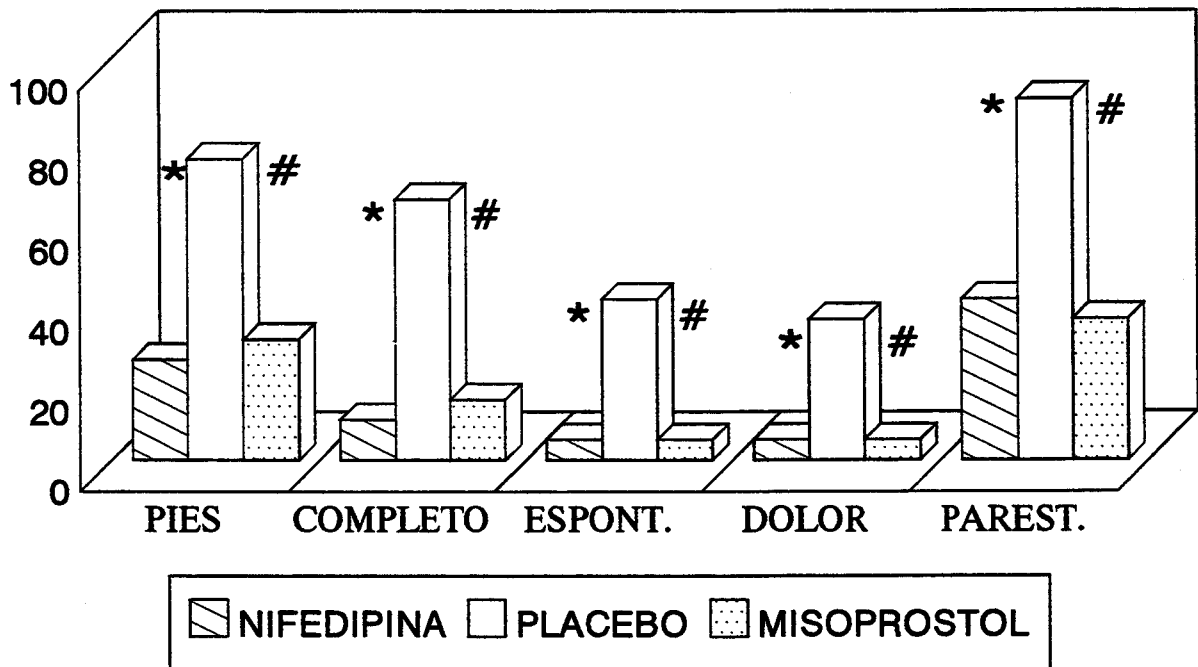
TABLA 10

CARACTERISTICAS FENOMENO DE RAYNAUD - MISOPROSTOL				
CASO	LOCALIZACION	FASES	DESENCADENANTE	SINTOMAS
1	MANOS	INCOMP.	FRIO	PAR.
2	MANOS - PIES	INCOMP.	FRIO	PAR.
3	MANOS	INCOMP.	FRIO	PAR.
4	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
5	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
6	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
7	MANOS - PIES	INCOMP.	FRIO	----
8	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
9	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
10	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
11	MANOS	INCOMP.	FRIO	PAR.
12	MANOS - PIES	COMP.	FRIO - ESPONT.	PAR.
13	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
14	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
15	MANOS - PIES	COMP.	FRIO	PAR.
16	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
17	MANOS - PIES	COMP.	FRIO	PAR.
18	MANOS	INCOMP.	FRIO	----
19	MANOS - PIES	INCOMP.	FRIO	----
20	MANOS	INCOMP.	FRIO	----

COMP. = Completo INCOMP. = Incompleto ESPONT. = Espontáneo  
 PAR. = Parestesia DOL. = Dolor

# VARIACION DE LA SINTOMATOLOGIA

PACIENTES (%)



(\*) diferencias significativas entre nifedipina - placebo  
(#) diferencias significativas entre misoprostol - placebo

Figura 3

La tabla 11 muestra los resultados en las distintas fases y las comparaciones entre ellos. La nifedipina y el misoprostol, comparadas con placebo, redujeron de forma importante la frecuencia e intensidad de los ataques. La frecuencia media diaria de ataques fue de  $4.8 \pm 2$  durante la fase con placebo frente a  $2.4 \pm 1.4$  con nifedipina ( $p < 0.001$ ) y a  $2.6 \pm 1.2$  con misoprostol ( $p < 0.001$ ). La severidad media de los ataques, según la escala prefijada, fue de  $3.75 \pm 0.6$  para el tratamiento con placebo frente a  $1.9 \pm 0.9$  para nifedipina ( $p < 0.001$ ) y  $2 \pm 1$  para misoprostol ( $p < 0.001$ ). La efectividad del fármaco, según la valoración personal de los enfermos, fue de  $1.2 \pm 0.4$  para placebo frente a  $2.8 \pm 0.8$  para nifedipina ( $p < 0.001$ ) y  $2.8 \pm 0.9$  para misoprostol ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencias significativas entre nifedipina y misoprostol en la frecuencia, severidad de los ataques y valoración final del fármaco por parte de los pacientes.

TABLA 11

VALORACION DE LA EFICACIA CLINICA						
	PLACEBO	NIFEDIPINA	P <sub>1</sub>	MISOPROSTOL	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
Nº ATAQUES DIARIOS	$4.85 \pm 2.05$ (2.5 - 9.2)	$2.48 \pm 1.43$ (0 - 6.4)	*	$2.66 \pm 1.28$ (1.2 - 6)	*	NS
INTENSIDAD ATAQUES <sup>#</sup>	$3.75 \pm 0.63$ (3 - 5)	$1.90 \pm 0.96$ (1 - 4)	*	$2.00 \pm 1.07$ (1 - 4)	*	NS
VALORACION GLOBAL <sup>§</sup>	$1.25 \pm 0.44$ (1 - 2)	$2.85 \pm 0.81$ (1 - 4)	*	$2.85 \pm 0.98$ (1 - 4)	*	NS

# Valoración según escala de 1 a 5.

§ Valoración según escala de 1 a 4.

P<sub>1</sub> = significación entre placebo - nifedipina.

P<sub>2</sub> = significación entre placebo - misoprostol.

P<sub>3</sub> = significación entre nifedipina - misoprostol.

\* =  $p < 0.001$

NS = no significativo

### 3. EFECTOS SECUNDARIOS.

Ocho de los 20 pacientes presentaron efectos secundarios (tabla 12); en 5 de ellos (25%) estuvieron en relación con la toma de nifedipina y en 3 (15%) con la de misoprostol; la administración de placebo no produjo ningún efecto indeseable. Los efectos adversos con ambos fármacos fueron leves y bien tolerados; en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento. Con nifedipina destacó la presencia de sensación de calor, eritrosis y cefalea que aparecieron en los primeros días de la administración y regresaron al continuar con el tratamiento. El misoprostol fue muy bien tolerado, sin apenas efectos secundarios.

TABLA 12

EFECTOS SECUNDARIOS	
NIFEDIPINA	MISOPROSTOL
Ausentes ..... 15 (75%)	Ausentes ..... 17 (85%)
Presentes ..... 5 (25%)	Presentes ..... 3 (15%)
* Calor ..... 3 (15%)	* Calor ..... 1 (5%)
* Cefalea ..... 2 (10%)	* Cefalea ..... 1 (5%)
* Eritrosis ..... 2 (10%)	* Epigastralgia ..... 1 (5%)
* Epigastralgia.... 2 (10%)	
* Vértigo ..... 1 (5%)	
* Nauseas ..... 1 (5%)	

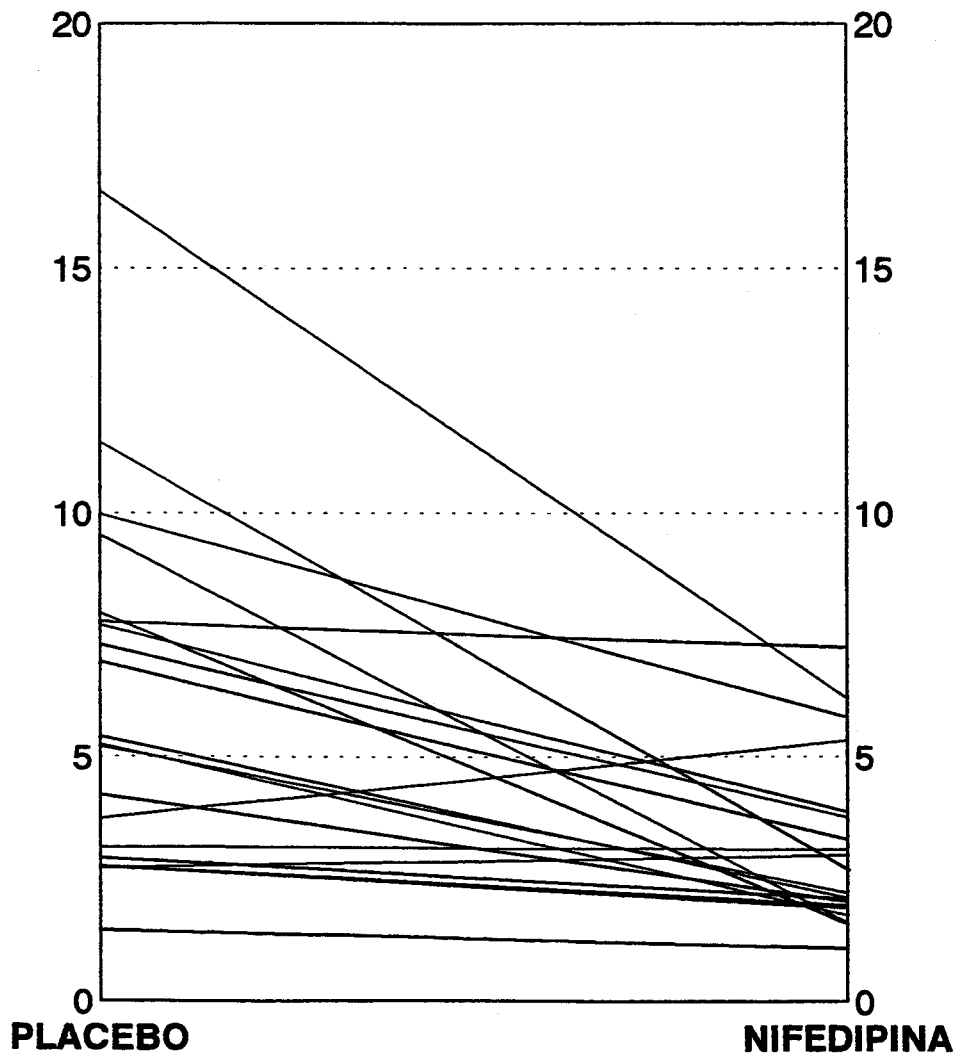


#### 4. MODIFICACIONES DEL FLUJO SANGUINEO.

**Arteria radial:** El estudio del flujo sanguíneo en arteria radial se realizó en los 20 enfermos al finalizar cada período. El valor medio del IP, con placebo, fue de  $5.51 \pm 3.5$  y descendió a  $2.97 \pm 1.7$  con nifedipina ( $p=0.001$ ) y a  $2.91 \pm 2.2$  con misoprostol ( $p<0.001$ ) (figuras 4 y 5). Durante la fase de tratamiento con placebo el valor medio del IR fue de  $0.87 \pm 0.06$ ; con nifedipina se redujo a  $0.80 \pm 0.07$  ( $p<0.001$ ) y con misoprostol a  $0.78 \pm 0.06$  ( $p<0.001$ ). El valor medio del flujo sanguíneo en la arteria radial fue de  $24.9 \pm 14.4$  ml/min tras la administración de placebo; con nifedipina se elevó a  $43 \pm 19.2$  ml/min ( $p<0.001$ ) y tras tratamiento con misoprostol fue de  $46.9 \pm 19.24$  ml/min ( $p<0.001$ ) (figuras 6 y 7). No hubo diferencias estadísticas significativas entre nifedipina y misoprostol en ninguno de los parámetros cuantificados (IP, IR, flujo arteria radial).

**Arteria digital:** El flujo sanguíneo en arteria digital solo se detectó en 10 (50%) de los 20 pacientes. En este grupo, el valor medio del IP tras la fase de placebo fue de  $1.87 \pm 0.67$  y descendió a  $1.29 \pm 0.36$  con nifedipina ( $p=0.007$ ) y a  $1.31 \pm 0.38$  con misoprostol ( $p<0.05$ ) (figuras 8 y 9). El IR no se modificó de forma significativa con ninguna de las tres sustancias. El valor medio del flujo sanguíneo digital tras la toma de placebo fue de  $60 \pm 21.3$  ml/min y se elevó a  $85.5 \pm 34.4$  ml/min con nifedipina ( $p=0.009$ ) y a  $81.9 \pm 23.3$  con misoprostol ( $p=0.016$ ) (figuras 10 y 11). No hubo diferencias estadísticas significativas en el IP y flujo sanguíneo digital entre nifedipina y misoprostol. Las figuras 12, 13 y 14 muestran los estudios Doppler-duplex de arteria radial y digital de una paciente en situación basal y tras tratamiento con nifedipina y misoprostol.

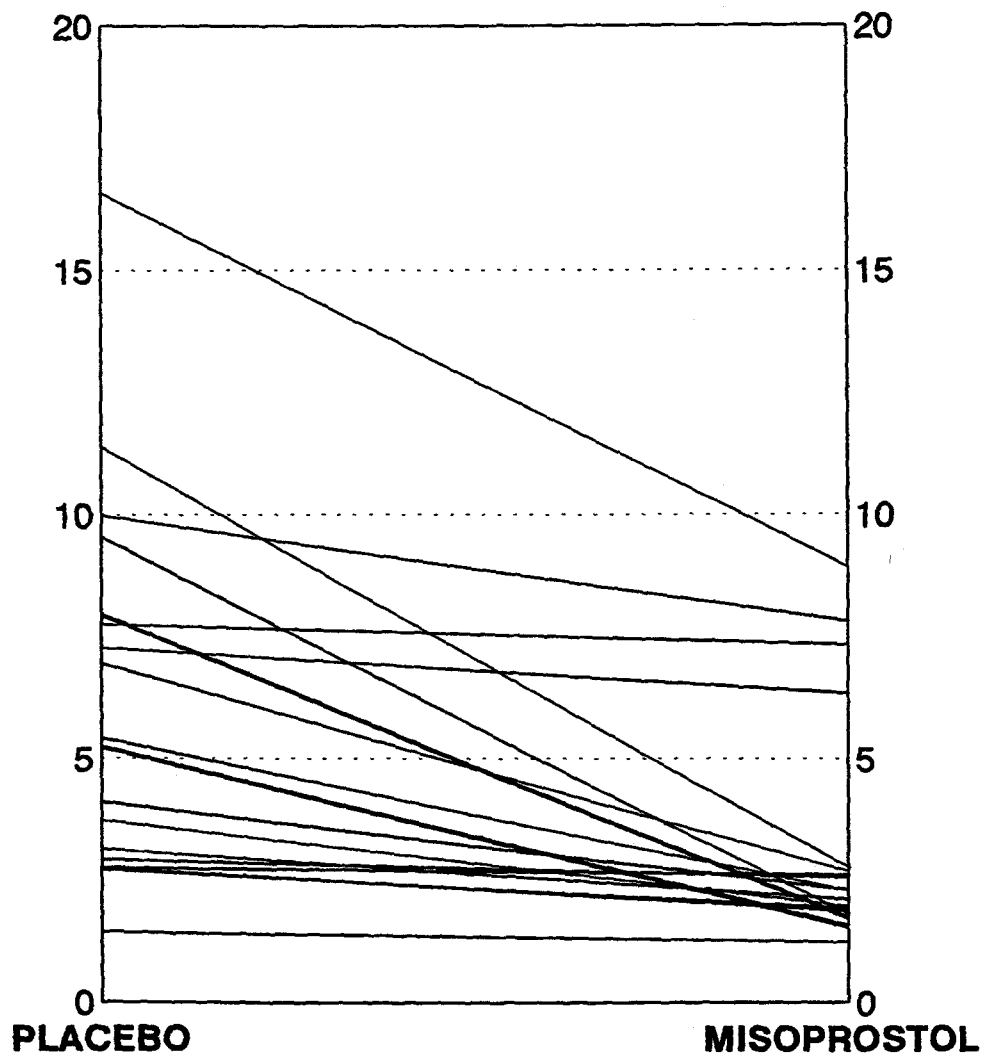
**INDICE DE PULSATILIDAD ARTERIA RADIAL**  
*(Placebo vs Nifedipina)*



p < 0.001

Figura 4

**INDICE DE PULSATILIDAD ARTERIA RADIAL**  
*(Placebo vs Misoprostol)*



$p < 0.001$

Figura 5

**FLUJO SANGUINEO ARTERIA RADIAL**  
*(Placebo vs Nifedipina)*

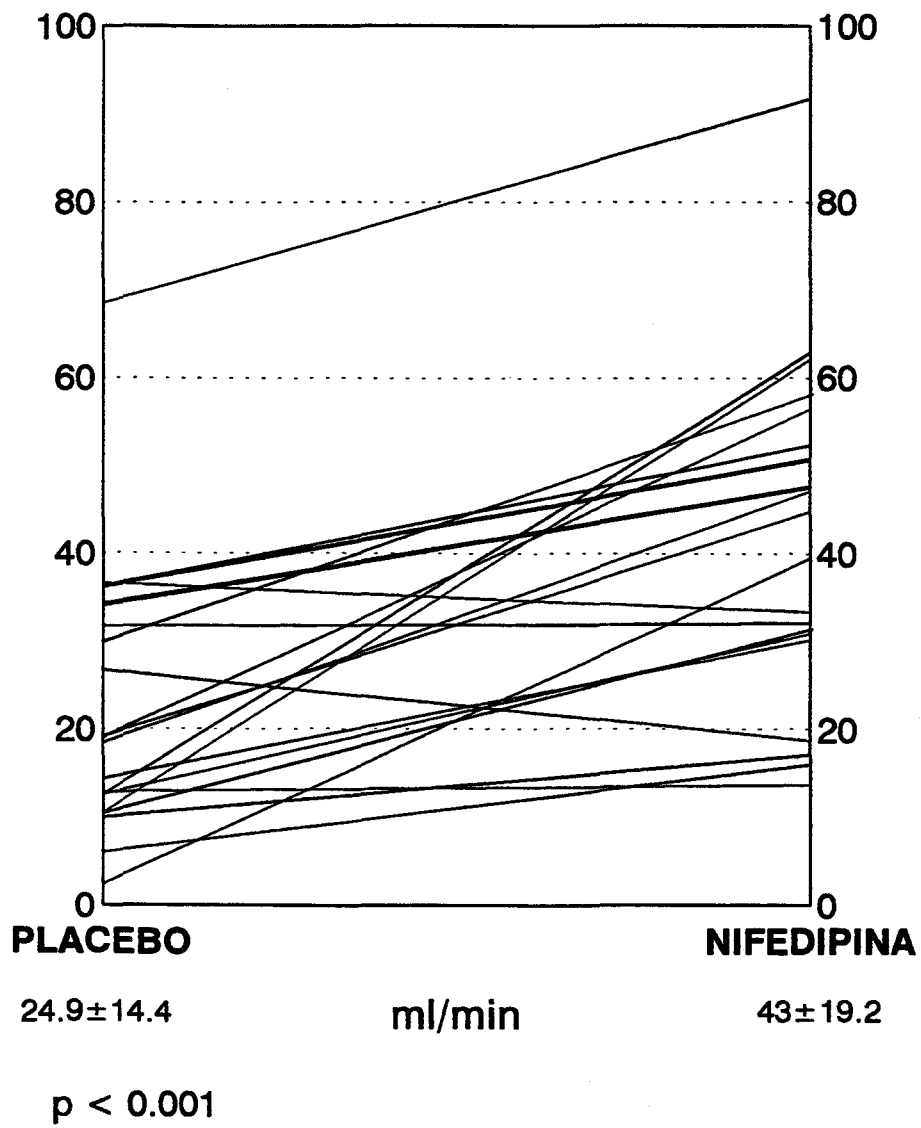


Figura 6

**FLUJO SANGUINEO ARTERIA RADIAL**  
*(Placebo vs Misoprostol)*

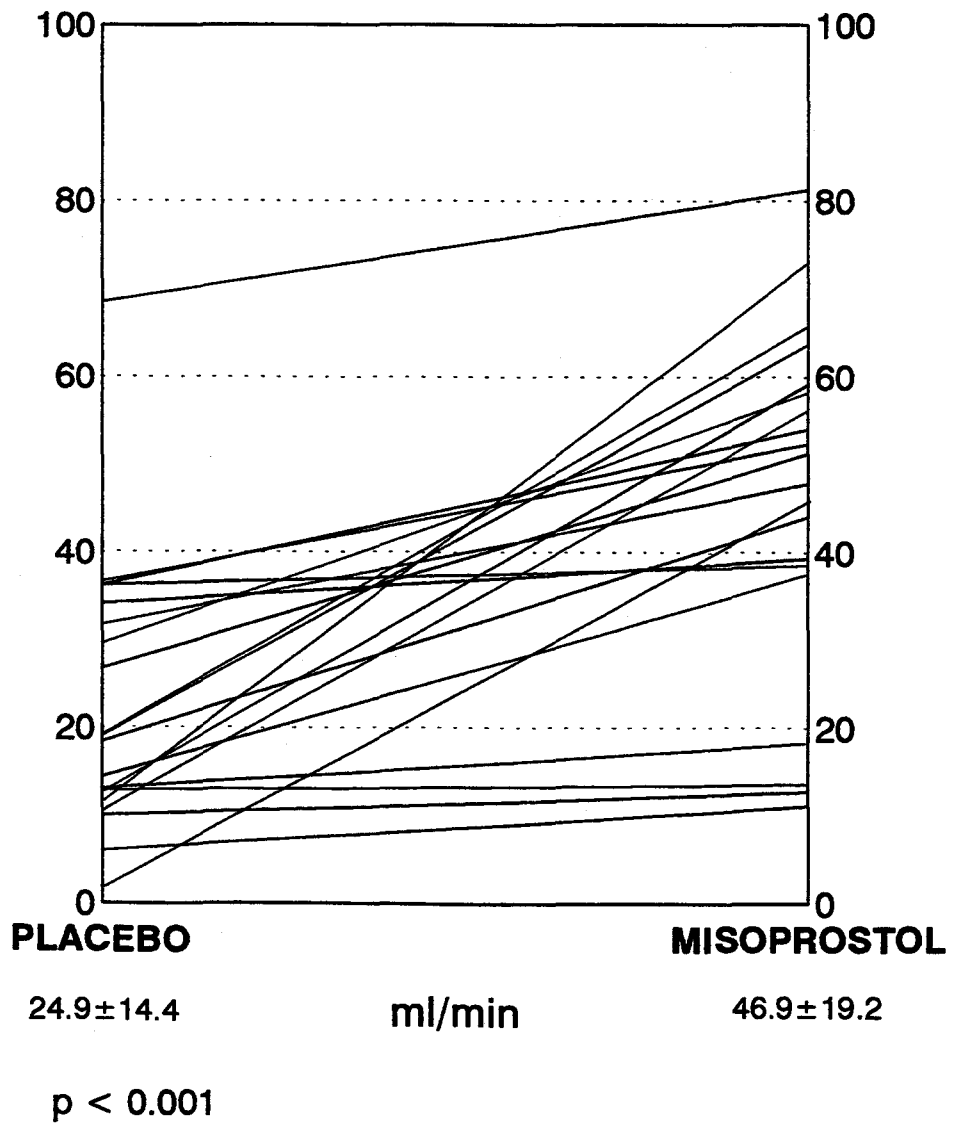
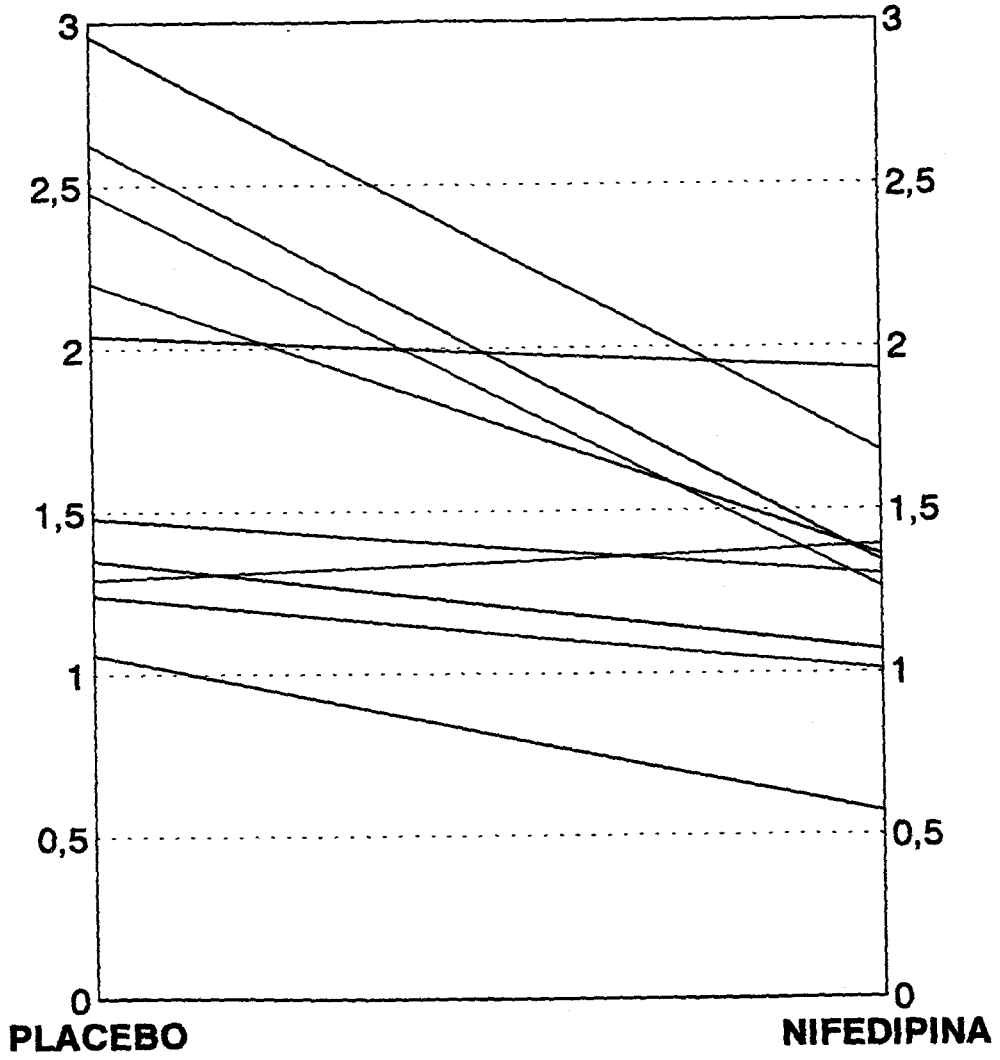


Figura 7

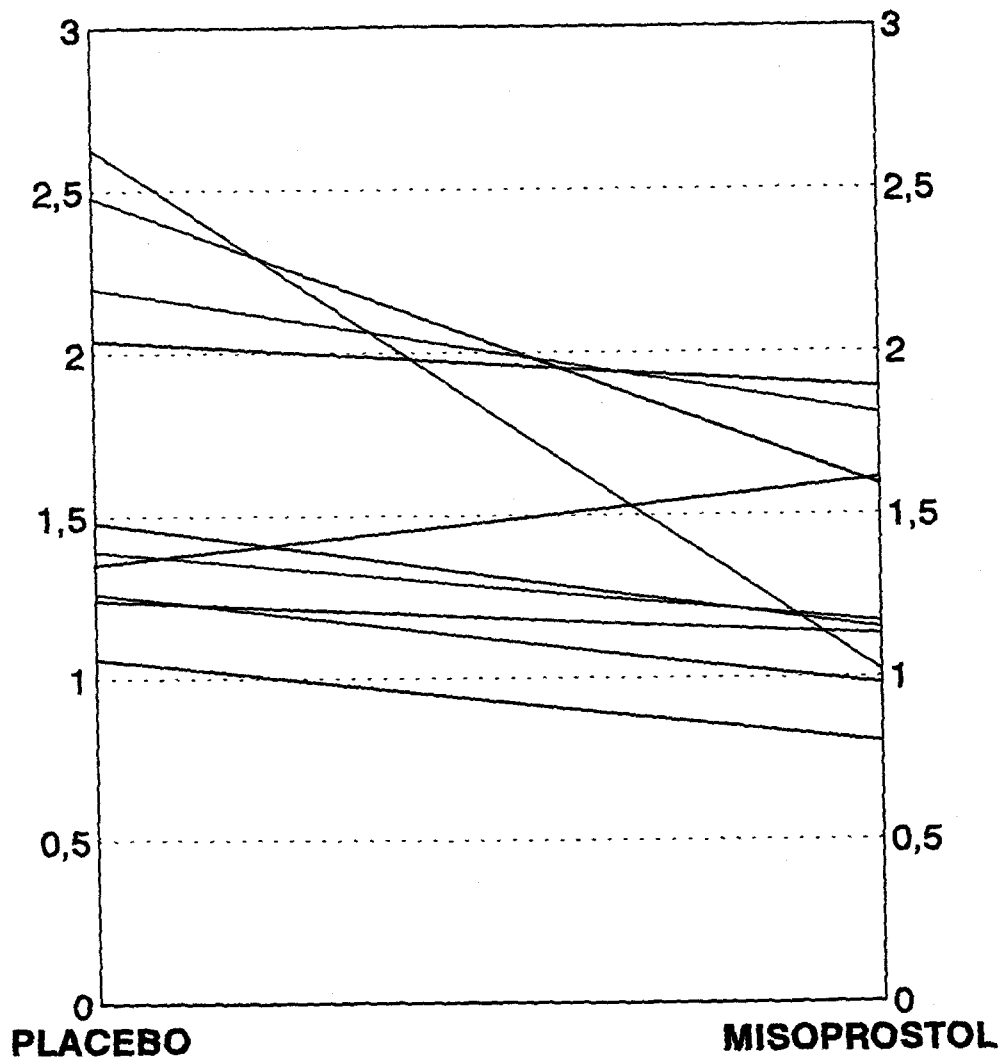
**INDICE DE PULSATILIDAD ARTERIA DIGITAL**  
*(Placebo vs Nifedipina)*



$p < 0.01$

Figura 8

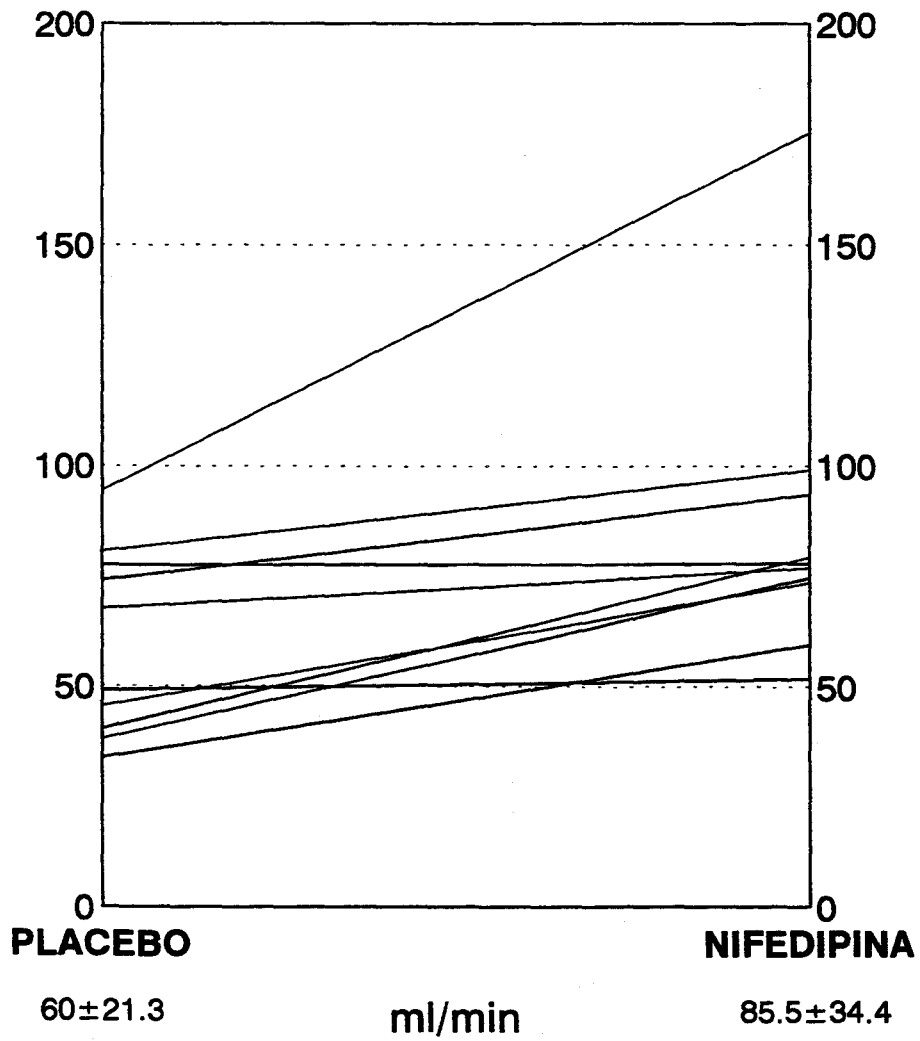
**INDICE DE PULSATILIDAD ARTERIA DIGITAL**  
*(Placebo vs Misoprostol)*



$p < 0.05$

Figura 9

**FLUJO SANGUINEO ARTERIA DIGITAL**  
*(Placebo vs Nifedipina)*



$p < 0.01$

Figura 10



**FLUJO SANGUINEO ARTERIA DIGITAL**  
*(Placebo vs Misoprostol)*

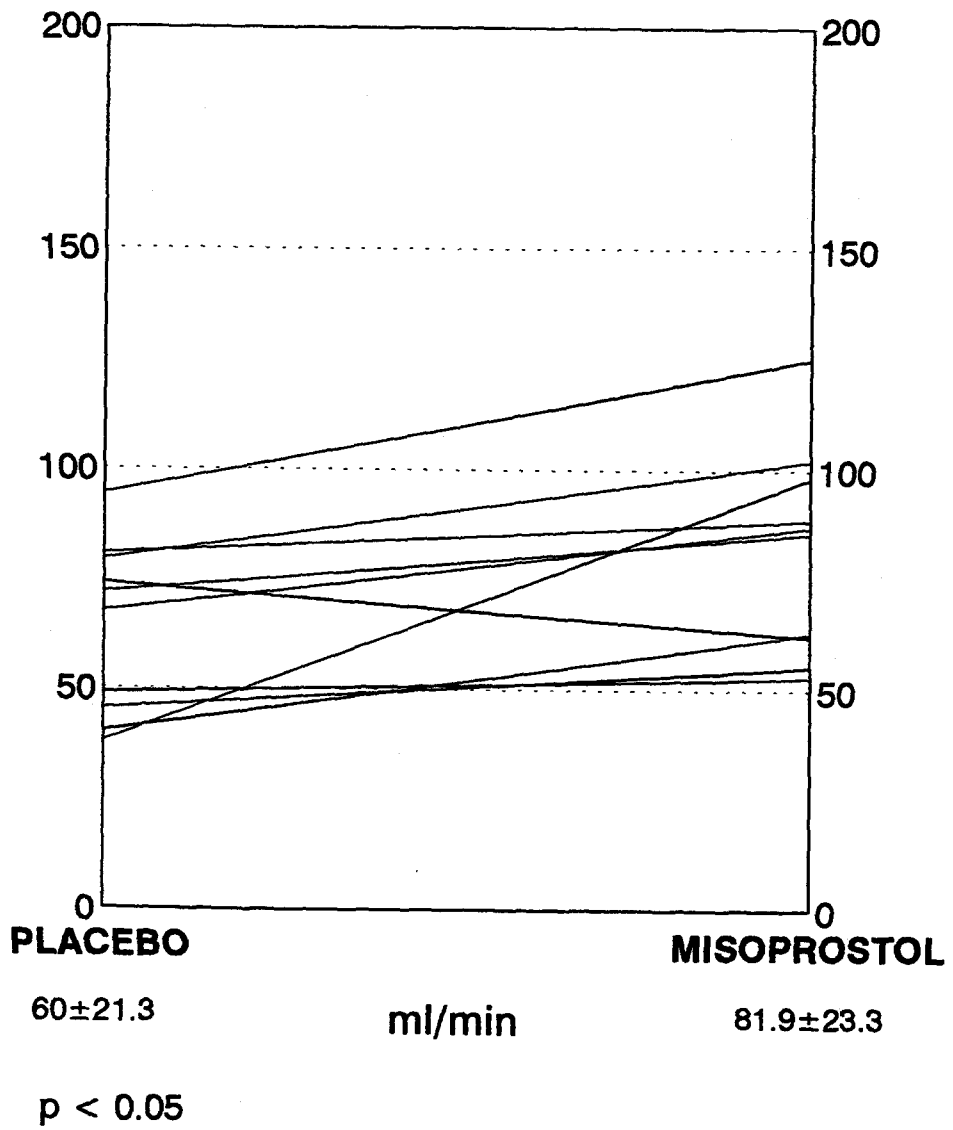


Figura 11

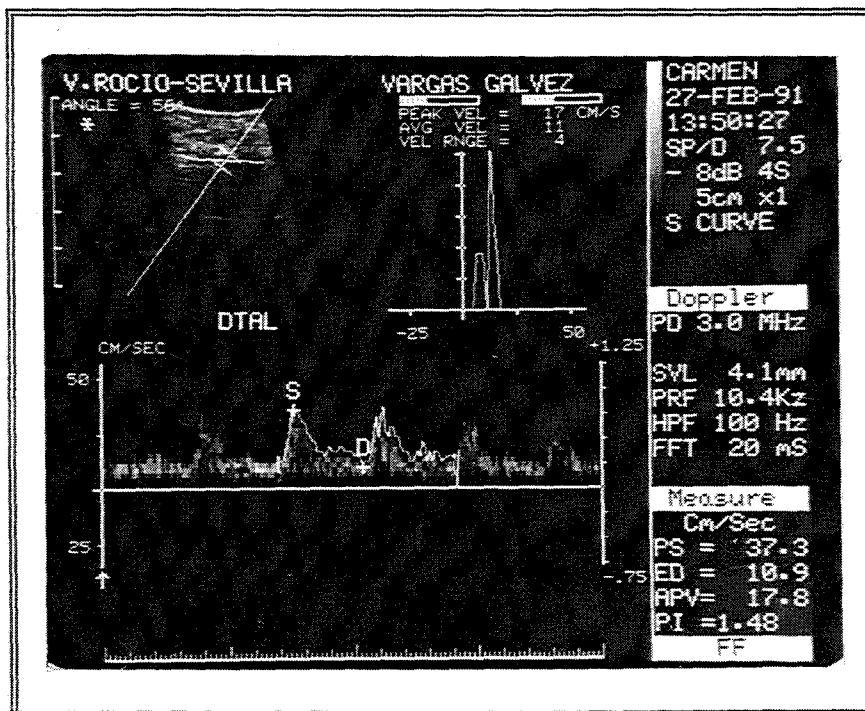
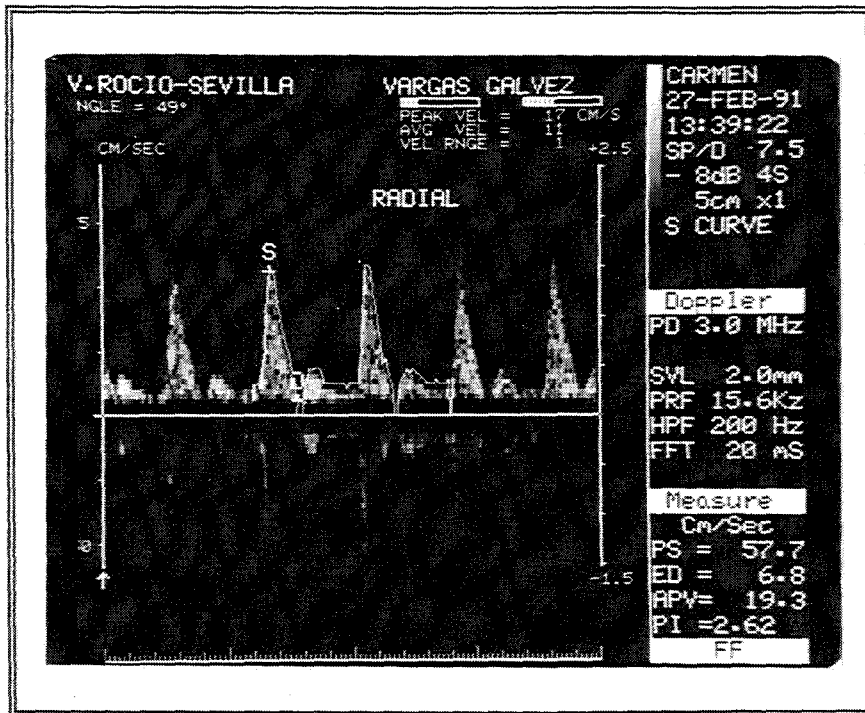


FIGURA 12

Estudio Doppler-duplex de flujo sanguíneo  
de arteria radial y digital (placebo).

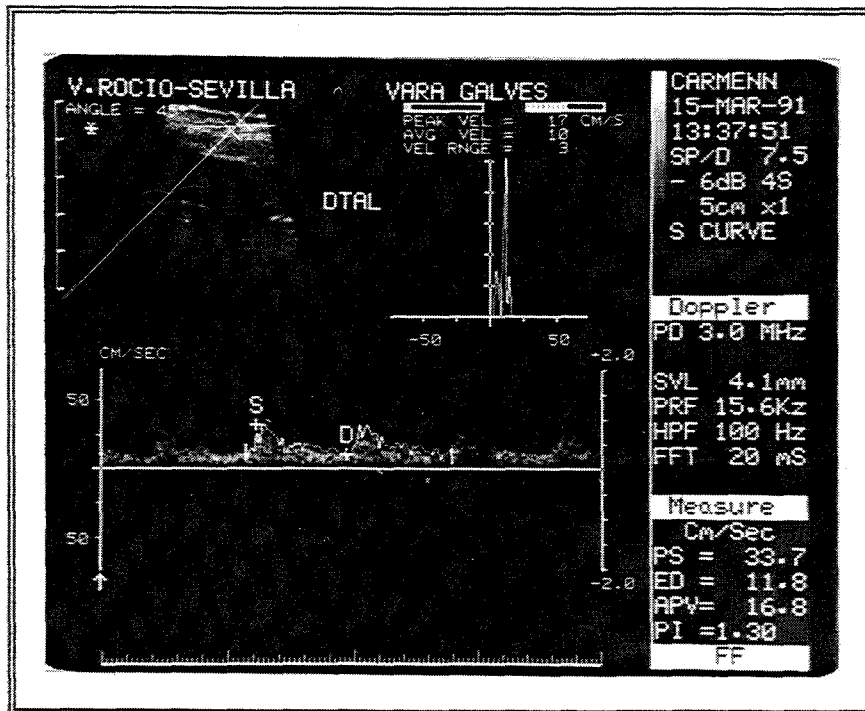
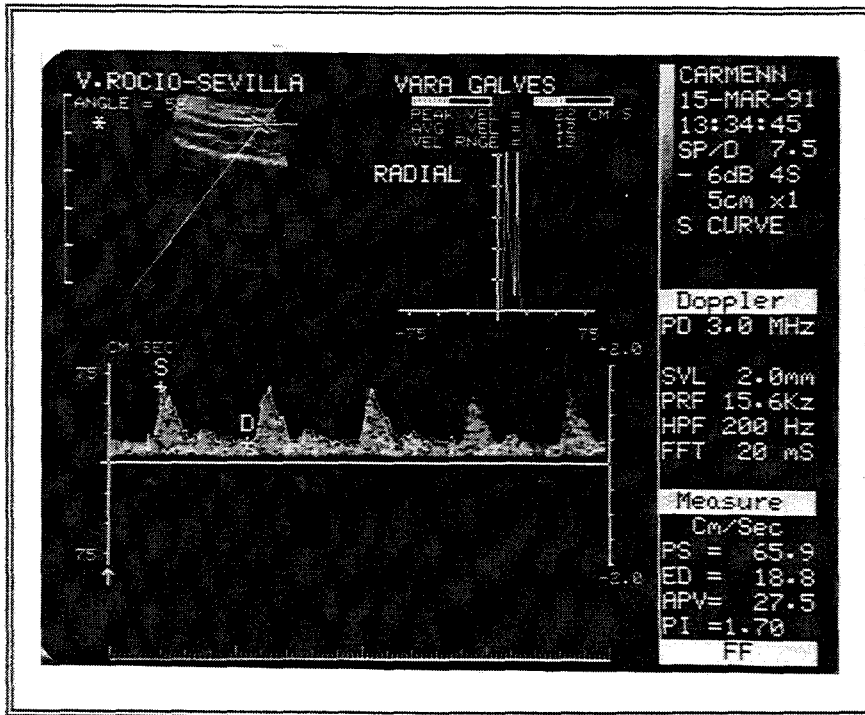


FIGURA 13

Estudio Doppler-duplex de flujo sanguíneo  
 de arteria radial y digital (nifedipina).

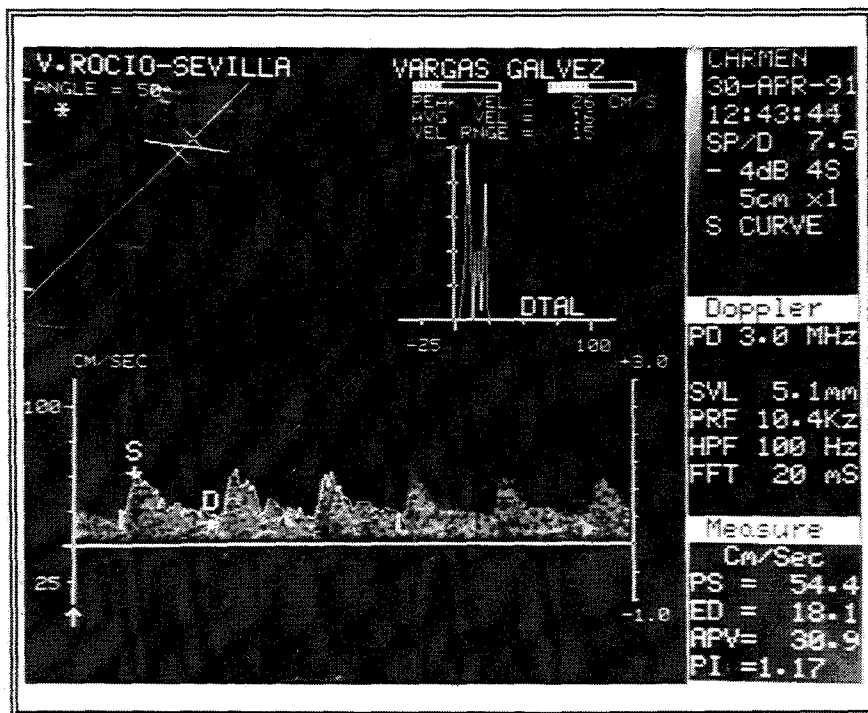
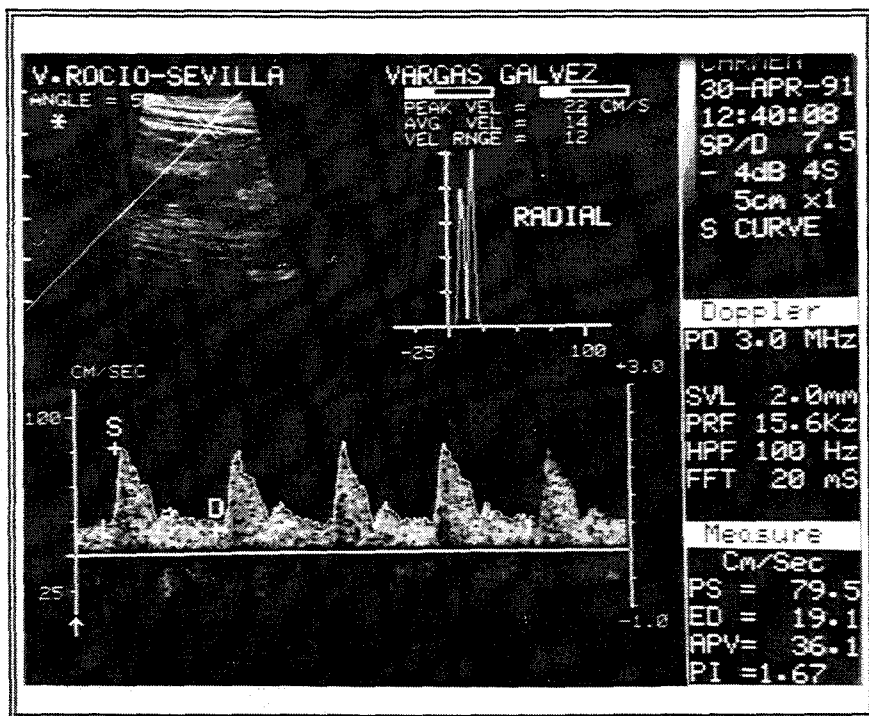


FIGURA 14  
 Estudio Doppler-duplex de flujo sanguíneo  
 de arteria radial y digital (misoprostol).

## **5. CORRELACION ENTRE RESPUESTA CLINICA Y MODIFICACIONES HEMODINAMICAS.**

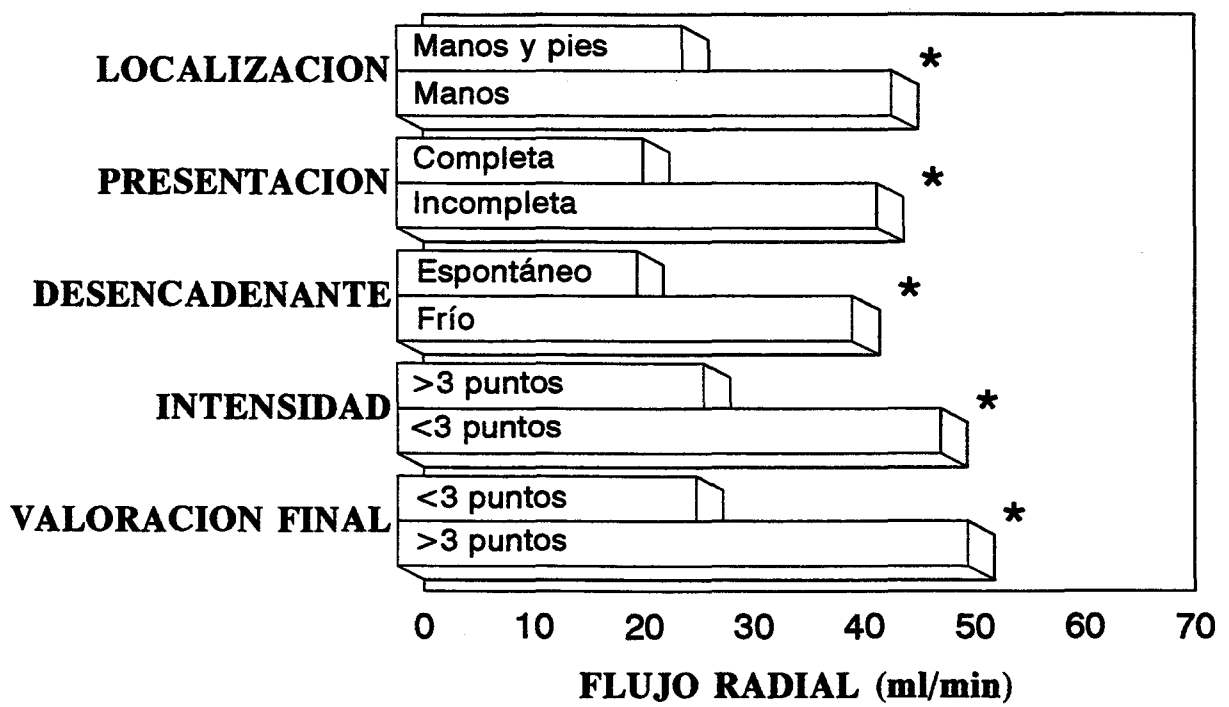
Se valoró la eficacia de la ultrasonografía Doppler-duplex como procedimiento de monitorización farmacológica en pacientes con FR. Para ello se analizó la correlación existente entre las modificaciones clínicas y las variaciones hemodinámicas sufridas por los enfermos en las distintas fases de tratamiento.

**Arteria radial:** Se comprobó una correlación con significación estadística entre los valores del flujo sanguíneo y la severidad de las manifestaciones clínicas (figura 15). Así, los flujos sanguíneos fueron más reducidos cuando el FR afectó a manos y pies, la forma de presentación fue completa (palidez, cianosis y enrojecimiento) y los episodios se desencadenaron de forma espontánea ( $p < 0.001$ ). En relación con la intensidad de las crisis se comprobó una importante disminución del flujo cuando se superaba los 3 puntos según la escala prefijada ( $p < 0.001$ ). Se constató una correspondencia entre la valoración asignada por los pacientes al tratamiento recibido y el flujo sanguíneo cuantificado; de tal forma que en los casos con menos de 3 puntos el flujo fue significativamente menor ( $p < 0.001$ ).

La figura 16 recoge la variación del flujo sanguíneo en relación con el número medio de episodios al día. En ella se observa como se reduce el flujo de forma progresiva a medida que aumenta la frecuencia de los episodios; esta disminución es más acentuada cuando los enfermos presentan más de 5 episodios al día.



# CORRELACION CLINICA - HEMODINAMICA



(\*)  $p < 0.001$

Figura 15

**CORRELACION FLUJO RADIAL - FRECUENCIA FR**

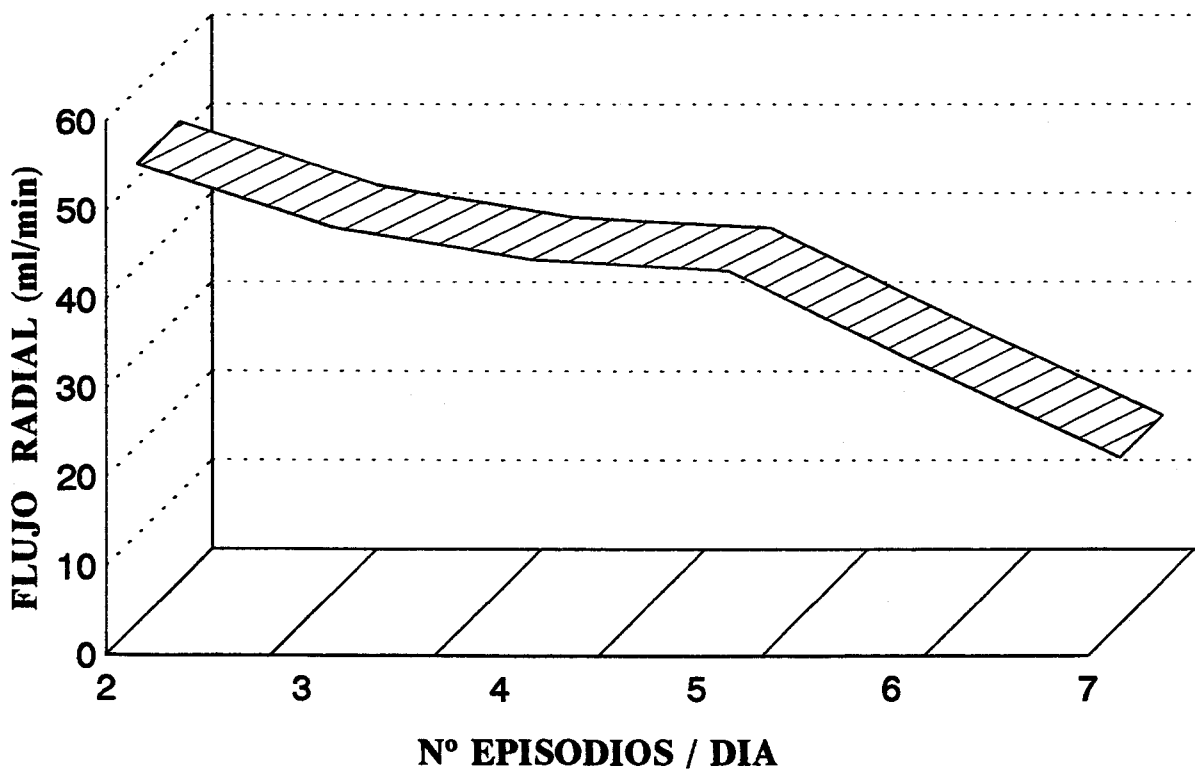


Figura 16

**Arteria digital:** No se observaron correlaciones significativas entre las modificaciones del flujo sanguíneo en arteria digital y las variaciones de la sintomatología, exceptuando con la valoración final del fármaco efectuada por los enfermos: el flujo digital medio fue de  $82.2 \pm 31.1$  cuando la puntuación fue mayor o igual a 3 frente a  $59.3 \pm 22.7$  por debajo de 3 puntos ( $p < 0.001$ ).



## **DISCUSSION**

## 1. VALORACION CLINICA.

El tratamiento del FR, en especial en las formas secundarias a ETC, representa un difícil problema en la práctica médica diaria. Los agentes vasodilatadores son los fármacos más empleados pero su uso está limitado por los efectos indeseables que provocan, el fraccionamiento de dosificación que precisan y, en algunos casos, el carácter incompleto de la respuesta clínica que proporcionan<sup>156</sup>.

La **nifedipina** es una sustancia que actúa bloqueando la entrada de calcio hacia el interior de las células, principalmente en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, donde este ión es fundamental para la contracción de las mismas<sup>196</sup>. Este mecanismo es el responsable del efecto vasodilatador que produce en arterias y arteriolas. Sus indicaciones primordiales son la angina de pecho (sobre todo originada por vasoespasmo coronario) y la hipertensión arterial sistémica. Otro efecto menos investigado es la capacidad que tiene para inhibir la activación plaquetaria in vivo e in vitro<sup>193,219</sup>.

La reducción de la resistencia vascular periférica inducida por la nifedipina produce un incremento del flujo sanguíneo y mejora el vasoespasmo arterial. Por ello se empleó en diferentes procesos vasculares relacionados con el frío como son el eritema pernicio<sup>220</sup> y el FR<sup>119,120,221</sup>. En este último, se utilizó por primera vez por Kahan et al en 1981<sup>221</sup>. Desde entonces, ha demostrado su eficacia en un gran número de trabajos<sup>119-125,200,202,221-228</sup> y, actualmente, es el fármaco de elección para esta indicación<sup>192,198</sup>, donde su eficacia parece aumentar con administraciones prolongadas, en particular en el FR secundario<sup>202,225,228,229</sup>. Los efectos beneficiosos de la nifedipina en el FR van más allá de la mejoría del vasoespasmo digital.

Así, varios estudios han demostrado que puede mejorar la capacidad de difusión y la resistencia vascular pulmonar en pacientes con FR, primario o secundario, e hipertensión arterial pulmonar asociada<sup>230-233</sup>.

La respuesta terapéutica a la nifedipina en el FR es distinta entre pacientes con FR primario y pacientes con FR secundario, lográndose mejores resultados en los primeros y en la forma inducida por instrumentos vibratorios<sup>120,200,222,234</sup>. El motivo de esta diferencia parece estar en que se necesita la integridad del endotelio vascular para que se pueda producir la vasodilatación del mismo<sup>235</sup>. En el caso del FR asociado a ETC, especialmente esclerodermia, existen marcadas alteraciones estructurales en la pared vascular (hiperplasia de la íntima, fibrosis adventicial)<sup>32</sup> lo cual, probablemente, limita el potencial de vasodilatación en estos pacientes.

Las **prostaglandinas** son sustancias naturales algunas de las cuales tienen una potente acción vasodilatadora. Este efecto justificó que, en la década de los 70, empezaran a utilizarse en pacientes con patología vascular periférica y úlceras isquémicas<sup>204-206,236</sup>. En el FR se han ensayado diversas prostaglandinas y derivados de las mismas con buenos resultados clínicos por lo que representan una alternativa terapéutica para esta enfermedad. La PGE<sub>1</sub> tiene, además del efecto vasodilatador, una acción antiagregante plaquetaria y fue la primera que se empleó en pacientes con FR<sup>146</sup>. Varios estudios<sup>148-150</sup> han demostrado que la administración de PGE<sub>1</sub> produce una reducción de la frecuencia y severidad de los episodios de vasoespasmo y acelera la cicatrización de las úlceras digitales. Estos efectos se mantienen hasta varias semanas después de finalizado el tratamiento. La limitación principal de la PGE<sub>1</sub> es que se pre-

cisa una vía central para su administración, por la frecuencia con que produce tromboflebitis y, en consecuencia, obliga a hospitalizar a los enfermos. Además, la vida media de la PGE<sub>1</sub> es muy corta, porque se inactiva rápidamente en el pulmón y, por tanto, son necesarias dosis muy altas para lograr los efectos deseados<sup>237</sup>.

La prostaciclina (PGI<sub>2</sub> o epoprostenol) combina la acción vasodilatadora con un efecto antiagregante aún más potente que el de la PGE<sub>1</sub>. En el FR se ha demostrado una mejoría de los síntomas que perdura hasta 6 semanas después de finalizado el tratamiento<sup>147,151,152,238</sup>. Sin embargo, su uso está limitado por su inestabilidad química, su corta vida media y los efectos secundarios que aparecen a las dosis necesarias para conseguir efectos vasodilatadores.

Para obviar alguno de los inconvenientes de la PGE<sub>1</sub> y de la prostaciclina se han buscado sustancias análogas que combinaran la misma eficacia y mayor estabilidad. Entre ellas se ha ensayado una forma de PGE<sub>1</sub>-liposomal en la que la prostaglandina va unida a microesferas de lípidos, con lo que se consigue una mayor actividad y un efecto más prolongado. Esta forma de PGE<sub>1</sub>-liposomal se administró a pacientes con FR en un ensayo controlado, obteniéndose los mismos efectos que con la PGE<sub>1</sub> con una dosis más reducida<sup>237</sup>. El iloprost es un derivado de la prostaciclina, recientemente sintetizado, que aporta las ventajas de tener mayor estabilidad química, vida media más prolongada y menor incidencia de tromboflebitis, todo lo cual facilita su administración<sup>154</sup>. Este fármaco se ha empleado en varios ensayos clínicos en pacientes con FR severo secundario a ESP<sup>153,154,239,240</sup> comprobándose una rápida cicatrización de las úlceras digitales, una reducción de la sintomatología (se-

veridad y frecuencia de los ataques) y un aumento del flujo sanguíneo digital. Un estudio comparativo entre dosis bajas y elevadas demostró la misma eficacia para ambos regímenes terapéuticos con una tolerancia superior para la dosis baja<sup>156</sup>.

Los inconvenientes referidos han obligado, a pesar de los buenos resultados conseguidos, a reservar a las prostaglandinas y sus derivados para pacientes con FR muy severo. Recientemente se han sintetizado nuevos derivados de prostaglandinas que intentan superar estas limitaciones evitando la administración por vía parenteral. Entre ellos se encuentran el CL115,347, análogo de la PGE<sub>2</sub>, que se puede aplicar por vía transdérmica y el limaprost y cicaprost que pueden administrarse por vía oral. Todos ellos se han administrado a pacientes con FR con resultados esperanzadores en los estudios piloto<sup>207-210,241,242</sup>.

En los ensayos farmacológicos realizados en el FR se valoran, como datos de eficacia clínica, las modificaciones de la frecuencia, intensidad y duración de los episodios de vasoespasmo. Excepcionalmente, se analizan las variaciones de los síntomas que acompañan al FR. En nuestro estudio, decidimos evaluar de una manera más completa la respuesta terapéutica examinando las modificaciones de la extensión, factores desencadenantes, número de fases y síntomas acompañantes del FR.

Comprobamos una mejoría significativa (superior al 50%) de los síntomas acompañantes del FR tanto con nifedipina como con misoprostol. La nifedipina superó al misoprostol en la desaparición del FR de los pies y en la reducción del número de fases de

los ataques (favoreciendo que fueran incompletos). Este último aspecto es importante porque existe una correlación entre el número de fases y el pronóstico del FR, de modo que las formas completas (trifásicas) favorecen la aparición de trastornos tróficos y las alteraciones del patrón capilaroscópico<sup>68,81</sup>. Por el contrario, el misoprostol consiguió eliminar las parestesias en mayor medida que la nifedipina. Globalmente no hubo diferencias significativas entre ambos fármacos. Esta disminución de la sintomatología acompañante del FR supone, además, un aumento del grado de bienestar en los pacientes.

Se consiguió una reducción, por encima del 45%, en la frecuencia e intensidad de los ataques con ambos fármacos; la nifedipina superó discretamente al misoprostol en ambos parámetros pero sin diferencia significativa. Los resultados conseguidos con nifedipina son equiparables a los descritos en la literatura internacional<sup>119,120,200,222,224,226,227,243</sup>. En el caso del misoprostol no hay datos previos puesto que, según nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se emplea este fármaco para el tratamiento del FR; si, por analogía, comparamos los resultados con los de otras prostaglandinas (de uso oral o intravenoso) se comprueba que la eficacia clínica es similar. Respecto a la valoración de la efectividad del fármaco por parte de los pacientes fue considerada como buena, obteniendo la misma puntuación global ambos medicamentos.

Los resultados de nuestro trabajo son similares a los del único estudio controlado entre nifedipina y prostaglandina<sup>211</sup>, en el cual tampoco hubo diferencias en la eficacia clínica entre los dos medicamentos.

En los pacientes con FR se ha comprobado, mediante maniobras de provocación, que el flujo sanguíneo digital se reduce tras la exposición al frío. Diferentes estudios han demostrado que esta reducción es menos acentuada tras la administración de nifedipina. En consecuencia, este fármaco puede emplearse como tratamiento profiláctico para la prevención de episodios de vasoespasmos desencadenados por el frío<sup>199-201</sup>. En nuestro estudio no hemos realizado pruebas de provocación por varios motivos. En primer lugar, el FR no se logra reproducir siempre tras la exposición intencionada al frío<sup>27</sup>. En segundo lugar, no hay criterios unánimes sobre las características del test de provocación (método, temperatura y tiempo de exposición); de hecho cada autor lo realiza de una forma personal por lo que la reproducibilidad y fiabilidad de la prueba no es valorable<sup>73,244</sup>. En tercer lugar, algunos autores desaconsejan la realización de pruebas de provocación por motivos éticos ya que puede producirse una importante reducción del flujo sanguíneo en pacientes con flujo basal comprometido.

Los resultados de nuestro estudio evalúan la eficacia de la nifedipina y el misoprostol, a corto plazo, para el tratamiento del FR. Sin embargo, se ha reseñado de forma repetida que las prostaglandinas mantienen sus efectos a largo plazo y perduran varias semanas después de finalizado el tratamiento<sup>146,148-150,154-156,238,239</sup>. Esta acción tan prolongada se logra mantener incluso con dosis bajas del fármaco, por lo que parece que es independiente del efecto vasodilatador y que está en relación con la inhibición de la agregación plaquetaria y el aumento de la capacidad fibrinolítica<sup>156</sup>. Si esto es así, las prostaglandinas podrían ser más beneficiosas en pacientes con FR secundario, sobre todo por ESP, en los que parece que juega un papel importante la activación plaquetaria y el daño endotelial.

## **2. EFECTOS SECUNDARIOS.**

Los efectos colaterales representan uno de los principales problemas del empleo de los vasodilatadores y, además, se acentúan cuando es necesario elevar progresivamente la dosis del fármaco por el fenómeno de taquifilaxia que producen<sup>163</sup>. Todo esto limita, en muchas ocasiones, su utilización y hace que sea una causa frecuente de abandono del tratamiento por parte del enfermo.

La nifedipina no es una excepción y los efectos secundarios que origina son habituales; entre ellos destaca la presencia de rubefacción facial, cefalea, mareos y edema gravitacional. De forma ocasional puede producir dolor ocular y visión borrosa por aumento de la presión intraocular<sup>245</sup>. Por lo general, el fármaco se soporta mejor con la toma regular del medicamento y los efectos colaterales desaparecen en la mayoría de los casos tras varios días de administración; sin embargo, en algunos pacientes se hacen insoportables y obligan a suspender el tratamiento. En el FR estos efectos son más acusados entre los pacientes con FR primario<sup>124,125</sup>.

Las prostaglandinas de uso intravenoso (PGE<sub>1</sub>, prostaciclina e iloprost) producen efectos secundarios hasta en el 78% de los casos<sup>156</sup>. Por lo general, aparecen en el momento de la administración y están relacionados con la dosis empleada<sup>151</sup>. Habitualmente, consisten en cefalea, síntomas digestivos, rubefacción facial e hipotensión y suelen remitir al finalizar el tratamiento o reducir la dosis. Como problema grave se ha descrito un caso de fallecimiento por arritmia cardíaca en un paciente con cardiopatía previa<sup>150</sup>. Otros efectos secundarios, relacionados con la vía de administración, son la tromboflebitis y el neumotórax



yatrógeno producido durante la cateterización de una vía central<sup>150</sup>. El iloprost puede originar una trombocitosis reactiva durante la administración y se discute si esto supone un factor de riesgo para enfermedades tromboembólicas en pacientes con condiciones pretrombóticas<sup>246,247</sup>. Las prostaglandinas orales se toleran mejor porque sus efectos indeseables son más leves e infrecuentes. El limaprost suele producir flush, palpitaciones y malestar epigástrico<sup>208,209</sup>. La diarrea es el efecto secundario más común del misoprostol con las dosis empleadas para la prevención de gastropatía por AINE.

A lo largo de los años, se ha intentado minimizar de varias formas el problema que representan los efectos indeseables en el tratamiento del FR. Entre las medidas ensayadas destacan las siguientes:

**a) Modificación de la posología:** se ha observado que, tanto con prostaglandinas como con nifedipina, se pueden reducir los efectos secundarios aumentando la dosis de manera lenta y progresiva<sup>211</sup>. En un estudio con iloprost, se ha demostrado que las dosis bajas tienen la misma eficacia a largo plazo que las dosis altas, con la ventaja de reducir los efectos colaterales en un 50%<sup>156</sup>.

**b) Nuevos fármacos:** entre los calcioantagonistas se han buscado nuevos medicamentos que mantengan la misma eficacia con menos efectos indeseables. En el FR se han empleado la nifedipina<sup>126-129,248,249</sup>, nisoldipina<sup>130,131</sup> y felodipina<sup>250,251</sup>. Los estudios no son tan extensos como con nifedipina y, en líneas generales, no la han superado. La única ventaja que aporta alguno de ellos es una dosificación más espaciada al tener una vida media más larga.

**c) Vías alternativas de administración:** la utilización de vías de administración diferentes a las habituales ha sido otro de los aspectos buscados para reducir los efectos secundarios. La nifedipina sublingual<sup>199,252</sup> es bien tolerada y eficaz, sobre todo, cuando se usa como profilaxis de los ataques desencadenados por el frío<sup>201</sup>. En el grupo de los prostanoides, la introducción de nuevas presentaciones que se administran por vía oral ha supuesto una nueva esperanza para el tratamiento del FR. Los resultados de los estudios preliminares<sup>207-209</sup> son buenos y la tolerancia excelente.

**d) Formas galénicas diferentes:** la forma retardada de nifedipina ofrece la ventaja de unir una dosis elevada con una liberación sostenida del preparado, con ello se conserva la efectividad y se reducen los efectos secundarios. En los trabajos publicados son pocos los que han empleado esta forma de presentación del fármaco<sup>195,203,225</sup>.

Uno de nuestros objetivos fue reducir los efectos secundarios del tratamiento. Por este motivo, decidimos emplear un preparado de nifedipina de liberación lenta y un análogo de prostaglandina oral (misoprostol). De forma global, los resultados conseguidos son equiparables a los descritos en el único ensayo comparativo entre nifedipina y prostaglandina (iloprost)<sup>211</sup>; en él los efectos indeseables fueron mucho más frecuentes con el calcioantagonista aunque la tolerancia fue buena para ambos. En nuestro estudio, el 40% de los pacientes presentó efectos indeseables con alguno de los dos medicamentos, lo que supone un porcentaje bajo comparado con otros ensayos<sup>120,124,195</sup>. Los efectos secundarios con nifedipina retardada fueron poco frecuentes (25%) y, en cualquier caso, leves; no fue necesario suspender el tratamiento en ningún paciente al contrario de lo que ocurre, en ocasiones, con la

forma normal de nifedipina<sup>222,226</sup>. Al igual que en otros trabajos, los efectos secundarios más habituales de la nifedipina fueron sensación de calor, cefalea y rubefacción facial. Dos pacientes de nuestra serie que padecían ESP presentaron epigastralgia mientras tomaban nifedipina. Esto se debe a que la acción de este calcioantagonista se extiende sobre las fibras musculares lisas del esófago, reduce la presión del esfínter esofágico inferior y favorece el reflujo gastroesofágico<sup>196</sup>. Mediante manometría se ha comprobado que este efecto tiene más repercusión en pacientes con ESP, en los cuales es habitual la disfunción esofágica<sup>253</sup>. Solo tres enfermos presentaron efectos secundarios con misoprostol, todos muy leves, y ninguno presentó diarrea.

### **3. MODIFICACIONES DEL FLUJO SANGUINEO.**

La mayor parte de los ensayos farmacológicos realizados en pacientes con FR emplean parámetros clínicos para evaluar la eficacia del fármaco administrado<sup>121-123,125,150,156,222,237,250,254</sup>. Esto tiene varios inconvenientes que pueden introducir sesgos en el estudio. En primer lugar, se basa en la subjetividad de los pacientes; en segundo lugar, en el FR, como en otras enfermedades cardiovasculares (hipertensión, angor pectoris), hay una gran variabilidad de los síntomas de un sujeto a otro; y, en tercer lugar, pueden influir factores externos como son el clima y la temperatura ambiental. La manera de obviar estos inconvenientes en un estudio consiste en realizar un ensayo cruzado<sup>212</sup> en el que los pacientes actúan como sus propios controles y, por otro lado, emplear algún procedimiento técnico con el que demostrar de forma objetiva los efectos farmacológicos del agente terapéutico ensayado.

Se han empleado numerosos métodos de seguimiento para investigar las modificaciones del flujo sanguíneo digital, inducidas por el tratamiento, en el FR. Algunos han tenido escasa aplicación por tratarse de métodos invasivos, como es el caso de la angiografía y de la crioangiografía digital<sup>70</sup>. Otros, como el aclaramiento de radioisótopos o la termografía, no están disponibles en todos los hospitales. La termografía digital computadorizada es una variante de esta última que ha demostrado tener alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico del FR<sup>255</sup>; sin embargo, en un estudio comparativo entre nifedipina y ketanserina no fue capaz de demostrar de forma objetiva la mejoría clínica observada<sup>256</sup>.

El tiempo de recuperación de la temperatura cutánea ha sido uno de los procedimientos más utilizados en los ensayos clínicos en el FR<sup>109,147-149,151,153,208,225,243</sup>; entre sus inconvenientes destacan la baja sensibilidad, la reducción de su aplicación a un área limitada de la piel, que es la situada justo debajo del termómetro, y la necesidad de realizar un prueba de provocación con exposición al frío con los problemas que esto conlleva y que ya hemos mencionado antes.

La presión sistólica digital es una técnica muy extendida para el diagnóstico del FR<sup>257</sup> que también se ha usado como prueba objetiva para el seguimiento en los ensayos terapéuticos<sup>55,120,124,201,224,226</sup>. Su principal limitación es la baja sensibilidad que tiene (inferior al 60%) ya que solo es capaz de detectar con precisión presiones superiores a los 30 mm de HG<sup>200</sup>, encontrándose muchos de los pacientes con FR presiones sistólicas con valores inferiores.

La pletismografía de oclusión venosa se ha usado durante muchos años como método para cuantificar de forma indirecta el flujo sanguíneo digital. Esta técnica es un procedimiento

cuantitativo que determina variaciones en el volumen de los dedos a causa de la entrada de sangre en ellos, de esta manera informa sobre la perfusión de una región anatómica pero no de un vaso sanguíneo específico. Se ha utilizado en diversos estudios sobre el FR<sup>211,223,228,241,243,258</sup> con resultados discordantes.

La oximetría transcutánea es una técnica que valora las modificaciones en la presión parcial de oxígeno a través de un sensor situado encima de la piel del dedo. En las enfermedades vasculares periféricas parece que hay una correlación entre el grado de isquemia y la presión parcial de oxígeno; sin embargo, este procedimiento tiene una baja especificidad al repercutir sobre él todos aquellos factores que influyen sobre la oxigenación tisular. En el FR se ha empleado en dos ensayos clínicos<sup>240,259</sup>, con resultados dispares en cuanto a la eficacia para correlacionar la mejoría clínica con un parámetro objetivo.

La ultrasonografía es una técnica que se ha extendido, en los última década, como herramienta de diagnóstico en distintas especialidades de la medicina. La inocuidad de este procedimiento ha permitido reducir el riesgo al que se sometían los pacientes con otras técnicas y ha desplazado a otros métodos invasivos. En el campo de la patología vascular, la aplicación del principio del Doppler al examen ultrasonográfico del sistema arterial representa uno de los mayores avances dentro del laboratorio vascular<sup>260,261</sup>. El examen no-invasivo del sistema vascular, mediante ultrasonografía Doppler, aporta una información detallada y exacta de la patología obstructiva. Su excelente tolerancia la convierten en un procedimiento ideal para el seguimiento de la progresión de la enfermedad y para valorar la respuesta al tratamiento.

La ultrasonografía Doppler se ha empleado en el FR como técnica para valorar los efectos farmacológicos sobre el flujo sanguíneo digital y radial<sup>146,209,238</sup>. El parámetro que se determina es el índice de pulsatilidad (IP), descrito por Gosling et al<sup>217</sup> el cual, habitualmente, se emplea para conocer la topografía y severidad de las obstrucciones arteriales. Aporta la ventaja de no estar influenciado por las variaciones del ángulo del haz de Doppler y la correlación con los hallazgos angiográficos es muy buena. Lewis et al<sup>218</sup> demostraron que existe una estrecha correlación entre el flujo sanguíneo y el recíproco del IP (100/IP).

En nuestro estudio, hemos empleado la ultrasonografía Doppler-Duplex como procedimiento para valorar de forma objetiva los efectos hemodinámicos producidos por la nifedipina y el misoprostol sobre el sistema vascular. Decidimos utilizar esta técnica por su sensibilidad, inocuidad, bajo costo y disponibilidad en cualquier hospital, todo lo cual nos permitió poder realizar los estudios de forma repetida.

Los resultados del flujo sanguíneo en arteria radial demostraron una reducción significativa del IP e IR durante las fases de tratamiento con nifedipina y misoprostol respecto al placebo; esto refleja una disminución de la resistencia vascular periférica con estos fármacos. Inversamente se observó un aumento del flujo sanguíneo en los mismos períodos de tratamiento, que fue del 72% con nifedipina y del 88% con misoprostol. No hubo diferencias entre las modificaciones hemodinámicas producidas por ambos fármacos. En dos pacientes el flujo sanguíneo radial disminuyó mientras tomaban nifedipina. Esta respuesta paradójica se ha observado previamente y se interpreta como un "fenómeno de robo" al abrirse vasos que se encontraban cerrados<sup>200</sup>.

A nivel de arteria digital solo se pudo cuantificar el flujo sanguíneo en la mitad de los pacientes. Esta limitación está descrita con otros procedimientos técnicos y se relaciona con alteraciones vasculares muy severas, al igual que en nuestro caso, en pacientes con FR secundario a ESP<sup>55</sup>. Otra explicación para este hecho puede encontrarse en el límite del poder de resolución del propio procedimiento Doppler o del aparato empleado. En nuestro caso utilizamos una sonda de 7.5 Mhz mientras que un estudio de Blair et al<sup>262</sup> se recomienda el uso de una sonda de alta resolución de 20 Mhz para el cálculo del flujo sanguíneo en arterias digitales. En los diez pacientes en que se pudo detectar el flujo digital se observó un descenso del IP y un aumento del flujo sanguíneo del 30%, tanto con nifedipina como con misoprostol.

Finalmente, hay que reseñar que en muchos trabajos no se ha podido demostrar una correlación entre los resultados clínicos y las modificaciones del flujo sanguíneo determinadas por alguno de los procedimientos antes citados<sup>55,119,120,124,153,211,228,239,243,256,258</sup>. La razón de este fracaso puede residir en la falta de sensibilidad del método empleado o, en otros casos, en la intensa reducción del flujo sanguíneo producida por las maniobras de exposición al frío<sup>194</sup>. En nuestro estudio se comprobó una buena correlación entre las modificaciones clínicas y las variaciones del flujo radial determinadas por Doppler-duplex, de tal forma que la intensidad y frecuencia de los episodios fue mayor en los pacientes con flujo sanguíneo más reducido. Así mismo en estos enfermos el FR era más extenso, con afectación de manos y pies, se desencadenaba espontáneamente y, generalmente, presentaba las tres fases típicas.

Los resultados de nuestro trabajo demuestran la eficacia y seguridad de dos modalidades terapéuticas diferentes, nifedipina retardada y misoprostol, para el tratamiento

del FR secundario. Así mismo, se comprueba que la ultrasonografía Doppler-duplex es un procedimiento técnico adecuado, por su sensibilidad e inocuidad, para valorar las modificaciones hemodinámicas producidas por estos fármacos.



## **CONCLUSIONES**

**Las conclusiones extraídas del presente estudio son las siguientes:**

**1. Con la nifedipina retardada y el misoprostol se consigue reducir la frecuencia e intensidad de las crisis de vasoespasmó en los pacientes con FR secundario.**

**2. Con la nifedipina retardada y el misoprostol se mejoran las manifestaciones clínicas del FR (extensión, forma de presentación, factores desencadenantes, síntomas acompañantes) en los pacientes con FR secundario.**

**3. Los efectos secundarios son ligeramente más frecuentes con nifedipina retardada que con misoprostol. La tolerancia es buena con ambos fármacos.**

**4. El Doppler-duplex es un procedimiento técnico eficaz para valorar las modificaciones hemodinámicas que los fármacos ejercen sobre el flujo sanguíneo radial en los pacientes con FR.**

**5. La nifedipina retardada y el misoprostol aumentan de forma importante el flujo sanguíneo radial y digital en los pacientes con FR secundario.**

**6. Las respuesta clínica y las modificaciones hemodinámicas producidas por la nifedipina retardada y el misoprostol, en los pacientes con FR secundario, son similares.**

7. Existe una buena correlación entre la respuesta clínica al tratamiento y las modificaciones del flujo sanguíneo radial detectadas mediante Doppler-duplex.

## **RESUMEN**

El fenómeno de Raynaud (FR), descrito por Maurice Raynaud en 1862, se caracteriza por ataques episódicos y paroxísticos de extrema palidez de los dedos de las manos y/o pies debidos a vasoespasmo, seguidos de una hiperemia reactiva de duración variable. Los episodios de vasoespasmo digital son desencadenados, clásicamente, por el frío o las emociones, aunque pueden desarrollarse sin causa evidente. La fisiopatología exacta permanece aún por aclarar y son muchos los mecanismos que se han implicado en su patogenia. Este desconocimiento ha justificado el empleo de drogas muy diversas para el tratamiento del FR y aún no hay un tratamiento claramente superior a los demás por lo que se continua en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

Entre los fármacos ensayados la nifedipina ha sido el más estudiado y utilizado en el FR. Actualmente, se la considera droga de primera línea y patrón oro para el tratamiento del FR. Su acción principal la ejerce a través de su efecto vasodilatador aunque también actúa sobre la activación plaquetaria y la deformabilidad de los hematíes. Numerosos estudios han demostrado que la nifedipina disminuye la frecuencia, severidad y duración de los episodios en el FR, y favorece la cicatrización de las úlceras digitales. Sin embargo, la dosis requerida en el FR para ejercer una acción terapéutica produce, en muchos pacientes, efectos secundarios intolerables derivados de la potente vasodilatación periférica. Para conseguir una mejor adaptación se han buscado otras pautas de dosificación alternativas.

Recientemente se ha puesto gran interés en la acción vasodilatadora que tienen muchas de las prostaglandinas y derivados de las mismas. En el FR se han ensayado en varios estudios con buenos resultados iniciales. No obstante, los resultados esperanzadores han

quedado limitados por sus efectos secundarios y, sobre todo, por la necesidad de administrarlos por vía endovenosa. Esto ha promovido la investigación de sustancias análogas a las prostaglandinas con mayor estabilidad química y posibilidades de administración por vía oral.

Una gran parte de los ensayos farmacológicos realizados en pacientes con FR solo han utilizado parámetros clínicos (frecuencia y severidad de los episodios) para valorar la eficacia terapéutica de una sustancia. En estos casos los resultados pueden estar influidos por diversos factores, tales como la subjetividad del enfermo o la propia climatología en el momento del estudio. Para obviar este inconveniente, algunos trabajos han incluido diferentes métodos de valoración con los que demostrar mediante parámetros objetivos los efectos del fármaco ensayado. Entre ellos se han empleado procedimientos tan dispares como son la angiografía, termografía, pletismografía digital, aclaramiento de radioisótopos y tiempo de recuperación de la temperatura cutánea. Aun así en muchas ocasiones estas técnicas no han podido demostrar una correlación entre la mejoría clínica y los efectos hemodinámicos del fármaco.

El propósito de este trabajo es investigar los efectos terapéuticos de la nifedipina retardada y el misoprostol en pacientes con FR secundario a enfermedades sistémicas. La nifedipina retardada es un preparado que permite una liberación lenta del fármaco. Esta forma galénica aporta una mejor tolerancia con dosis elevadas y un mejor cumplimiento terapéutico por parte del enfermo al reducir el número de tomas diarias. El misoprostol es un fármaco de síntesis análogo a la PGE<sub>1</sub> que posee la ventaja de ser activo por vía oral y tiene, además,

una importante acción vasodilatadora; estas dos circunstancias apoyan una posible indicación en el tratamiento de la patología vascular periférica.

Con este estudio se pretende valorar la eficacia de ambos fármacos, comparar la seguridad y contrastar los resultados clínicos con las modificaciones del flujo sanguíneo producidas en pacientes con FR secundario a enfermedades sistémicas. Para esto último se eligió como procedimiento de valoración el Doppler-duplex por ser una técnica no invasiva, tolerable, reproducible, económica, sensible y de amplia disponibilidad en la práctica diaria. El ensayo se diseñó como un estudio cruzado, en el que cada enfermo sirve como su propio control, con el fin de evitar el sesgo existente en las enfermedades cardiovasculares por la variabilidad de los síntomas de un sujeto a otro.

Los objetivos de este trabajo fueron los siguientes:

1.- Evaluar, mediante un ensayo cruzado y doble ciego, la eficacia y seguridad terapéutica de la nifedipina retardada y el misoprostol en pacientes con FR secundario a enfermedades sistémicas.

2.- Estudiar las modificaciones del flujo sanguíneo producidas por la nifedipina y el misoprostol en enfermos con FR secundario.

3.- Comprobar la utilidad de la ultrasonografía Doppler-duplex como procedimiento para la monitorización de los efectos farmacológicos sobre el sistema vascular en el FR.

Las conclusiones más destacables obtenidas del presente estudio son las siguientes:

La nifedipina retardada y el misoprostol consiguen reducir la frecuencia e intensidad de las crisis de vasoespasma en los pacientes con FR secundario; al mismo tiempo que mejoran las manifestaciones clínicas del FR (extensión, forma de presentación, factores desencadenantes, síntomas acompañantes).

Los efectos secundarios son ligeramente más frecuentes con nifedipina retardada que con misoprostol. La tolerancia es buena con ambos fármacos.

El Doppler-duplex es un procedimiento técnico eficaz para valorar las modificaciones hemodinámicas que los fármacos ejercen sobre el flujo sanguíneo radial en los pacientes con FR. Con esta técnica hemos comprobado que la nifedipina retardada y el misoprostol aumentan de forma importante el flujo sanguíneo radial y digital en los pacientes con FR secundario.

Las respuesta clínica y las modificaciones hemodinámicas producidas por la nifedipina retardada y el misoprostol, en los pacientes con FR secundario, son similares, y existe una buena correlación entre la respuesta clínica al tratamiento y las modificaciones del flujo sanguíneo radial detectadas mediante Doppler-duplex.



## **BIBLIOGRAFIA**

1. Raynaud M: On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities and new researches on the nature and treatment of local asphyxia of the extremities. En Barlow T (trans): Selected Monographs, vol 121. London, New Sydenham Soc Publ, 1888, pp 1-199.
2. Hutchinson J. Raynaud's phenomona. *Med Press Circ* 1901; 123:403-405.
3. Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease: A critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932; 183:187-200.
4. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *Br Med J* 1990; 301:590-592.
5. Kalleberg CG, Wouda AA, Hauw T. Systemic involvement and immunologic findings in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1980; 69:675-680.
6. Harper FE, Maricq HR, Turner RE, Lidman RW, Leroy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Am J Med* 1982; 72:883-888.
7. Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1987; 83:494-498.
8. Fitzgerald O, Hess EV, O'Connor GT, Spencer-Green G. Prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1988; 84:718-726.

9. Kallenberg CGM, Pastoor GW, Wouda AA, The TH. Antinuclear antibodies in patients with Raynaud's phenomenon: clinical significance of anticentromere antibodies. *Ann Rheum Dis* 1982; 41:382-387.

10. Cleophas TJM, Niemeyer MG. Raynaud's syndrome, an enigma after 130 years. *Angiology* 1993; 44:196-209.

11. Olsen N, Nielsen ST. Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females. *Scan J Clin Lab Invest* 1978; 37:761-764.

12. Heslop J, Coggon D, Acheson ED. The prevalence of intermittent digital ischaemia (Raynaud's phenomenon) in a general practice. *J R Coll Gen Pract* 1983; 33:85-89.

13. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, LeRoy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population: a preliminary study by questionnaire. *J Chron Dis* 1986; 39:423-427.

14. Leppert J, AbergH, Ringqvist I, Sörensson S. Raynaud's phenomenon in a female population: prevalence and association with other conditions. *Angiology* 1987; 38:871-877.

15. Priollet P, Lang T, Chevrel V, Valleteau de Moulliac M. Primary and secondary Raynaud's phenomenon in patients in and out of hospital. *Eur J Int Med* 1990; 1:377-379.

16. Weinrich MC, Maricq HR, Keil JE, McGregor AR, Diat F. Prevalence of Raynaud phenomenon in the adult population of South Carolina. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:1343-1349.
- 17.- Harada N, Ueda A, Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:649-655.
18. Zahavi I, Chagnac A, Hering R, Davidovich S, Kuritzky A. Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with migraine. *Arch Intern Med* 1984; 144:742-744.
19. Miller D, Waters DD, Warnica W, Szlachcic J, Kreeft J, Theroux P. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder?. *N Engl J Med* 1981; 304:763-766.
20. O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP. Increased prevalence of migraine and chest pain in patients with primary Raynaud disease. *Ann Intern Med* 1992; 116:985-989.
21. Cooke JP, Creager MA, Osmundson PJ, Shepherd JT. Sex differences in control of cutaneous blood flow. *Circulation* 1990; 82:1607-1615.
22. Kleinsmith DM. Raynaud's syndrome: an overview. *Semin Dermatol*; 1985; 4:104-113.

23. Davis E. Fenómeno de Raynaud, acrocianosis y crioinmunoproteínas. Ed. Toray SA. Barcelona, 1983.

24. Friedman EI, Taylor LM, Porter JM. Late-onset Raynaud's syndrome: diagnostic and therapeutic considerations. *Geriatrics* 1988; 43:59-63.

25. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of circulation in fingers, a variety of Raynaud's disease. *Heart* 1929; 15:7-101.

26. Lafferty K, De Trafford JC, Roberts VC, Cotton LT. On the nature of Raynaud's phenomenon: the role of histamine. *Lancet* 1983; ii:313-315.

27. Coffman JD. Raynaud's phenomenon. Oxford University Press. New York, 1989.

28. Macchione C, Molaschi M, Garrone MT, Neirotti M, Pesavento M, Longo F. Filtrabilità eritrocitaria, aggregazione piastrinica e parametri emocoagulativi in soggetti con malattia di Raynaud. *Minerva Cardioangiol* 1983; 31:1-6.

29. Goyle KB, Dormandy JA. Abnormal blood viscosity in Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1976; i:1317-1318.

30. Kahaleh MB, Osborn I, LeRoy EC. Elevated levels of circulating platelet aggregates and beta-thromboglobulin in scleroderma. *Ann Intern Med* 1982; 96:610-613.

31. Seibold JR, Harris JN. Plasma beta-thromboglobulin in the differential diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1985; 12:99-103.
32. Rodnan GP, Myerowitz RL, O'Justh G. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine* 1980; 59:393-408.
33. Marasini B, Cugno M, Agostoni A. Plasma levels of tissue-type plasminogen activator and von Willebrand factor in patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1991; 34:255-256.
34. Kahaleh MB, Osborn I, LeRoy EC. Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 1981; 94 (Part 1):482-484.
35. Lau CS, Mc Laren M, Belch JFF. Factor VIII von Willebrand factor antigen level correlate with symptom severity in patients with Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1991; 30:433-436.
36. LeRoy EC. Behavioral treatment of Raynaud's phenomenon. *JAMA* 1989; 261:2549.
37. Coffman JD, Cohen RA. Vasospasm - ubiquitous?. *N Engl J Med* 1981; 304:780.

38. Groen H, Wichers G, Ter Borg EJ, van der Mark TW, Wouda AA, Kallenberg CG. Pulmonary diffusing capacity disturbances are related nailfold capillary changes in patients with Raynaud's phenomenon with and without underlying tissue disease. *Am J Med* 1990; 89:34-41.

39. Barr WG, Fahey PJ. Reduction of pulmonary capillary blood volume following cold exposure in patients with Raynaud's phenomenon. *Chest* 1988; 94:1195-1199.

40. Yamauchi K, Suzuki Y, Arimori S. "Renal Raynaud's phenomenon" in systemic lupus erythematosus: measurement of the glomerular filtration rate with <sup>99m</sup>technetium-DTPA. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1487-1489.

41. Gustafsson R, Mantting F, Kazzan E, Waldestrom A, Hallgren B. Cold-induced reversible myocardial ischaemia in systemic sclerosis. *Lancet* 1989; ii:475-479.

42. Fagius J, Blumberg H. Sympathetic outflow to the hand in patients with Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Res* 1985; 19:249-253.

43. Freedman RR, Mayes MD, Sabharwal SC. Induction of vasospastic attacks despite digital nerve block in Raynaud's disease and phenomenon. *Circulation* 1989; 80:859-862.

44. Olsen N, Petring OU, Rossing N. Exaggerated postural vasoconstrictor reflex in Raynaud's phenomenon. *Br Med J* 1987; 294:1186-1188.

45. Olsen N, Petring OU. Vibration elicited vasoconstriction reflex in Raynaud's phenomenon. *Br J Ind Med* 1988; 45:415-419.
46. Coffman JD, Cohen RA. Role of alpha-adrenoceptor subtypes mediating sympathetic vasoconstriction in human digits. *Eur J Clin Invest* 1988; 18:309-313.
47. Ekenvall L, Lindblad LE, Norbeck O, Ezzell B-M. Alpha-adrenoceptors and cold-induced vasoconstriction in human finger skin. *Am J Physiol* 1988; 255:H1000-H1003.
48. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Ingram SB, Burckhardt CS, Nelson DL, Porter J. Symptoms of Raynaud's syndrome in patients with fibromyalgia: a study utilizing the Nielsen test, digital photoplethysmography, and measurements of platelet alfa2-adrenergic receptors. *Arthritis Rheum* 1991; 34:264-269.
49. Keenan EJ, Porter JM. Alfa-adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome. *Surgery* 1983; 94:204-209.
50. Freedman RR, Sabharwal SC, Desai N, Wenig P, Mayes M. Increased alfa-adrenergic responsiveness in idopathic Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1989; 32:61-65.
51. Lindblad LE, Ekenvall L, Ezzell BM, Bevegard S. Adrenoceptors in Raynaud's disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14:881-885.



52. Arosio E, Montesi G, Zannoni M, Perbellini L, Paluani F, Lechi A. Efficacy of ketanserin in the therapy of Raynaud's phenomenon: thermometric data. *Angiology* 1991; 42:408-413.
53. Biondi ML, Marasini B, Bianchi E, Agostoni A. Plasma free and intraplatelet serotonin in patients with Raynaud's phenomenon. *Int J Cardiol* 1988; 19:335-339.
54. Coffman JD, Clement DL, Crager MA et al. International study of ketanserin in Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1989; 87:264-268.
55. Ettinger WH, Wise RA, Schaffhauser D, Wigley FM. Controlled double-blind trial of dazoxiben and nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1984; 77:451-456.
56. Reilly IAG, Roy L, Fitzgerald GA. Byosynthesis of thromboxane in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Br Med J* 1986; 292:1037-1039.
57. Lerman A, Hildebran FL, Margulies KB et al. Endothelin: a new cardiovascular regulatory peptide. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1441-1455.
58. Zamora MR, O'Brien RF, Rutherford RB, Weil JV. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1990; 336:1144-1147.

59. Cimminello C, Milani M, Uberti T, Arpaia G, Perolini S, Bonfardeci G. Endothelin, vasoconstriction and endothelial damage in Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1991; 337:114-115.

60. Biondi ML, Marasini B, Bassani C, Agostoni A. Increased plasma endothelin levels in patients with Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1991; 324:1139-1141.

61. Kanno K, Hirata Y, Emori T et al. Endothelin and Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1991; 90:130-131.

62. Yamane K, Kashiwagi H, Suzuki N et al. Elevated plasma levels of endothelin-1 in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991; 34:243-244.

63. Kahaleh MB. Endothelin, and endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1991; 34:978-983.

64. Bunker CB, Terenghi G, Springall DR, Polak JM, Dowd PM. Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1990; 336:1530-1533.

65. Shawket S, Dickerson C, Hazleman B, Brown MJ. Selective suprasensitivity to calcitonin-gene-related peptide in the hands in Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1989; 334:1354-1357.

66. Bunker CB, Foreman JC, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide and Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1990; 335:239.
67. Maricq HR, Weinrich MC. Diagnosis of Raynaud's phenomenon assisted by color charts. *J Rheumatol* 1988; 15:454-459.
68. Campbell PM, LeRoy EC. Raynaud phenomenon. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16:92-103.
- 69.- Porter JM, Rivers SP, Anderson CJ, Baur GM. Evaluation and management of patients with Raynaud's syndrome. *Am J Surg* 1981; 142:183-189.
70. Rosch J, Porter JM, Gralino B. Cryodynamic hand angiography in the diagnosis and management of Raynaud's syndrome. *Radiology* 1977; 55:807-814.
71. Yao JS, Gourmos C, Papathanasiou K, Irvine WT. A method for assessing ischemia of the hand and fingers. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135:373-378.
72. Porter JM, Snider RL, Bardana EJ, Rösch J, Eidemiller LR. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon. *Surgery* 1975; 77:11-23.
73. Vayssairat M, Evenou P, Baudot N, Priollet P, Gilard M. A new cold test for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Ann Vasc Surg* 1986; 1:474-478.

74. Summer DS, Strandness DE. An abnormal finger pulse associated with cold sensitivity. *Ann Surg* 1972; 175: 294-298.
75. Blunt RJ, Porter JM. Raynaud syndrome. *Sem Arth Rheum* 1981; 10:282-308.
76. Nielsen SL. Raynaud phenomena and finger systolic pressure during cooling. *Scan J Clin Lab Invest* 1978; 38:765-770.
77. Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28:87-92.
78. Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, Van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:634-641.
79. Kallenberg CGM. Connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:666-667.
80. Kallenberg CGM. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:11-30.

81. Spencer-Greem G. Raynaud phenomenon. *Bull Rheum Dis* 1983; 33:1-8.
82. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, et al. Diagnostic potential of in-vivo capillary microscopy in scleroderma (systemic sclerosis) and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23:183-189.
83. Maricq HR, Weinberg AB, LeRoy EC. Early detection of scleroderma-spectrum disorders by in vivo capillary microscopy. *J Rheumatol* 1982; 9:289-291.
84. Houtman PM, Kallenberg CGM, Wouda AA, The TH. Decreased nailfold capillary density in Ryanud's phenomenon: a reflection of immunologically mediated local and systemic vascular disease?. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:603-609.
- 85.- Houtman PM, Kallenberg CGM, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1986; 13:556-563.
86. Klippel JH. Raynaud's phenomenon: the French tricolor. *Arch Intern Med* 1991; 151:2389-2393.
87. Sarkozi J, Bookman AAM, Lee P, Keystone E, Fritzler MJ. Significance of anticentromere antibody in idiopathic Raynaud's syndrome. *Am J Med* 1987; 83:893-898.

88. Marquet R, Vilardell M, Ordi J. Fenómeno de Raynaud y anticuerpos anticentrómero. *Med Clin (Barc)* 1987; 89:721-724.

89. Kempson GE, Coggon D, Acheson ED. Electrically heated gloves for intermittent digital ischaemia. *Br Med J* 1983; 286:268.

90. Goodfield MJD, Rowell NR. Hand warming as a treatment for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1988; 19:643-646.

91. Sarin CL, Austin JC, Nickel WO. Effects of smoking on digital blood-flow velocity. *JAMA* 1974; 229:1327-1328.

92. Tur E, Yosipovitch G, Oren-Vulfs S. Chronic and acute effects of cigarette smoking on skin blood flow. *Angiology* 1992; 43:328-335.

93.- Bocanegra TS, Espinoza LR. Raynaud's phenomenon in passive smokers. *N Engl J Med* 1980; 303:1419.

94. McIntyre DR. A maneuver to reverse Raynaud's phenomenon of the fingers. *JAMA* 1978 240:2760.

95. Surwit RS, Pilon RN, Fenton C. Behavioral treatment of Raynaud's disease. *J Behav Med* 1978; 1:323-335.

96. Gerber L. Biofeedback for patients with Raynaud's phenomenon. JAMA 1979; 242:509-510.
97. Freedman RR, Lynn SJ, Ianni P, Hale PA. Biofeedback treatment of Raynaud's disease and phenomenon. Biofeedback Self Regul 1981; 6:355-365.
98. Peterson LL, Vorhis C. Treatment with sublingual administration of nitroglycerin, swinging arm maneuver, and biofeedback training. Arch Dermatol 1983; 119:396-399.
99. Freedman RR, Ianni P, Wenig P. Behavioral treatment of Raynaud's disease. J Consult Clin Psych 1983; 51:539-549.
100. Freedman RR. Temperature biofeedback for Raynaud's syndrome. JAMA 1989; 262:2681.
101. Yocum DE, Hodes R, Sundstrom WR, Cleeland CS. Use of biofeedback training in treatment of Raynaud's disease and phenomenon. J Rheumatol 1985; 12:90-93.
- 102.- Taylor W, Pelmeur PL. Raynaud's phenomenon of occupational origin and epidemiological survey. Acta Chir Scand (Suppl) 1976; 465:27-32.
- 103.- Cherniack MG. Raynaud's phenomenon of occupational origin. Arch Intern Med 1990; 150:519-522.



104. Dowd PM. The treatment of Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* 1986; 114:527-533.
105. Abboud FM, Eckstein JW, Lawrence MS. Preliminary observations on the use of intra-arterial reserpine in Raynaud's phenomenon. *Circulation* 1967; 35(sup 2):49
106. McFadyen IJ, Housley E, Stewart AI. Intraarterial reserpine administration in Raynaud's syndrome. *Arch Intern Med* 1973; 132:526-528.
107. Waldo R. Prazosin relieves Raynaud's vasospasm. *JAMA* 1979; 241:1037.
108. Coffman JD, Cohen RA. Intra-arterial vasodilator agents to reverse finger vasoconstriction. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41:574-576.
109. Cleophas TJ, van Lier HJ, Fennis JF, van't Laar A. Treatment of Raynaud's syndrome with adrenergic alpha-blockade with or without beta-blockade. *Angiology* 1984; 35:29-36.
110. Varadi DP, Lawrence AM. Suppression of Raynaud's phenomenon by methyldopa. *Ann Intern Med* 1969, 124:13.
111. Strozzi G, Cocco G, DeGregori D, Bulgarelli R, Padua A, Sfrisi C. Management of Raynaud's phenomenon with drugs affecting the sympathetic system. *Curr Ther Res* 1982; 32:225-229.



112. Cooke ED, Nicolaidis. Raynaud's syndrome. *Br Med J* 1990; 300:553-555.
113. Kinney EL, Nicholas GG, Gallo J, Pontoriero C, Zelis R. The treatment of severe Raynaud's phenomeno with verapamil. *J Clin Pharmacol* 1982; 22:74-76.
114. Vayssairat M, Capron L, Fiessinger JN, Mathieu JF, Housset E. Calcium channel blockers and Raynaud's disease. *Ann Intern Med* 1981; 95:243.
- 115.- Matoba T, Ogata M, Kuwahara H. Diltiazem and Raynaud's syndrome. *Ann Intern Med* 1982; 97:455.
116. Rhedda A, McCans J, Willan AR, Ford PM. A double blind placebo controlled crossover randomized trial of diltiazem in Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1985; 12:724-727.
117. Kahan A, Amor B, Menkes CJ. A randomised double-blind trial of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:30-33.
118. Da Costa JT, Gomes JA, Santo JE, Queiros MV. Inefficacy of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon with associated connective tissue disease: a double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1987; 14:858-861.

119. Smith CD, McKendry RJ. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1982; ii:1299-1301.
120. Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith CR. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon, *N Engl Med* 1983; 308:880-883.
121. Kahan A, Weber S, Amor B et al. Calcium entry blocking agents in digital vasospasm (Raynaud's phenomenon). *Eur Heart J* 1983; 4(Sup C):123-129.
122. Winston EL, Pariser KM, Miller KB, Salem DN, Creager MA. Nifedipine as a therapeutic modality for Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1983; 26:1177-1180.
123. Sauza J, Kraus A, González-Amaro R, Alarcón Segovia D. Effect of the calcium channel blocker nifedipine on Raynaud's phenomenon. A controlled double blind trial. *J Rheumatol* 1984; 11:362-364.
124. Corbin DO, Wood DA, Macintyre CC, Housley E. A randomized double blind cross-over trial of nifedipine in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. *Eur Heart J* 1986; 7:165-170.
125. Gjorup T, Kelbaek H, Hatling OJ, Nielsen SL. Controlled double-blind trial of the clinical effect of nifedipine in the treatment of idiopathic Raynaud's phenomenon. *Am Heart J* 1986; 111:742-745.

126. van Heereveld H, Wollersheim H, Gough K, Thien Th. Intravenous nicardipine in Raynaud's phenomenon: a controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11:68-74.

127. Rupp PA, Mellinger S, Kohler J, Dorsey JK, Furst DE. Nicardipine for the treatment of Raynaud's phenomena: a double blind crossover trial of a new calcium entry blocker. *J Rheumatol* 1987; 14:745-750.

128. Wigley FM, Wise RA, Malamet R, Scott TE. Nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1987; 30:281-286.

129. French Cooperative Multicenter Group for Raynaud Phenomenon. Controlled multicenter double-blind trial of nicardipine in the treatment of primary Raynaud phenomenon. *Am Heart J* 1991; 122:352-355.

130. Gjorup T, Hartling OJ, Kelbaek H, Nielsen SL. Controlled double blind trial of nisoldipine in the treatment of idiopathic Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:387-389.

131. Challenor VF, Waller DG, Francis DA, Francis JL, Mani R, Roath S. Nisoldipine in primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33:27-30.

132. Seibold JR, Terregino CA. Selective antagonism of S<sub>2</sub>-serotonergic receptors relieves but does not prevent cold induced vasoconstriction in primary Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1986; 13:337-340.

133. Stranden E, Roald OK, Krohg K. Treatment of Raynaud's phenomenon with the 5-HT<sub>2</sub>-receptor antagonist ketanserin. *Br Med J* 1982; 285:1069-1071.

134. Roald OK, Seem E. Treatment of Raynaud's phenomenon with ketanserin in patients with connective tissue disorders. *Br Med J* 1984; 289:577-579.

135. Engelhart M. Ketanserin in the treatment of Raynaud's phenomenon associated with generalized scleroderma. *Br J Dermatol* 1988; 119:751-754.

136. Altomare GF, Pigatto PD, Polenghi MM. Ketanserin in the treatment of progressive systemic sclerosis. *Angiology* 1988; 39:583-586.

137. Ortonne JP, Torzuoli C, Dujardin P, Fraitag B. Ketanserin in the treatment of systemic sclerosis: a double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 1989; 120:261-266.

138. Seibold JR, Jageneau AH. Treatment of Raynaud's phenomenon with ketanserin a selective antagonist of the serotonin (5-HT<sub>2</sub>) receptor. *Arthritis Rheum* 1984; 27:139-146.

139. Seibold JR. Serotonin and Raynaud's phenomenon. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7:595-598.

140. López-Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA, et al. Reversal of vascular and renal crisis of scleroderma by oral angiotensin-converting-enzyme blockade. *N Engl J Med* 1979; 300:1417-1419.

141. Trübestein G, Wigger E, Trübestein R, Ludwig M, Wilgalis M, Stumpe KO. Treatment of Raynaud's syndrome with captopril. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109:857-860.

142. Rustin MHA, Almond NE, Beacham JA et al. The effect of captopril on cutaneous blood flow in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* 1987; 117:751-758.

143. Janini SD, Scott DG, Coppock JS, Bacon PA, Kendall MJ. Enalapril in Raynaud's phenomenon. *J Clin Pharm Ther* 1988 13:145-150.

144. Miyazaki S, Miura K, Kasai Y, Abe K, Yoshinaga K. Relief from digital vasospasm by treatment with captopril and its complete inhibition by serine proteinase inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Br Med J* 1982; 284:310.

145. Dessein PH, Gledhill RF. Treatment of Raynaud's phenomenon with large doses of triiodothyronine: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:944-945.
146. Clifford PC, Martin MF, Sheddon EJ, Kirby JD, Baird RN, Dieppe PA. Treatment of vasospastic disease with prostaglandin E<sub>1</sub>. *Br Med J* 1980; 281:1031-1034.
147. Belch JJ, Newman P, Drury JK et al. Successful treatment of Raynaud's syndrome with prostacyclin. *Thrombos Haemostas* 1981; 45:255-256.
148. Martin MF, Dowd PM, Ring EF, Cooke ED, Dieppe PA, Kirby JD. Prostaglandin E<sub>1</sub> infusions for vascular insufficiency in progressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40:350-354.
149. Kyle V, Parr G, Salisbury R, Thomas PP, Hazleman B. Prostaglandin E<sub>1</sub>, vasospastic disease and thermography. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:73-78.
150. Langevitz P, Buskila D, Lee P, Urowitz M. Treatment of refractory ischemic skin ulcers in patients with Raynaud's phenomenon with PGE<sub>1</sub> infusions. *J Rheumatol* 1989; 16:1433-1435.
151. Dowd PM, Martin MF, Cooke ED, Bowcock SA, Jones R, Dieppe PA, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon by intravenous infusion of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>). *Br J Dermatol* 1982; 106:81-89.

152. Belch JJ, Newman P, Drury JK, McKenzie F, Capell H, Leiberman P, et al. Intermittent epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's disease. *Lancet* 1983; i:313-315.

153. McHugh NJ, Csuka M, Watson H, et al. Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:43-47.

154. Yardumian DA, Isenberg DA, Rustin M, et al. Successful treatment of Raynaud's syndrome with iloprost, a chemically stable prostacyclin analogue. *Br J Rheumatol* 1988; 27:220-226.

155. Watson HR, Belcher G. Retrospective comparison of iloprost with other treatments for secondary Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:359-361.

156. Torley HI, Madhok R, Capell HA et al. A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:800-804.

157. Jones EW, Hawkey CJ. A thromboxane synthetase inhibitor in Raynaud's phenomenon. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 1983; 12:67-70.

158. Coffman JD, Rasmussen HM. Effect of thromboxane synthetase inhibition in Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36:369-373.

159. Luderer JR, Nicholas GG, Meumyer MM, Riley DL, Vary JE, García G, et al. Dazoxiben, a thromboxane synthetase inhibitor in Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36:105-108.
160. Tindall H, Tooke JE, Menys VC, Martin MF, Davies JA. Effect of dazoxiben, a thromboxane synthetase inhibitor on skin-blood flow following cold challenge in patients with Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Invest* 1985; 15:20-23.
161. Coffman JD, Cohen RA. Intra-arterial vasodilatador agents to reverse finger vasoconstriction. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41:574-578.
162. Franks AG. Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet* 1982; i:76-77.
163. Cardelli MB, Kleinsmith DM. Raynaud's phenomenon and disease. *Med Clin N Am* 1989; 73:1127-1141.
164. Neirotti M, Longo F, Molaschi M, Macchione C, Pernigotti L. Functional vascular disorders: treatment with pentoxifylline. *Angiology* 1987; 38:575-580.
165. Le Quentrec Ph, Lefebvre ML. Double-blind placebo-controlled trial of buflomedil in the treatment of Raynaud's phenomenon: six-month follow-up. *Angiology* 1991; 42:289-295.



166. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 318:549-557.

167. DiGiacomo RA, Kremer JM, Shah DM. Fish-oil dietary supplementation in patients with Raynaud's phenomenon: a double-blind, controlled, prospective study. *Am J Med* 1989; 86:158-164.

168. Bunker CB, Laningan S, Rustin MH, Dowd PM. The effects of topically applied hexyl nicotinate lotion on the cutaneous blood flow in patients with Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* 1988; 119:771-776.

169. Allen BR. Griseofulvin in Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1971; ii:840-841.

170. Merikangas JR, Auchenbach R. Carbamazepine in Raynaud's disease. *Lancet* 1977; ii:1186.

171. Destors JM, Gauthier E, Lelong S, Boissel JP. Failure of a pure anti-platelet drug to decrease the number of attacks than placebo in patients with Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1986; 37:565-569.

172. Talpos G, Horrocks M, White JM, Cotton LT. Plasmapheresis in Raynaud's disease. *Lancet* 1978; i:416-417.

173. O'Reilly MJ, Talpos G, Roberts VC, White JM, Cottons LT. Controlled trial of plasma exchange in treatment of Raynaud's syndrome. *Br Med J* 1979; i:1113-1115.

174. Preston FE, Burakowski BK, Porter NR, Malia RG. The fibrinolytic response to stanozolol in normal subjects. *Thromb Res* 1981; 22:543-551.

175. Jarret PM, Morland M, Browse NL. Treatment of Raynaud's phenomenon by fibrinolytic enhancement. *Br Med J* 1978; ii:523-525.

176.- Jayson MI, Holland C, Keegan A, Illingworth K, Taylor L. A controlled study of stanozolol in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:41-47.

177. Fritzier MJ, Hart DA. Prolonged improvement of Raynaud's phenomenon and scleroderma after recombinant tissue plasminogen activator therapy. *Arthritis Rheum* 1990; 33:274-276.

178. Barcroft H, Hamilton GT. Further observations in the results of sympathectomy of the upper limbs. *Lancet* 1984; ii:770-771.

179. Janoff KA, Phinney ES, Porter JM. Lumbar sympathectomy for lower extremity vasospasm. *Am J Surg* 1985; 150:147-150.

180. Wilgis EF. Evaluation and treatment of chronic digital ischemia. *Ann Surg* 1981; 193:693-698.

181. Egloff DV, Mifsud RP, Verdant CL. Sparsely selective digital sympathectomy in Raynaud's phenomenon. *Hand* 1982; 15:110-114.

182. Doudelinger RF, Kurdziel JC. Percutaneous phenol block of the upper thoracic sympathetic chain with computed tomography guidance. *Acta Radiol* 1987; 28:511-515.

183. González-Darder JM, Vázquez JL, Canela P, González-Martínez V. Calidad de vida del paciente con angina inestable tratado con estimulación eléctrica medular. *Med Clin (Barc)* 1990; 95:768-770.

184. Tallis RC, Illis LS, Sedgwick EM, et al. Spinal cord stimulation in peripheral vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:478-484.

185. Dooley DM, Karsprak M. Modification of blood flow to the extremities by electrical stimulation of the nervous system. *Southern Med J* 1976; 69:1309-1311.

186. Kaada B. Vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation in peripheral ischemia (Raynaud's phenomenon and polyneuropathy). *Eur Heart J* 1982; 3:303-314.

187. Meglio M, Cioni B, Dal Lago A, De Santis M, Pola P, Serrichio M. Pain control and improvement of peripheral blood flow following epidural spinal cord stimulation. *J Neurosurg* 1981; 54:821-823.
188. Zook EG, Kleinert HE, Van Beek AL. Treatment of the ischemic finger secondary to digital artery occlusions. *Plast Reconstr Surg* 1978; 62:229-232.
189. Coffman JD. The enigma of primary Raynaud's disease. *Circulation* 1989; 80:1089-1090.
190. Editorial. Pathophysiology of Raynaud's phenomenon. *Br Med J* 1980; 281:1027-1028.
191. Halperin JL, Coffman JD. Pathophysiology of Raynaud's disease. *Arch Intern Med* 1979; 139:89-92.
192. Belch JJF. The phenomenon, syndrome and disease of Maurice Raynaud. *Br J Rheumatol* 1990; 29:162-165.
193. Malamet R, Wise RA, Ettinger W, Wigley FM. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. Evidence for inhibition of platelet activation. *Am J Med* 1985; 78:602-608.

194. Smith CR, Rodeheffer RJ. Raynaud's phenomenon: pathophysiologic features and treatment with calcium-channel blockers. *Am J Cardiol* 1985; 55:154B-157B.
195. Waller DG, Challenor VF, Francis DA, Roath OS. Clinical and rheological effects of nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:449-454.
196. George CF. Nifedipine: a calcium channel blocking drug. *Br J Clin Practice* 1987; 41:1059-1061.
197. Jaffe IA. Nifedipine in digital ulceration in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1267-1269.
198. Lally EV. Raynaud's phenomenon. *Current Opinion Rheumatol* 1992; 4:825-836.
199. Miller FW, Love LA. Prevention of predictable Raynaud's phenomenon by sublingual nifedipine. *N Engl J Med* 1987; 317:1476.
200. Morgan RH, Psaila JV, Davies WT, Carolan G, Woodcock JP. Digital and radial artery blood flow in patients with Raynaud's phenomenon in response to nifedipine. *Eur J Vasc Surg* 1987; 6:1403-1408.
201. Weber A, Bounameaux H. Effects of low-dose nifedipine on a cold provocation test in patients with Raynaud's disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15:853-855.

202. Kallenberg CG, Wouda AA, Kuitert JJ, Tijssen J, Wesseling H. Nifedipine in Raynaud's phenomenon: relationship between immediate, short term and longterm effects. *J Rheumatol* 1987; 14:284-290.

203.- Challenor VF, Waller DG, Hayward RA, Griffin MJ, Roath OS. Vibrotactile sensation and response to nifedipine dose titration in primary Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1989; 40:122-128.

204. Carlson LA, Olsson AG. Intravenous prostaglandine E1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 1976; ii:810.

205. Fiessinger JN, Schäfer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. *Lancet* 1990; 335:555-557.

206. Bedani PL, Perini L, Farinelli R et al. Favorable clinical effects of Iloprost infusion in 4 uremic patients with critical limb ischemia. *Angiology* 1992; 43:408-411.

207. Shono T, Ikeda K. Rapid effect of oral limaprost in Raynaud's disease in childhood. *Lancet* 1989; i:908.

208. Murai C, Sasaki T, Osaki H, Hatakeyama A, Shibata S, Yoshinaga K. Oral limaprost for Raynaud's disease. *Lancet* 1989; ii:1218.

209. Tsukamoto H, Nagasawa K. Successful treatment of Raynaud's phenomenon with Limaprost, an oral prostaglandin E1 analogue. *Br J Rheumatol* 1991; 30:317.
210. Lau CS, McLaren M, Saniabadi A, Scott N, Belch JFF. The pharmacological effects of cicaprost, an oral prostacyclin analogue, in patients with Raynaud's syndrome secondary to systemic sclerosis - a preliminary study. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:271-27
211. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double-blind randomised study. *Br Med J* 1989; 298:561-564.
212. Cleophas TJM. Underestimation of treatment effect in crossover trials. *Angiology* 1990; 41:673-680.
213. Tan E, Cohen A, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.
214. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, Altman RD, D'Angelo WA, Fries FJ, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-590.

215. Bohan A, Peter JB. Polymiositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292:344-347.
216. Bohan A, Peter JB. Polymiositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292:403-407.
217. Gosling RG, Dunbar G, King DH, Newman DL, Side CD, Woodcock JP et al. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-invasive ultrasonic technique. *Angiology* 1971; 22:52-55.
218. Lewis P, Psaila JV, Davies WT, McCarthy K, Woodcock JP. Measurement of volume flow in the human common femoral artery using a duplex ultrasound system. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12:777-784.
219. Rademaker M, Thomas RH, Kirby JD, Kovacs IB. The antiplatelet effect of nifedipine in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:57-62.
220. Rustin MH, Newton JA, Smith NP, Dowd PM. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a longterm open trial. *Br J Dermatol* 1989; 120:267-275.
221. Kahan A, Weber S, Amor B, Saporta L, Hodara M. Nifedipine and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 1981; 94:546.



222. Kahan A, Weber S, Amor B, Saporta L, Hodara M, Degeorges M. Etude contrôlée de la nifédipine dans le traitement du phénomène de Raynaud. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1982; 49:337-343.
223. Creager MA, Pariser KM, Winston EM, Rasmussen HM, Miller KB, Coffman JD. Nifedipine-induced fingertip vasodilation in patients with Raynaud's phenomenon. *Am Heart J* 1984; 108:370-373.
224. Nilsson H, Jonasson T, Ringqvist I. Treatment of digital vasospastic disease with the calcium-entry blocker nifedipine. *Acta Med Scand* 1984; 215:135-139.
225. White CJ, Phillips WA, Abrahams LA, Watson TD, Singleton PT. Objective benefit of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1986; 80:623-625.
226. Nilsson H, Jonason T, Leppert J, Ringqvist I. The effect of the calcium-entry blocker nifedipine on cold-induced digital vasospasm. *Acta Med Scand* 1987; 221:53-60.
227. Lewis P, Psaila JV, Morgan RH, Davies WT, Woodcock JP. Nifedipine in patients with Raynaud's syndrome - effects on radial artery blood flow. *Eur Heart J* 1987; 8-K:83-86.
- 228.- Meyrick RH, Rademaker M et al. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1987 117:237-241.

229. Rodriguez-García JL. Actualizaciones en el manejo del fenómeno de Raynaud. *An Med Interna* 1991; 8:513-520.
230. Fisher JJ, Mack RJ, Likier HM, Schiff AN, Borer JS. Nifedipine in pulmonary arterial hypertension. Importance of Raynaud's phenomenon. *Chest* 1987; 92:400-405.
231. Joseph BZ, Organek HW, Grant A, Axelrod DA. Effects of nifedipine therapy on pulmonary Raynaud's in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheum* 1988; 6:409-410.
232. Pressly TA, Winkler A, Alpert MA, Jackson RW, Mukerji V, Bengte JM, et al. Value and limitations of calcium channel blockade in the treatment of pulmonary hypertension associated with CREST. *Angiology* 1988; 39:385-389.
233. Sfikakis PP, Kyriakidis M, Vergos et al. Diffusing capacity of the lung and nifedipine in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1634-1639.
- 234.- Hawkins SJ, Black CM, Hall ND, McGregor A, Ring EF, Maddison PJ. Clinical and laboratory effects of nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int* 1986; 6:85-88.
235. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.

236. Carlson LA, Erikson I. Femoral artery infusion of prostaglandin E<sub>1</sub> in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 1973; i:155-156.
237. Mizushima Y, Shiokawa Y, Homma M, Kashiwazaki S, Ichikawa Y, Hashimoto H, et al. A multicenter double blind controlled study of lipo-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub> incorporated in lipid microspheres, in peripheral vascular disease secondary to connective tissue disorders. *J Rheumatol* 1987; 14:97-101.
238. Belluci S, Kedra AW, Courmelle JM, Maclouf J, Boizard B, Dosquet-Bernard C, et al. Prolonged remission in Raynaud's phenomenon after prostacyclin infusion. *Scand J Rheumatol* 1986; 15:392-398.
239. Rhademaker M, Thomas RHM, Provost G, Beacham JA, Cooke ED, Kirby JD. Prolonged increase in digital blood flow following Iloprost infusion in patients with systemic sclerosis. *Postgrad Med J* 1987; 63:617-620.
240. Constans T, Diot E, Lasfargues G. Iloprost for scleroderma. *Ann Intern Med* 1991; 114:606.
241. Belch JJ, Madhok R, Shaw B, Leiberman P, Sturrock RD, Forbes CD. Double-blind trial of CL115,347, a transdermally absorbed prostaglandin E<sub>2</sub> analogue, in treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1985; i:1180-1183.

242. Dunger DB, Dillon MJ, Daman-Willems C, Cooke ED, Bowcock SA. Treatment of childhood Raynaud's disease by transdermal prostaglandin E<sub>2</sub> analogue. *Lancet* 1985; ii:50.

243. Aldoori M, Campbell WB, Dieppe PA. Nifedipine in the treatment of Raynaud's syndrome. *Cardiovascular Research* 1986; 20:466-470.

244. Vayssairat M, Baudot N, Blaison N, Evenou P, Gilard M, Mathieu JF. Limites des tests au froid au cours des phénomènes de Raynaud. *J Mal Vasc* 1990; 15:82-85.

245. Coulton DM. Eye pain with nifedipine and disturbance of taste with captopril: a mutually controlled study showing a method of post marketing surveillance. *Br Med J* 1988; 296:1086-1088.

246.- Kovacs IB, Mayou SC, Kirby JD. Infusions of a stable prostacyclin analogue, iloprost, to patients with peripheral vascular disease: lack of antiplatelet effect but risk of thromboembolism. *Am J Med* 1991; 90:41-46.

247. Belch JFF, Lau CS, Saniabadi A, McLaren M, Forbes CD. Iloprost and risk of thromboembolism. *Am J Med* 1991; 91:666-667.

248. Kahan A, Amor B, Menkes CJ. La nicardipine dans le treatment du phénomène de Raynaud. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987; 54:487-490.

249. Kahan A, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Guerin F, Degeorges M. Nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon: a randomized double-blind trial. *Angiology* 1987; 38:333-337.

250. Schmidt JF, Valentin N Levin S. The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Eu J Clin Pharmacol* 1989; 37:191-192.

251. Kallernberg CG, Wouda AA, Meems L, Wesling H. Once daily felodipine in patients with primary Raynaud's phenomenon *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:313-315.

252. Wollersheim H, Thien T, van't Laar A. Nifedipine in primary Raynaud's phenomenon and in scleroderma: oral versus sublingual hemodynamic effects. *Clin Pharmacol* 1987; 27:907-913.

253. Kahan A, Bour B, Couturier D, Amor B, Menkes CJ. Nifedipine and esophageal dysfunction in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985; 28:490-495.

254. Kahan A, Foulst JM, Weber S, Amor B, Menkes CJ, Degeorgest M. Nifedipine and alpha<sub>1</sub>-adrenergic blockade in Raynaud's phenomenon. *Eur Heart J* 1985; 6:702-705.

255. Caramaschi P, Codella O, Poli G, Perbellini L, Biasi D, Bambara LM et al. Use of computerized digital thermometry for diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1989; 40:863-870.

256. Codella O, Cramaschi P, Olivieri O et al. Controlled comparison of ketanserin and nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1989; 40:114-121.

257. El-Sayed A, Hassan A, Ahmed N, Ahmed S. Value of finger arterial blood pressure in diagnosis of vascular changes in some connective tissue diseases. *Angiology* 1993; 44:183-187.

258. Wise RA, Malamet R, Wigley FM. Acute effects of nifedipine on digital blood flow in human subjects with Raynaud's phenomenon: a double blind placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1987; 14:278-283.

259. Pola P, Tondi P, Serricchio M, Favuzzi A, Gerardino L. New prospects for the treatment of Raynaud's phenomenon using a serotonergic S2 receptor antagonist (ketanserin) and stable derivatives of prostacyclin. *Angiology* 1993; 44:123-128.

260. Baxter BT, Blackburn D, Payne K, Pearce WH, Yao JS. Noninvasive evaluation of the upper extremity. *Surg Clin N Am* 1990; 70:87-97.

261. Thiele BL. The vascular laboratory. Standards and certification. *Surg Clin N Am* 1990; 70:1-11.

262. Blair WF, Greene ER, Omer GE. A method for the calculation of blood flow in human digital arteries. *J Hand Surgery* 1981; 6:90-97.

UNIVERSIDAD DE BILBAO

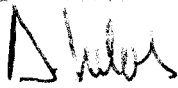
Facultad de Medicina y Odontología  
Escuela de Medicina y Odontología

Dña. Dora Varela Quiroga

Trabajo de Investigación "Efectos hemodinámicos de nueva estrategia farmacológica  
basada en fenoximetil de Reynard secundario (nitroglicerina,  
nitroglicerato y Nitroglicerol), valoración mediante doppler de flujo"

APTO, CUM LAUDE

20



40-40



94

