



**Universidad**  
Zaragoza

**Trabajo Fin de Máster**  
**Iniciación a la Investigación en Medicina**

**“Factores predictivos de fenómeno de  
Raynaud secundario en una primera visita”**

“Predictive factors of secondary Raynaud’s  
phenomenon in a first visit”

Autor

MARIO FORGA GRACIA  
Residente de Medicina Interna (H. U. Miguel Servet)

Directora

Dra. MERCEDES PILAR PÉREZ CONESA  
F.E.A. Medicina Interna (H.U. Miguel Servet)  
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

FACULTAD DE MEDICINA

Junio 2019

## **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

<b>1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVES.....</b>	<b>1</b>
<b>2. <i>ABSTRACT AND KEYWORDS</i>.....</b>	<b>2</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>29</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>30</b>

## **RESUMEN**

**Introducción.** El fenómeno de Raynaud es uno de los principales motivos de consulta en una unidad de enfermedades autoinmunes. Las zonas típicamente afectadas son los dedos de las manos y de los pies. La forma de presentación clásica consiste en cambios en la coloración de los dedos en tres fases secuenciales: palidez, cianosis y eritema. La mayoría son de origen primario. Sin embargo, en algunos casos este fenómeno es secundario a una enfermedad sistémica, generalmente de origen autoinmune, como la esclerodermia.

**Hipótesis y objetivos.** Existen ciertos datos clínicos en los pacientes diagnosticados de fenómeno de Raynaud que pueden hacernos sospechar de enfermedad secundaria ya en una primera visita médica especializada. El objetivo principal del estudio consiste en definir alguno de estos factores predictivos de Raynaud secundario.

**Material y métodos.** Estudio analítico, observacional, longitudinal y retrospectivo. Se recogen pacientes de la base de datos de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del servicio de Medicina Interna del H.U. Miguel Servet de Zaragoza atendidos en una primera visita por fenómeno de Raynaud a estudio, durante los años 2016, 2017 y 2018. Las variables estudiadas como posibles predictores de Raynaud secundario son: artralgias o artritis, “dedo en salchicha”, afectación de pies, afectación del pulgar, úlceras digitales, esclerodactilia, afectación cutánea, xerostomía o xeroftalmia y “livedo reticularis”. Los datos se analizaron en el programa estadístico *SPSS Statistics*.

**Resultados.** Las variables que demostraron significación estadísticas entre los dos grupos de Raynaud fueron el “dedo en salchicha” ( $p=0.044$ ), las úlceras digitales ( $p=0.001$ ) y la esclerodactilia ( $p=0.00$ ).

**Conclusiones.** El “dedo en salchicha”, la esclerodactilia y las úlceras digitales constituyen factores predictivos de Raynaud secundario.

**PALABRAS CLAVE:** fenómeno de Raynaud, Raynaud primario, Raynaud secundario, esclerodermia

## **ABSTRACT**

**Introduction.** Raynaud's phenomenon is one of the main reasons for consultation in a unit of autoimmune diseases. The most affected areas are the fingers and toes. The classic form of presentation consists of changes in the coloring of the fingers in three sequential phases: pallor, cyanosis and erythema. The majority are of primary origin. However, in some cases this phenomenon is secondary to a systemic disease, usually of autoimmune origin, such as scleroderma.

**Hypothesis and objectives.** There are certain clinical data in patients diagnosed with Raynaud's phenomenon that can make us suspect a secondary disease already in a first specialized medical visit. The main objective of this study is to determine some of these secondary Raynaud predictive factors.

**Material and methods.** Analytical, observational, longitudinal and retrospective study. Patients are collected from the database of the Systemic Autoimmune Diseases Unit of the Internal Medicine service of the H.U. Miguel Servet of Zaragoza attended in a first visit by Raynaud's phenomenon, during the years 2016, 2017 and 2018. The variables studied as possible predictors of secondary Raynaud are: arthralgia or arthritis, "sausage finger", foot affectation, thumb affectation, digital ulcers, sclerodactyly, cutaneous affectation, xerostomia or xerophthalmia and "livedo reticularis". The data was analyzed in the statistical program SPSS Statistics.

**Results.** The variables that showed statistical significance between the two Raynaud groups were the "sausage finger" ( $p = 0.044$ ), digital ulcers ( $p = 0.001$ ) and sclerodactyly ( $p = 0.00$ ).

**Conclusions.** The "sausage finger", sclerodactyly and digital ulcers are predictive factors of secondary Raynaud.

**KEYWORDS:** Raynaud's phenomenon, primary Raynaud, secondary Raynaud, scleroderma

## **INTRODUCCIÓN**

El fenómeno de Raynaud consiste en episodios paroxísticos y reversibles de vasoconstricción periférica. Fue descrito por primera vez en 1862 por Maurice Raynaud, médico francés que dio nombre a esta anomalía. Las zonas típicamente afectadas son los dedos de las manos y de los pies, aunque también puede involucrar otras zonas acras como la nariz o los pabellones auriculares. Estos episodios se producen en respuesta a determinados estímulos, ya sean físicos (exposición al frío), mecánicos (compresión, vibración), químicos (fármacos vasoconstrictores) o emocionales (estrés), aunque también pueden producirse de forma espontánea.

La presentación clínica de este fenómeno es muy variable, desde ataques episódicos leves a síntomas graves que afectan profundamente a la calidad de vida del paciente. La forma de presentación clásica consiste en cambios en la coloración de los dedos en tres fases secuenciales: palidez (fase de isquemia), cianosis (fase de hipoxia) y eritema (fase de reperfusión). La presencia de las tres fases no es necesaria para el diagnóstico (solo aproximadamente un 20% de los pacientes presenta un fenómeno trifásico, lo más frecuente es que sea bifásico)<sup>1</sup>. Los ataques se pueden acompañar de síntomas como sensación de frialdad, parestesias y dolor en la zona afecta. La duración de estos episodios puede variar de minutos a horas, aunque habitualmente se mantienen en torno a veinte minutos de media.

Aunque los resultados varían de acuerdo al sexo, el clima local y la exposición laboral la mayoría de poblaciones tienen una prevalencia estimada de entre un 3 y un 5% de la población general<sup>2</sup>. Se observa un claro predominio del sexo femenino (7:1)<sup>1</sup>. En estudios realizados por encuesta por correo a domicilio la prevalencia crece hasta el 11% en hombres y 19% en mujeres<sup>3</sup>. Los datos se sobrestiman en cierta manera dada la limitación que supone la no intervención médica para el diagnóstico de esta patología.

El fenómeno de Raynaud puede ser primario, cuando aparece de forma aislada sin evidencia de ninguna enfermedad subyacente, o secundario, cuando se asocia a otra condición (habitualmente una enfermedad autoinmune).

El fenómeno de Raynaud primario consiste en una exageración de la respuesta fisiológica de vasoconstricción frente a determinados estímulos, mediado por una hipersensibilidad del sistema nervioso autónomo, sin demostrarse daño estructural macro ni microvascular. Suele comenzar generalmente entre los 15 y los 30 años<sup>4</sup>, tiende a tener un carácter simétrico, y los episodios suelen ser menos frecuentes, duraderos e intensos que en el caso del secundario. Los estudios muestran que entre un 30 y un 50% de pacientes con fenómeno de Raynaud primario tienen un familiar de primer grado con la misma condición, lo que sugiere una susceptibilidad genética todavía no bien definida<sup>5</sup>. En cuanto a las pruebas complementarias, el fenómeno de Raynaud primario no se asocia por lo general con positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) u otros anticuerpos ni tampoco con alteraciones en la capilaroscopia. Estas alteraciones nos harán pensar en patología sistémica como desencadenante de dicho fenómeno.

El fenómeno de Raynaud secundario se caracteriza generalmente por episodios de vasoespasmo más frecuentes, intensos y duraderos, así como más frecuentemente sintomáticos (dolorosos) que en el caso del primario. Según Chikura et al, la afectación del pulgar se produce con mayor frecuencia en el Raynaud secundario<sup>6</sup>. Los cambios macro o microvasculares asociados pueden conducir a alteraciones tróficas con aparición de necrosis, úlceras y gangrena. Las enfermedades subyacentes más frecuentes son las conectivopatías autoinmunes, principalmente la esclerosis sistémica (95%), aunque también se asocia a las miopatías inflamatorias, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren. También puede asociarse a una vasculitis (tromboangeítis obliterante o enfermedad de Buerger, vasculitis sistémicas de pequeño y mediano vaso), a enfermedades vasculares degenerativas (aterosclerosis), tumores sólidos o hematológicos, trastornos neurológicos o endocrinos (hipotiroidismo). El fenómeno de Raynaud secundario se puede asociar a alteraciones en la capilaroscopia y a autoanticuerpos específicos positivos.

	FR primario	FR secundario
Asociación con enfermedad	No	Sí
Edad de aparición	< 30 años	> 30 años
Úlceras/necrosis	Raro, leve	Frecuente
Capilaroscopia	Normal	Dilataciones capilares /zonas sin capilares /hemorragias
Autoanticuerpos	Negativos o títulos bajos	Frecuentes

**Tabla 1. Características diferenciales entre el fenómeno de Raynaud (FR) primario y secundario<sup>7</sup>**

<p><b>Enfermedades autoinmunes sistémicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerodermia</li> <li>- Lupus eritematoso sistémico</li> <li>- Polimiositis / Dermatomiositis</li> <li>- Síndrome de Sjögren</li> <li>- Enfermedad mixta de tejido conectivo</li> <li>- Enfermedad indiferenciada de tejido conectivo</li> </ul>	<p><b>Neurológicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome del túnel carpiano</li> <li>- Migraña</li> </ul>
<p><b>Hematológicas / Oncológicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome paraneoplásico</li> <li>- Crioglobulinemia</li> <li>- Criofibrinogenemia</li> <li>- Para proteinemia</li> <li>- Síndrome POEMS</li> </ul>	<p><b>Fármacos / Drogas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Simpaticomiméticos</li> <li>- Quimioterápicos</li> <li>- Interferones</li> <li>- Nicotina</li> <li>- Cocaína</li> <li>- Ergotaminas</li> </ul>
<p><b>Endocrinas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotiroidismo</li> </ul>	
<p><b>Vasculares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome del opérculo torácico</li> <li>- Embolia</li> <li>- Vasculitis</li> <li>- Angina de Prinzmetal</li> <li>- Arteriosclerosis</li> <li>- Tromboangeítis obliterante</li> </ul>	<p><b>Otras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibromialgia</li> </ul>

**Tabla 2. Causas de fenómeno de Raynaud secundario**

## **Diagnóstico diferencial**

Existen otras condiciones clínicas que no deben confundirse con el fenómeno de Raynaud y que enumeramos a continuación.

### *Acrocianosis*

Causada por una vasoconstricción anómala de las arteriolas y arterias de pequeño calibre y una hipotonía de las vénulas, con el consiguiente estasis venoso. Se manifiesta con coloración violácea de los dedos de las manos y los pies (aunque peor delimitada que en el caso del fenómeno de Raynaud), que se exacerba con el frío. Los episodios suelen ser indoloros y más duraderos. Puede ser primaria o secundaria a enfermedades cardiopulmonares, arteriopatías oclusivas o fístulas arteriovenosas, entre otras.

### *Eritromelalgia*

Consiste en una vasoconstricción anómala intermitente de los esfínteres precapilares y un aumento de los cortocircuitos arteriovenosos. Se caracteriza por episodios paroxísticos de dolor quemante, eritema y aumento de temperatura de la piel, generalmente de forma bilateral y simétrica, más frecuente en los pies que en las manos, desencadenados por una exposición al calor. Puede ser primaria o secundaria a síndromes mieloproliferativos, enfermedad vascular o trastornos neurológicos.

### *Síndrome de Achenbach<sup>8</sup>*

Se presenta como un dolor agudo repentino en un dedo de la mano, raramente en la palma o en el pie. El dolor persiste durante horas y a ello se suma la aparición de una lesión equimótica en dicha región e incluso edema. La patogenia se puede explicar mediante el espasmo y consiguiente ruptura de una vénula. Suele afectar a mujeres entre la cuarta y la sexta década de la vida y puede coexistir con otros síndromes como la acrocianosis o la enfermedad de Raynaud.

### *Fenómeno de Raynaud secundario a fármacos*

- Betabloqueantes. Producen un efecto vasoconstrictor al inhibir los receptores beta-2 periféricos y son la principal causa de fenómeno de Raynaud farmacológico (aproximadamente el 30% de los mismos)<sup>9</sup>, siendo la prevalencia del fenómeno de Raynaud en consumidores de betabloqueantes de alrededor de un 14%<sup>10</sup>.
- Alcaloides ergóticos. Como la ergotamina, utilizados en el tratamiento de las migrañas, son agonistas de receptores serotoninérgicos 5HT1B/1D y alfaadrenérgicos. Los efectos son dosis dependientes y se potencian con la toma concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4/5.
- Fármacos y drogas simpaticomiméticas. Metilfenidato, atomoxetina, fenilefrina, pseudoefedrina, cocaína.
- Quimioterápicos. Algunos citotóxicos, como cisplatino o bleomicina, pueden inducir fenómeno de Raynaud mediado por toxicidad endotelial o neurológica, que afecta a la regulación neurovascular del tono arteriolar.
- Otros. Clonidina, bromocriptina, ciclosporina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de tirosina quinasa, interferones.

### **Criterios diagnósticos**

El diagnóstico del fenómeno de Raynaud es eminentemente clínico, y se basa en tres preguntas establecidas por doce clínicos expertos en el tema en el Consenso Internacional de 2014<sup>11</sup>:

1. ¿Son sus dedos especialmente sensibles al frío de forma habitual?
2. ¿Sus dedos cambian de color habitualmente cuando se exponen a bajas temperaturas?
3. ¿Se vuelven blancos, azules o de ambos colores?

Hablaremos de fenómeno de Raynaud cuando la respuesta es positiva para las tres preguntas.

Una vez definido el diagnóstico del fenómeno de Raynaud se establecieron otros criterios para diferenciar si es primario o secundario<sup>11</sup>. Nos orientaría hacia un fenómeno primario cuando cursa con:

- Ataques vasoespásticos desencadenados por el frío o por estrés emocional.
- Ataques simétricos que afecten a ambas manos.
- Ausencia de gangrena o necrosis.
- Sin historia de datos clínicos sugestivos de causa secundaria.
- Capilaroscopia en lecho ungueal normal.
- Velocidad de sedimentación globular normal.
- Datos serológicos negativos, especialmente anticuerpos antinucleares negativos.

La enfermedad de Raynaud o fenómeno de Raynaud primario puede derivar con el tiempo en una enfermedad sistémica como responsable del mismo, principalmente de etiología autoinmune. Así lo demostró un estudio<sup>12</sup> en el que, tras cuatro años de seguimiento, el 12.6% de pacientes desarrolló una enfermedad autoinmune (65% esclerosis sistémica, 10% enfermedad mixta de tejido conectivo, 7% síndrome de Sjögren, 5% lupus eritematosos sistémico, etc).

La capilaroscopia del lecho ungueal es útil para diferenciar Raynaud secundario del primario e incluso sujetos sanos mediante la detección de anomalías en la morfología de la microcirculación. La capilaroscopia de seguimiento debería hacerse cada seis meses a todos los pacientes etiquetados de fenómeno de Raynaud primario. Sin embargo, la capilaroscopia no puede medir la perfusión sanguínea en condiciones normales.

Nuevas técnicas emergentes como LASCA (*Laser Speckle Contrast Analysis*) pueden cuantificar el flujo sanguíneo de un área definida basándose en el principio de que cuando la luz láser ilumina un tejido da forma a un patrón moteado<sup>13</sup>. Las diferencias en dicho patrón nos hablarán acerca de la perfusión de dicho tejido y pueden ser útiles para diferenciar pacientes sanos de aquellos con un fenómeno de Raynaud primario o secundario. Esta técnica y otras similares siguen todavía en estudio aunque los datos que tenemos es que podrán constituir una herramienta diagnóstica valiosa en un futuro cercano.

## Tratamiento<sup>1</sup>

### *Medidas higiénico-dietéticas*

Constituyen las primeras medidas que deben instaurarse siempre en el manejo del fenómeno de Raynaud. En muchos casos primarios, dichas medidas son suficientes para mantener un adecuado control sintomático y una buena calidad de vida, aunque los pacientes con fenómeno de Raynaud secundario suelen precisar medidas farmacológicas. Las principales son:

- Evitar la exposición al frío (no solo de las zonas afectas, sino del cuerpo completo), así como los cambios bruscos de temperatura.
- Evitar la exposición ocupacional a factores físicos desencadenantes (traumatismos repetidos, vibración), además del estrés emocional.
- Evitar el hábito tabáquico, así como la exposición a fármacos vasoconstrictores (betabloqueantes, antimigrañosos, agentes simpaticomiméticos utilizados para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, etc.).

### *Tratamiento farmacológico*

- Bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos. Constituyen la primera línea de tratamiento médico. Disminuyen el número y la intensidad de los ataques. Los más utilizados son nifedipino (en dosis inicial de 10 mg cada 8 horas) y amlodipino (en dosis inicial de 5 mg al día), pudiendo aumentarse la dosis progresivamente según la aparición de efectos adversos (más frecuentemente mareo y cefalea) hasta 60 mg cada 8 horas nifedipino y 10 mg cada 12 horas amlodipino.
- Análogos intravenosos de prostaciclina. Indicados en el fenómeno de Raynaud grave con isquemia digital aguda. Habitualmente se utilizan en ciclos (cada 4-6 semanas). El más utilizado es iloprost, en una dosis inicial de 0,5-2 ng/kg/minuto, que se va aumentando según tolerancia, durante al menos 6 horas al día, de 2 a 5 días consecutivos. Los efectos adversos más frecuentes son la aparición de cefalea, náuseas y vómitos.

- Inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Como sildenafil (dosis inicial de 20 mg/12 h, hasta 40 mg/8 horas), tadalafil (20 mg al día, hasta 40 mg/día) y vardenafil (10 mg/12 horas).
- Antagonistas del receptor de endotelina I. Indicados en la prevención secundaria de las úlceras isquémicas en pacientes con esclerosis sistémica. El más utilizado es bosentán, antagonista no selectivo que inhibe tanto los receptores ETA como los ETB, en dosis de 125 mg/12 horas.
- Derivados nitrados tópicos (nitroglicerina). Se asocian a frecuentes efectos adversos como cefalea, mareo e hipotensión.
- Antagonistas de los receptores de angiotensina II. Losartán en dosis de 25-100 mg/día.
- Antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1. Prazosina en dosis de 1-5 mg/día.

En el tratamiento del fenómeno de Raynaud se han empleado otros agentes como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina), pentoxifilina, estatinas, antiagregantes o la toxina botulínica, aunque no existe evidencia firme que apoye su uso en la práctica clínica.

#### *Tratamiento quirúrgico*

Se han empleado técnicas como la simpatectomía digital en casos graves con isquemia crítica refractaria a tratamiento médico, aunque no existe evidencia suficiente para generalizar su uso. Los resultados son variables, recidivando en ocasiones tras una mejoría inicial.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

La hipótesis principal que se plantea es que existen ciertos datos clínicos en los pacientes diagnosticados de fenómeno de Raynaud que pueden hacernos sospechar de enfermedad secundaria ya en una primera visita médica especializada. El hallazgo podría ser de gran interés, ya que serviría para guiar un correcto seguimiento y para optimizar el tratamiento en dichos pacientes desde un primer momento.

- Objetivo principal: Determinar si ciertos datos clínicos presentes en la primera visita se relacionan con el diagnóstico de fenómeno de Raynaud secundario.
- Objetivo secundario: Realizar un análisis descriptivo y analítico sobre las características de los pacientes atendidos en nuestra unidad por fenómeno de Raynaud (edad, sexo, fármacos previos, tratamiento posterior, etc.).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

El estudio planteado es de tipo analítico, en el que se pretende establecer la relación entre presentar una serie de síntomas o signos en una primera consulta por fenómeno de Raynaud y padecer finalmente un Raynaud secundario. Se trata de un estudio observacional, ya que no existe ninguna intervención por parte de los investigadores. Es de tipo longitudinal y con carácter retrospectivo.

### **Población a estudio y muestra**

Se revisaron un total de 134 historias clínicas de primer día de pacientes atendidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) del servicio de Medicina Interna del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Se incluyeron todos aquellos pacientes que acudieron a una primera visita especializada con motivo de “Fenómeno de Raynaud” durante los años 2016, 2017 y 2018, de cualquier edad, sexo o raza. La recogida de datos cumple con lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA). Se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes.

Los datos fueron recopilados de la base de datos utilizada en la UEAS para el trabajo diario, en la que se recogen todos los pacientes atendidos y el proceso diagnóstico y terapéutico hasta el momento actual. A partir de ella se creó una nueva base de datos en *Microsoft Excel* que recogía sólo aquellos datos relacionados con las variables del estudio.

### **Variables del estudio**

- Sexo
- Edad de debut
- Toma previa de fármacos
- Tipo de Raynaud

- Enfermedad secundaria (en caso de Raynaud secundario)
- Diagnóstico en pacientes con exclusión de Raynaud
- Capilaroscopia diagnóstica
- Tratamiento del Raynaud
- Presencia de síntomas o signos de interés:
  - Artralgias o artritis
  - Dedo en salchicha
  - Afectación de pies
  - Afectación del pulgar
  - Úlceras digitales
  - Esclerodactilia
  - Afectación cutánea
  - Xerostomía / Xeroftalmia
  - Livedo reticularis

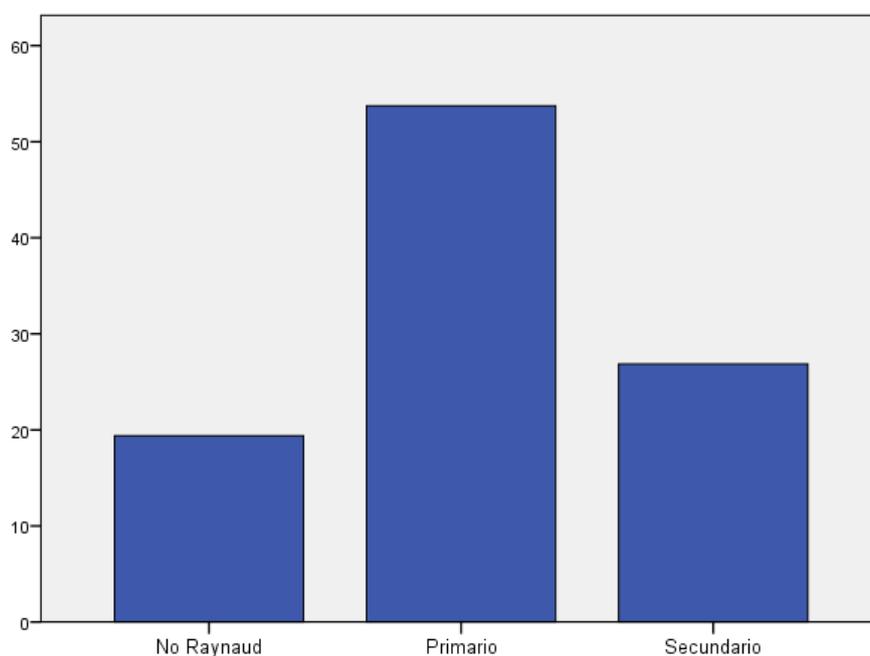
### **Análisis estadístico**

Los datos fueron analizados con el programa estadístico *SPSS Statistics versión 21.0*. La normalidad de las variables se estudió mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilks y el nivel de significación estadística se definió por debajo de 0.05 ( $p < 0.05$ ). Para el contraste de medias se utilizaron tanto test paramétricos como no paramétricos.

## **RESULTADOS**

Se analizaron un total de 134 pacientes atendidos por fenómeno de Raynaud a estudio entre los años 2016 y 2018 (n=134). De ellos, 37 eran varones (27.6%) y 97 mujeres (72.4%).

La siguiente variable analizada fue el tipo de Raynaud en cada paciente. Tras varias visitas y la revisión de las pruebas complementarias pertinentes (análisis de autoinmunidad, capilaroscopia, etc.) se concluyó que 26 pacientes no padecían realmente un fenómeno de Raynaud (19.4%), 72 fueron Raynaud primario (53.7%) y 36 etiquetados de Raynaud secundario (26.9%).

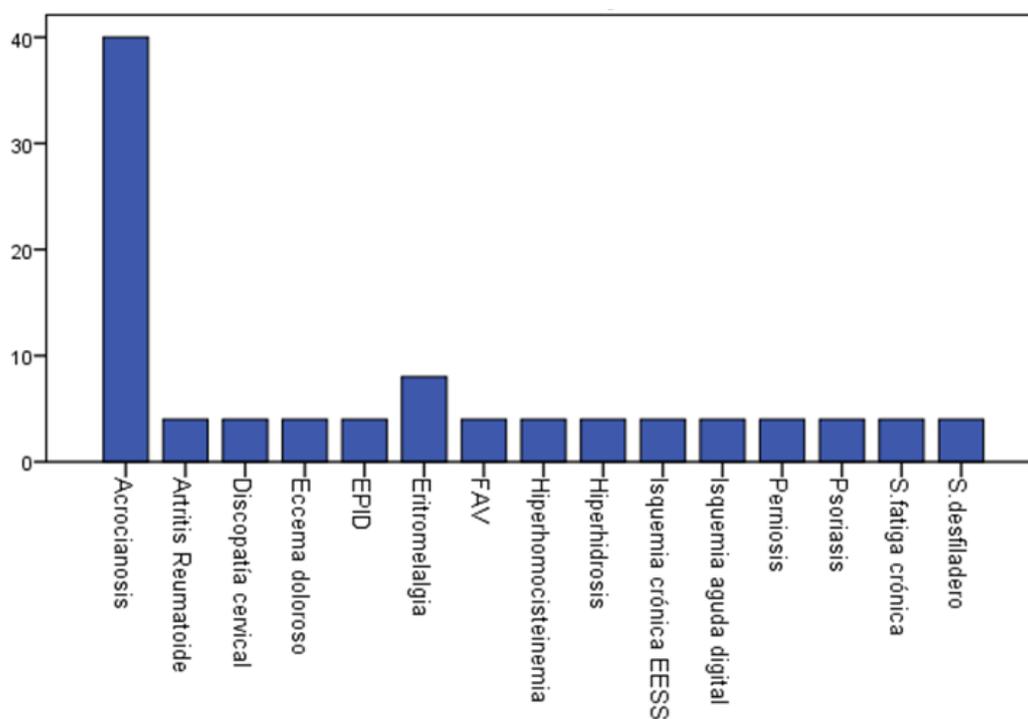


**Figura 1. Tipo de Raynaud**

A continuación se exponen dos tablas con los diagnósticos a los que se llegó en pacientes sin fenómeno de Raynaud y con fenómeno de Raynaud secundario:

ENFERMEDAD	FRECUENCIA (n)	%
Acrocianosis	10	38,5
Eritromelalgia	2	7,7
Artritis reumatoide	1	3,8
Discopatía cervical	1	3,8
Eczema doloroso	1	3,8
Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)	1	3,8
Fístula arterio-venosa (FAV)	1	3,8
Hiperhomocisteinemia	1	3,8
Hiperhidrosis	1	3,8
Isquemia crónica de EESS	1	3,8
Isquemia digital aguda	1	3,8
Perniosis	1	3,8
Psoriasis	1	3,8
Síndrome de fatiga crónica	1	3,8
Síndrome del desfiladero torácico	1	3,8
Sin diagnóstico	1	3,8

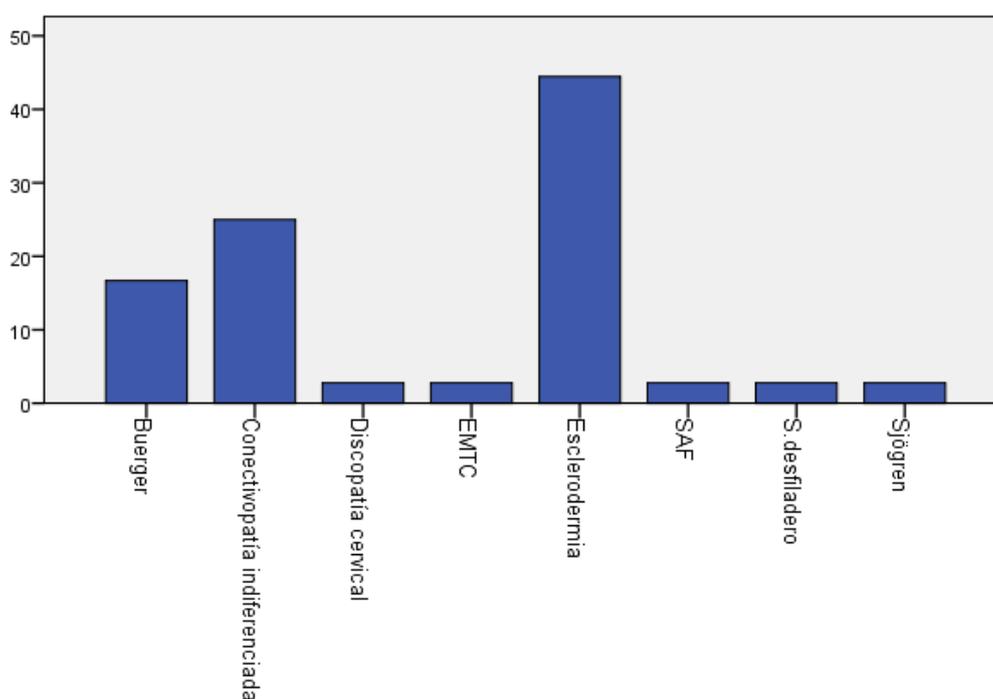
**Tabla 3. Pacientes sin fenómeno de Raynaud**



**Figura 2. Pacientes sin fenómeno de Raynaud**

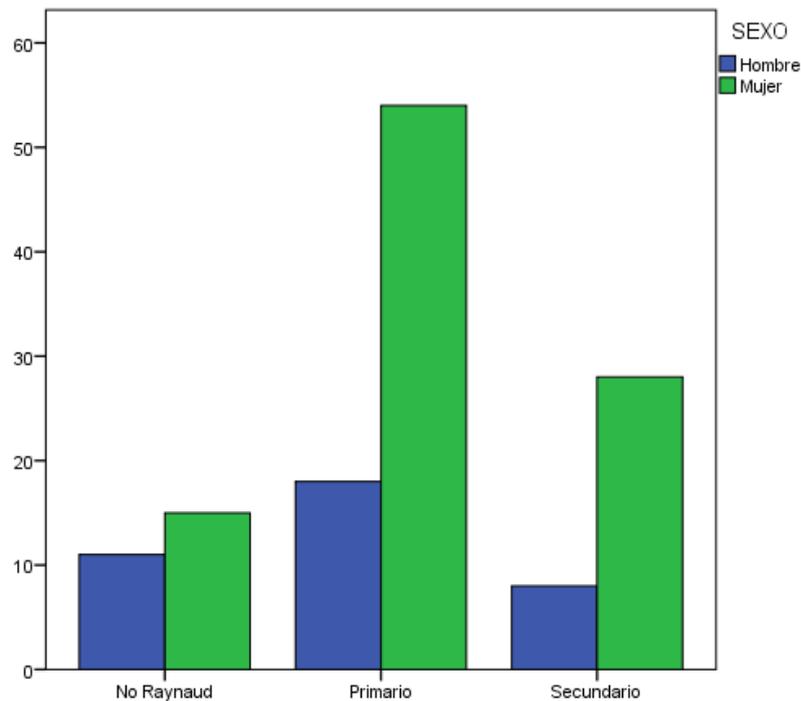
ENFERMEDAD	FRECUENCIA (n)	%
Esclerodermia	16	44,4
Conectivopatía indiferenciada	9	25
Buerguer	6	16,7
Discopatía cervical	1	2,8
Enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC)	1	2,8
Síndrome antifosfolípido (SAF)	1	2,8
Síndrome del desfiladero	1	2,8
Síndrome de Sjögren	1	2,8

**Tabla 4. Diagnóstico del Raynaud secundario**



**Figura 3. Diagnóstico de Raynaud secundario**

De los pacientes no diagnosticados de Raynaud, 11 fueron hombres (42.3%) y 15 mujeres (57.7%). De los diagnosticados de Raynaud primario, 18 fueron hombres (25%) y 54 fueron mujeres (75%). Y de los diagnosticados de Raynaud secundario 8 fueron hombres (22.2%) y 28 mujeres (77.8%).



**Figura 4. Distribución por sexo y tipo de Raynaud**

Se realizó un test de  $\chi^2$  para ver si existían diferencias significativas entre el sexo y padecer Raynaud primario o secundario. No se encontraron diferencias significativas entre ambas variables ( $p=0.167$ ).

En cuanto al momento del debut, al analizar de forma conjunta ambos grupos de Raynaud observamos una media de edad de 41,53 años (IC 95% 38,74-44,32). Al hacer un análisis por subgrupos se observó que aparecía antes en pacientes con Raynaud primario, con una edad media de 38,72 años (IC 95% 35,31-42,14), que en Raynaud secundario, con una media de 44,97 años (IC 95% 38,56-51,38). Cuando se compararon las medias mediante t de Student para datos independientes se vio que no existían diferencias significativas en cuanto a la edad de aparición y el tipo de Raynaud ( $p=0.06$ ).

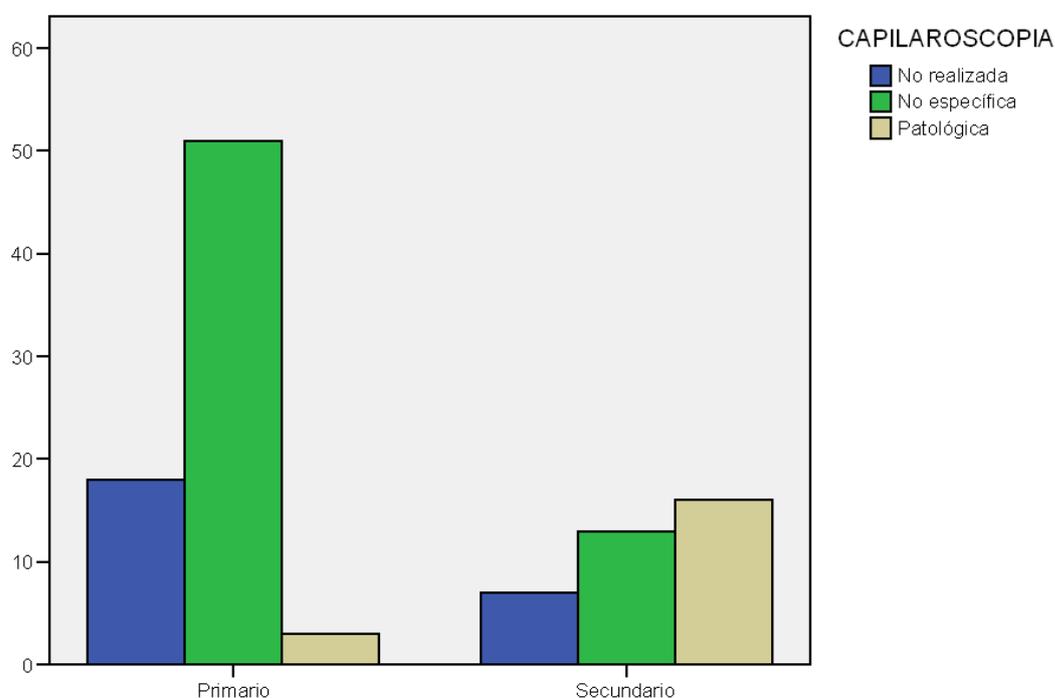
Asimismo, se cuantificó la toma de algunos fármacos que pueden desencadenar el fenómeno de Raynaud (betabloqueantes, ergotamínicos y anticonceptivos orales). Entre los pacientes diagnosticados de Raynaud primario sólo dos de ellos tomaban previamente betabloqueantes (2.8%) o anticonceptivos orales (2.8%). Algo similar sucedía en el grupo de Raynaud secundario, en el que sólo uno tomaba previamente betabloqueantes (2.8%) y tres consumían

anticonceptivos orales (8.3%). Ninguno de los pacientes de este grupo consumía previamente ergotamínicos.

En el cómputo global, 123 pacientes no tomaba ninguno de estos tres fármacos (91.8%), 4 consumían betabloqueantes (3%), 1 ergotamínicos (0.7%) y 6 tomaban anticonceptivos orales (4.5%).

De la misma forma se clasificó a los pacientes según la capilaroscopia en tres categorías: no realizada, inespecífica y patológica. De los 108 pacientes diagnosticados de Raynaud, a 25 de ellos no se les realizó la prueba (23.1%), en 64 pacientes la prueba fue inespecífica (59.3%) y en 19 de ellos fue patológica (17.6%).

Cuando se realizó un análisis por subgrupos entre los pacientes diagnosticados de Raynaud primario o secundario se vio que en el primer grupo 51 fueron inespecíficas (94.4%) y sólo 3 patológicas (5.6%). Por el contrario, en el segundo grupo (Raynaud secundario) 13 fueron inespecíficas (44.8%) frente a 16 patológicas (55.2%).



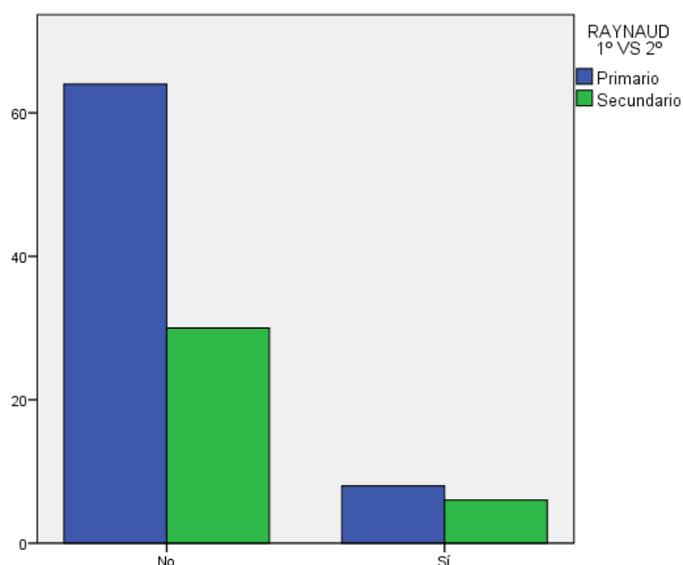
**Figura 5. Capilaroscopia**

Cuando se compararon los datos válidos (capilaroscopias realizadas) entre los grupos de Raynaud primario y secundario se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.00$ ).

A continuación expondremos los resultados de las principales variables del estudio, aquellos síntomas y signos que podrían ser de interés para predecir el diagnóstico de un fenómeno de Raynaud secundario.

### *Artralgias o artritis*

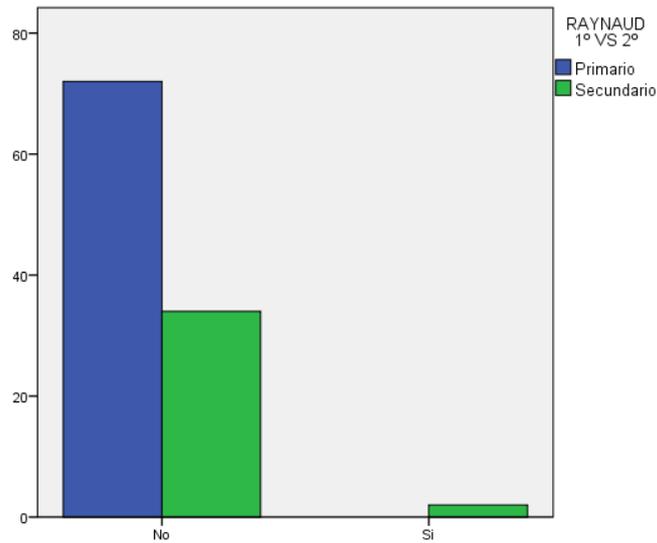
Se recogieron 8 pacientes en total en el grupo de Raynaud primario (11.1%) y 6 en el secundario (16.7%). Cuando se compararon ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticas significativas ( $p=0.418$ ).



**Figura 6. Afectación articular**

### *Dedo en salchicha*

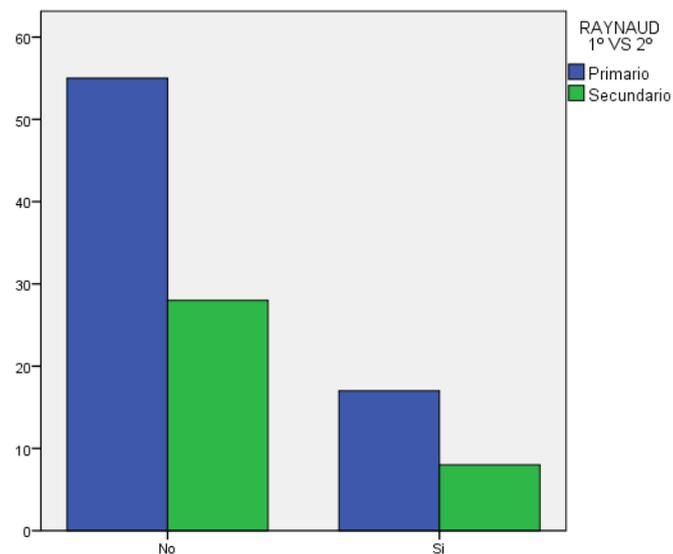
Este fenómeno sólo aparecía en 2 pacientes del grupo de Raynaud secundario (5.6%) mientras que en el otro no se encontró ningún caso (0.0%). Al realizar la comparativa sí se encontraron diferencias significativas ( $p=0.044$ ).



**Figura 7. Dedo en salchicha**

### *Afectación de pies*

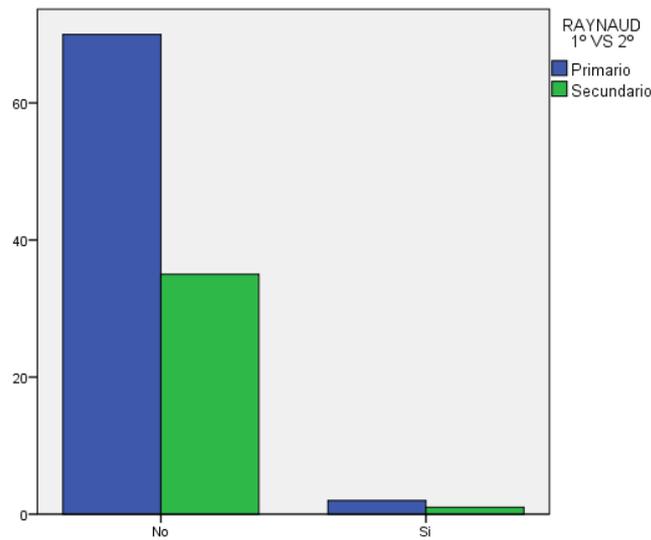
En lo referente a la afectación de pies se contabilizaron 17 pacientes con Raynaud primario (23.6%) y 8 pacientes con Raynaud secundario (22.2%). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.872$ ).



**Figura 8. Afectación de pies**

### *Afectación del pulgar*

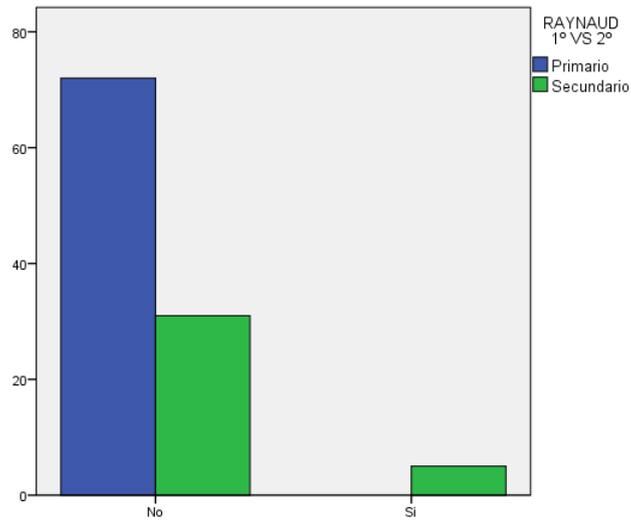
La afectación del pulgar aparecía recogida en 2 pacientes del grupo de Raynaud primario (2.8%) y sólo uno en el grupo del secundario (2.8%). No hubo diferencias significativas al comparar ambos grupos ( $p=1$ ).



**Figura 9. Afectación del pulgar**

### *Úlceras digitales*

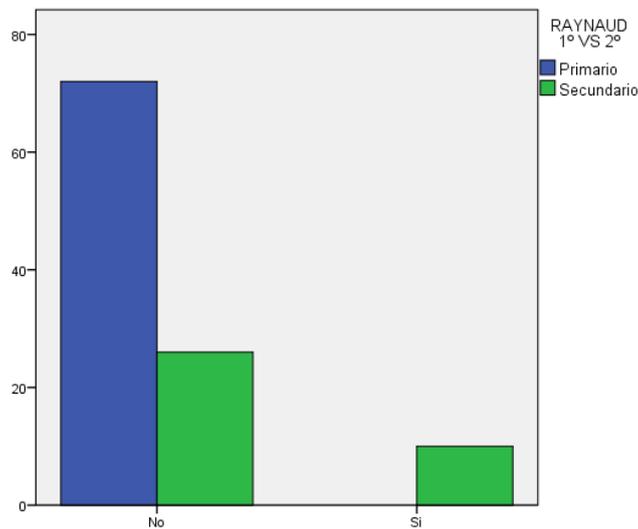
Se observaron 5 casos de úlceras digitales en el grupo de Raynaud secundario (13.9%) y ninguno en el primario (0.0%). En este caso sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos ( $p=0.001$ ).



**Figura 10. Úlceras digitales**

### *Esclerodactilia*

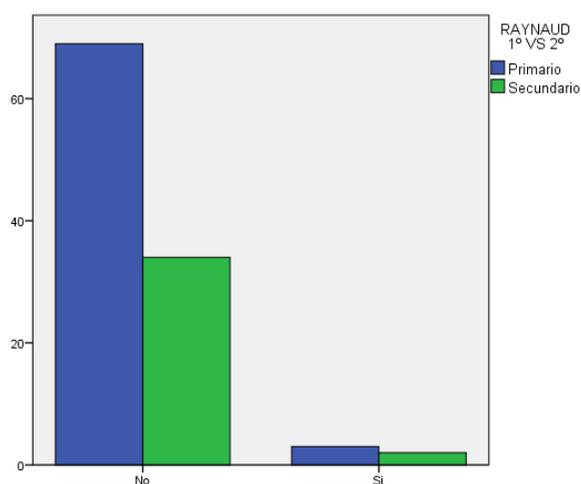
Con respecto a la esclerodactilia hubo 10 casos en el grupo de Raynaud secundario y no se observó ninguno en el grupo de primario. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.000$ ).



**Figura 11. Esclerodactilia**

### *Afectación cutánea*

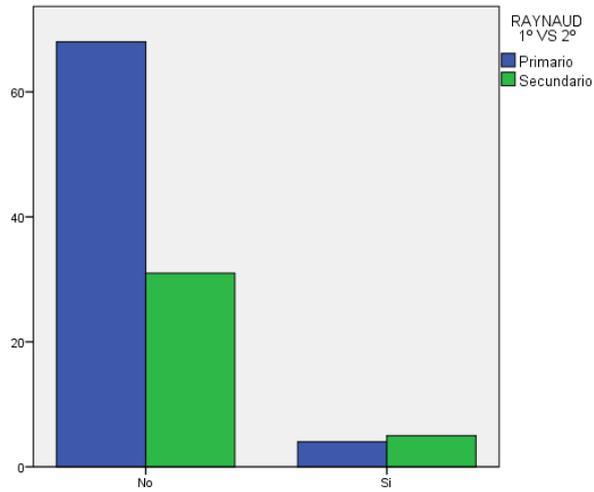
Cuando se recogieron datos sobre afectación cutánea diferente a otras variables estudiadas se encontraron 3 casos en el grupo de Raynaud primario (4.2%) y 2 en el grupo del secundario (5.6%). No hubo diferencias significativas ( $p=0.746$ ).



**Figura 12. Afectación cutánea**

### *Xerostomía o xeroftalmia*

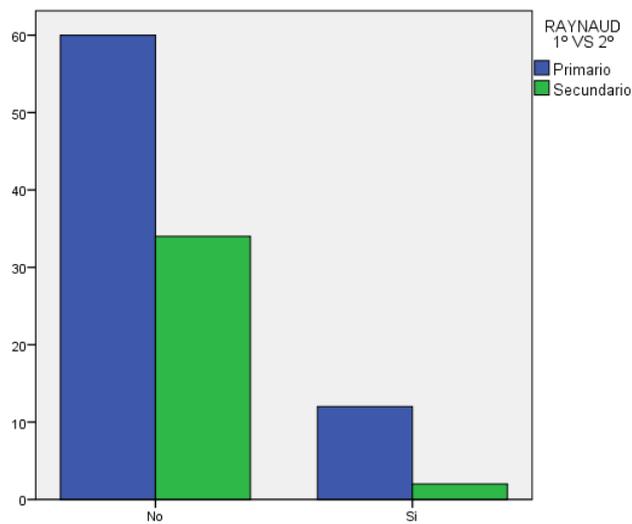
De la variable xerostomía o xeroftalmia se recogieron un total de 9 casos, 4 en el grupo de Raynaud primario (5.6%) y 5 en el grupo de Raynaud secundario (13.9%). Al comparar ambos grupos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.14$ ).



**Figura 13. Xerostomía o xeroftalmia**

### *Livedo reticularis*

Se analizó la presencia de “livedo reticularis” a la exploración física. Se contabilizaron 12 casos en el grupo de Raynaud primario (16.7%) y 2 en el otro grupo (5.6%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

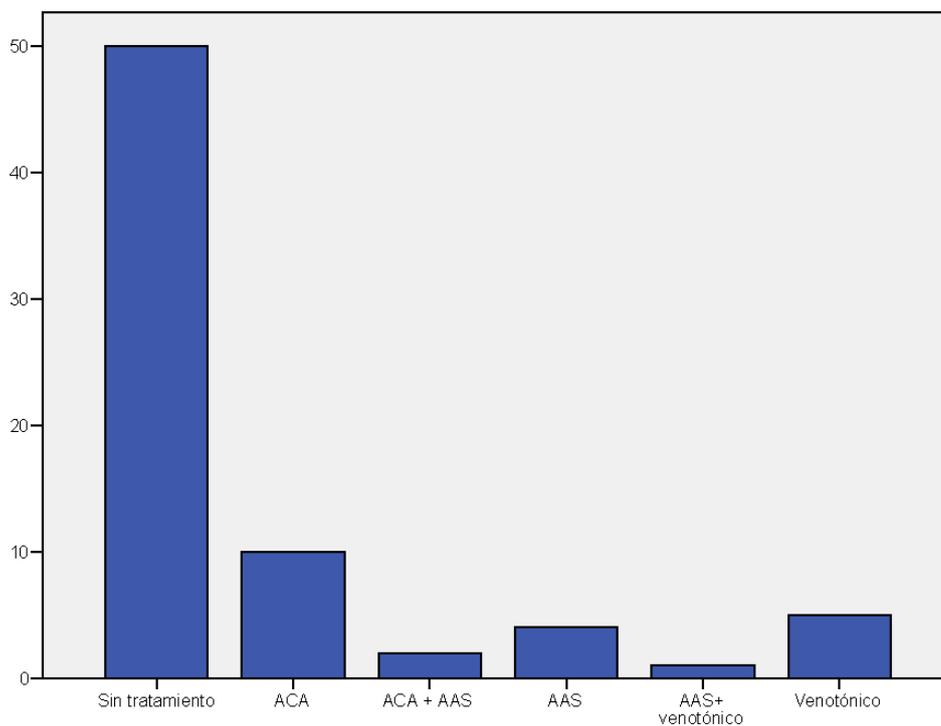


**Figura 14. Livedo reticularis**

Por último, se contabilizaron los tratamientos pautados a los pacientes diagnosticados de fenómeno de Raynaud primario. Los fármacos se agruparon en seis categorías, según principio activo, grupo farmacológico o combinaciones de ambas. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

TRATAMIENTO	FRECUENCIA (n)	%
Calcioantagonistas (ACA)	10	13,9
Ácido acetilsalicílico (AAS)	4	5,6
Venotónicos	5	6,9
ACA + AAS	2	2,8
AAS + Venotónico	1	1,4
Ningún tratamiento	50	69,4

**Tabla 5. Tratamiento del Raynaud primario**



**Figura 15. Tratamiento del Raynaud primario**

## **DISCUSIÓN**

El diagnóstico del fenómeno de Raynaud es eminentemente clínico, lo que lo convierte en algo ciertamente difícil para el facultativo y que genera mucha incertidumbre. Además, en la mayoría de ocasiones no está presente en el momento de la consulta, por lo que lo más probable es tener que basarnos en una buena anamnesis hacia el paciente. De este modo, la recogida de datos de forma retrospectiva en la primera visita tiene sus limitaciones, como la falta de variables a estudio o la experiencia profesional en el diagnóstico.

El estudio muestra grandes diferencias en cuanto al sexo de la muestra, con un predominio de las mujeres (72.4%) sobre los hombres, lo cual confirma lo que ya recogen la mayoría de las series que han estudiado este fenómeno.

En cuanto al tipo de Raynaud tampoco sorprende la predominancia del fenómeno primario o enfermedad de Raynaud (66.6%) sobre el secundario a cualquier otra causa. Una de cada cinco consultas por este fenómeno acaba descartándolo (19.4%), por lo que aproximadamente un 80% de pacientes remitidos cumplen criterios diagnósticos.

Entre los diagnósticos de pacientes sin Raynaud destacan la acrocianosis (38.5%) y en segundo lugar la eritromelalgia (7.7%). Otros diagnósticos mucho menos frecuentes fueron la discopatía cervical, la isquemia crónica de miembros superiores o el síndrome del desfiladero torácico.

En el grupo de Raynaud secundario destacan por encima de los demás la esclerodermia (44.4%) y la conectivopatía indiferenciada (25%). En este grupo se incluyó el síndrome de Buerger, con una cuestionada implicación autoinmune actualmente. También se incluyeron algunos diagnósticos como la discopatía cervical que, si bien no corresponde a una enfermedad autoinmune, sí que producía en estos pacientes un fenómeno de Raynaud que cumplía criterios diagnósticos.

En cuanto al sexo y tipo de Raynaud no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Hasta la fecha ningún estudio revisado ha podido demostrar que existan diferencias entre padecer uno de los dos tipos de Raynaud y ser de un determinado sexo.

Otro de los datos en el que no hemos podido encontrar diferencias significativas es en el de la edad de debut y el tipo de Raynaud. La literatura sí que recoge una edad de debut más temprana en el caso del fenómeno primario en comparación con el secundario. Es posible que encontrásemos la significación estadística al aumentar el tamaño de la muestra

La toma de fármacos relacionados con el fenómeno de Raynaud fue poco prevalente (5.6% y 11.1%). En este caso no consideramos necesario realizar test estadísticos para demostrar diferencias entre ambos grupos.

El resultado de la capilaroscopia en ambos grupos sí pudo demostrar diferencias estadísticas significativas, de tal forma que el bloque de Raynaud secundario tiene una media de pruebas patológicas significativamente mayor. Una de las limitaciones de este apartado fue el hecho de que a casi un cuarto de los pacientes (23.1%) no se les realizó una capilaroscopia en todo el seguimiento, la mayoría de los casos porque no se consideró necesario para el diagnóstico ya que nuestro servicio posee una agenda propia para ello.

Con respecto a los factores estudiados como posibles predictores de Raynaud secundario, tres de ellos consiguieron la significación estadística: el “dedo en salchicha”, la esclerodactilia y las úlceras digitales. Estos signos clínicos son criterios clásicos para el diagnóstico de enfermedades autoinmunes sistémicas como la esclerodermia, por lo que no suponen en sí un avance para estudios posteriores sino que más bien confirman lo que ya sabíamos hasta el momento.

Algunos signos como la afectación del pulgar o de los pies no han resultado obtener diferencias entre ambos grupos, como sí consiguieron otros estudios referenciados en la bibliografía.

Por último, en cuanto al tratamiento del Raynaud primario observamos que en la mayoría de casos ni siquiera se considera tratamiento médico (69,4%) mientras que la patología no condicione síntomas incapacitantes como dolor o afectación dérmica importante. En aquellos pacientes tratados la mayoría de veces se opta por iniciar terapia con calcioantagonistas dihidropiridínicos como amlodipino o nifedipino, tal y como aconsejan las guías europeas. En algunos casos también se emplearon fármacos venotónicos con escasa evidencia científica como la

pentoxifilina. Algunos son tratados con ácido acetilsalicílico sin clara indicación en estos casos.

## **CONCLUSIONES**

1. El diagnóstico del fenómeno de Raynaud es fundamentalmente clínico, basado en la anamnesis y la exploración física.
2. Existen grandes diferencias en cuanto al sexo de los pacientes diagnosticados de Raynaud, con un predominio de las mujeres de forma global.
3. El estudio confirma una mayor prevalencia del fenómeno primario sobre el secundario.
4. En aproximadamente una de cada cinco consultas por fenómeno de Raynaud no se confirma el diagnóstico.
5. Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes de la muestra que no presentaron fenómeno de Raynaud fueron la acrocianosis y la eritromelalgia.
6. Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes de la muestra con Raynaud secundario fueron la esclerodermia y la conectivopatía indiferenciada.
7. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Raynaud primario y secundario y el sexo.
8. El grupo de Raynaud secundario obtuvo una media de capilaroscopias patológicas significativamente mayor.
9. Los “dedos en salchicha”, la esclerodactilia y las úlceras digitales son predictores de Raynaud secundario con diferencias estadísticamente significativas.
10. La mayoría de pacientes diagnosticados de Raynaud primario no precisaron tratamiento.
11. El tratamiento más frecuentemente prescrito al grupo de Raynaud primario fueron los antagonistas del calcio dihidropiridínicos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lozano F, Rabadán Rubio E, Joven B. Protocolo diagnóstico y terapéutico del fenómeno de Raynaud. *Medicine*. 2017; 12(25): 1478-82.
2. Wigley, FM, Flavahan, NA. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*. 2016; 375: 556-65.
3. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BrMedj*. 1990; 301: 590-2.
4. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2015; 5: e006389.
5. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:1189.
6. Chikura B, Moore T, Manning J, et al. Thumb involvement in Raynaud's phenomenon as an indicator of underlying connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2010; 37:783.
7. Joven BE, Carreira PE. Síndrome de Raynaud: etiología y manejo. *Reumatol Clin*. 2008; 4(2): 59-66.
8. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH et al. ESVM guidelines – the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *Vasa*. 2017; 46(6):413–23.
9. Khouri C, Blaise S, Carpentier P, et al. Drug-induced Raynaud's phenomenon: beyond  $\beta$ -adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82: 6–16.
10. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clin Rheumatol*. 2006; 25: 506–10.
11. Maverakis E, Patel F, Kronenberg D et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun*. 2014; 0: 60–5.
12. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 595-600.
13. Ruaro B, Smith V, Sulli A et al. Innovations in the assessment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 360.