

# Fenómeno de Raynaud

*Raynaud's phenomenon*

**Karen Zapata<sup>1</sup>, Lucy García<sup>2</sup>**

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia
2. Médica dermatóloga, especialista en Docencia Universitaria, M. Sc. en Ciencias Básicas Médicas con énfasis en Inmunología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

## Resumen

El fenómeno de Raynaud se define como una alteración caracterizada por un vasoespasmio episódico de las arterias y arteriolas periféricas, seguido de vasodilatación y reperfusión, que resulta en palidez, cianosis y eritema. Se clasifica como primario, cuando no se asocia con otras enfermedades, o secundario, cuando se presenta como parte de otra entidad, entre las que se incluyen las enfermedades autoinmunitarias, la exposición a ciertos fármacos como la ergotamina o agentes químicos como bleomicina, la exposición a la vibración, los estados de hiperviscosidad e, incluso, la obstrucción vascular extrínseca.

La presentación clínica puede variar desde un cuadro leve, casi imperceptible, hasta casos graves con isquemia digital que da origen a úlceras y puede llegar incluso a gangrena con pérdida del dedo. El tratamiento va dirigido a favorecer la vasodilatación, inhibir la vasoconstricción, reducir el daño endotelial e inhibir la agregación de plaquetas. En el tratamiento farmacológico se incluyen antagonistas del calcio, vasodilatadores, prostaglandinas, inhibidores de la fosfodiesterasa, simpaticolíticos, inhibidores de las cinasas, anticoagulantes, antitrombóticos y antioxidantes, entre otros.

**PALABRAS CLAVE:** fenómeno de Raynaud, vasoespasmio, arterias digitales, endotelio, antagonista de calcio, esclerosis sistémica.

## Summary

Raynaud's phenomenon is a disorder with vasospasm of the peripheral arteries or arterioles, causing pallor, cyanosis and rubor. It may be primary, where it is not associated with other diseases, or secondary to several diseases, including autoimmune diseases, certain drugs as ergotamine or chemotherapeutic agents including bleomycin, vibration exposure, extrinsic vascular obstruction, and hyperviscosity states.

Raynaud's phenomenon is often mild enough to not require treatment; however, with secondary cases where there is not only vasospasm but also blood vessel defects, patients might present severe ischemia, ulcers and gangrene. That is the reason why patients need a treatment that enhances vasodilatation, reduces vasoconstriction and endothelial injury, and inhibits platelet aggregation. Pharmacological treatments include: calcium channel blockers, vasodilators, prostaglandins, phosphodiesterase inhibitors, sympatholytics, rho-kinase inhibitors, anticoagulation, antithrombotic and antioxidants agents.

**KEY WORDS:** Raynaud's phenomenon, vasospasm, digital arteries, endothelium, calcium channel blockers, systemic sclerosis.

## Correspondencia:

Lucy García

Email:lucyga47@hotmail.com

*Recibido: 7 de Febrero de 2011.*

*Aceptado: 17 de Julio de 2011.*

No se reportan conflictos de intereses.

Características	Primario	Secundario
Enfermedad asociada	No	Sí
Edad de presentación (años)	<30	>30
Sexo	Femenino>masculino	Sin diferencia
Intensidad del dolor	Ausente o leve	Moderado o grave
Compromiso digital	Simétrico	Asimétrico
Capilaroscopia periungular	Normal	Anormal
Onicólisis	Poco frecuente	Frecuente
Necrosis	Poco frecuente	Frecuente
Autoanticuerpos antinucleares	Negativo o títulos bajos	Títulos elevados
Velocidad de eritrosedimentación	Normal	Anormal

TABLA 1. Hallazgos comparativos del fenómeno de Raynaud primario y el secundario (modificada de Block y Sequeira)

## Introducción

El fenómeno de Raynaud se origina por un vasoespasmo episódico y recurrente de las arterias y arteriolas periféricas, especialmente las digitales<sup>1</sup>, aunque puede observarse compromiso de nariz, lengua y orejas. Los individuos con este fenómeno presentan una reacción exagerada a variaciones mínimas de temperatura e, incluso, a estímulos emocionales.

Las características típicas del fenómeno de Raynaud fueron descritas por Maurice Raynaud en 1862<sup>2</sup>. Consiste en episodios de isquemia digital transitoria que se manifiestan por una tríada clásica de variación de color de la piel, con palidez, reflejo del vasoespasmo y cianosis, por presencia de sangre desoxigenada y, finalmente, enrojecimiento o rubor, por hiperemia reactiva por el retorno del flujo sanguíneo de los dedos, seguido por un incremento en la temperatura.

## Epidemiología

El fenómeno de Raynaud primario es relativamente común en la población general, con una prevalencia de 3 a 5%. En el fenómeno de Raynaud secundario, la prevalencia depende de la enfermedad o condición asociada. En la esclerosis sistémica, se presenta en más de 90% de los casos; en el lupus eritematoso sistémico, en 10 a 45%; en el síndrome de Sjögren, en 30%; en la dermatomiositis, en 20%, y en la artritis reumatoidea, en 20%. Entre 6 y 12% de los pacientes con diagnóstico de fenómeno de Raynaud primario, pueden desarrollar una enfermedad autoinmunitaria en los dos años siguientes a su inicio<sup>3,4</sup>. En la distribución por sexos, varía entre 6 y 20% en mujeres y entre 3 y 12,5% en hombres<sup>1</sup>. Su frecuencia es mayor en las regiones montañosas templadas, con mayor prevalencia en climas fríos<sup>5</sup>.

## Clasificación

El fenómeno de Raynaud se clasifica como primario o secundario, dependiendo de si se presenta asociado o no a otras enfermedades. Ciertas características clínicas y fisiológicas permiten diferenciar el fenómeno de Raynaud primario del secundario (TABLA 1)<sup>6</sup>.

### Fenómeno de Raynaud primario

Los criterios diagnósticos utilizados en la actualidad para la forma primaria de fenómeno de Raynaud, fueron propuestos por Allen y Brown (1932) y modificados por Le Roy y Medsger (1992)<sup>7</sup>, e incluyen una historia definida de ataques episódicos de palidez distal (*acral*) o cianosis, ausencia de enfermedad vascular periférica, ausencia de necrosis tisular, capilaroscopia de pliegue ungular proximal normal, anticuerpos antinucleares negativos o títulos menores de 1/100, y velocidad de eritrosedimentación normal.

Los pacientes con fenómeno de Raynaud primario tienen una edad de presentación más temprana (menos

Ataques episódicos de palidez o cianosis distal ( <i>acral</i> )
Ausencia de enfermedad vascular periférica
Ausencia de necrosis tisular
Capilaroscopia periungular normal
Anticuerpos antinucleares negativos o de menos de 1/100
Velocidad de eritrosedimentación menor de 20 mm/hora

TABLA 2. Criterios diagnósticos del fenómeno de Raynaud primario, por Le Roy y Medsger.



**FIGURA 1.** Paciente con esclerosis sistémica, palidez, necrosis y pérdida parcial de los dedos de las manos. **FIGURA 2.** Palidez de los pulpejos como consecuencia de la exposición al frío.

Enfermedades autoinmunitarias	Enfermedades hematológicas y endocrinológicas	Fármacos y tóxicos	Otras causas
Esclerodermia	Crioglobulinemias	Ergotamina	Arteriopatías, embolias periféricas, vasculitis
Lupus eritematoso sistémico	Crioaglutininas	Betabloqueadores	Insuficiencia renal
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo	Paraproteinemias	Simpaticomiméticos	Hipovitaminosis
Artritis reumatoide	Síndromes mieloproliferativos	Nicotina, cocaína, metales pesados	Sarcoidosis
Síndrome de Sjögren	Hipotiroidismo	Interferón $\alpha$ y $\beta$	Neurológicas
Dermatomiositis-polimiositis	Diabetes mellitus	Ciclofosfamida, quimioterapéuticos	Ocupacionales, vibración
	Feocromocitoma	Cloruro de vinilo	Paraneoplasias

**TABLA 3.** Causas de fenómeno de Raynaud secundario.

de 30 años), una historia familiar de fenómeno de Raynaud hasta de 25% en parientes en primer grado, compromiso simétrico de todos los dedos y dolor de intensidad leve (TABLA 2)<sup>7</sup>.

### Fenómeno de Raynaud secundario

Por el contrario, los pacientes con la forma secundaria presentan un compromiso asimétrico, acompañado de dolor intenso; el curso de la enfermedad conduce a cambios isquémicos y úlceras digitales (TABLA 2). Se presenta en el contexto de varias enfermedades reumatológicas, como la esclerosis sistémica (FIGURA 1) en la cual puede ser la manifestación inicial, o como parte del cuadro clínico del lupus eritematoso sistémico, de la dermatomiositis, de la artritis reumatoidea y de otras enfermedades del tejido conjuntivo<sup>3,8</sup>. Se ha descrito con diferentes condiciones no inflamatorias, que incluyen alteraciones va-

soespásticas o paraproteinemias, y secundario al empleo de fármacos, como betabloqueadores y antineoplásicos (TABLA 3)<sup>9</sup>. Cuando no se encuentra una enfermedad de base y no cumple con los criterios propuestos por Le Roy y Medsger, se denomina como fenómeno de Raynaud probablemente secundario (FIGURA 2).

### Patogenia

La hiperactividad del sistema nervioso simpático fue el primer mecanismo propuesto en 1862 por Maurice Raynaud<sup>2</sup>. Setenta años después, al observar la persistencia del fenómeno de Raynaud después de la interrupción del sistema nervioso simpático, por anestesia local de los nervios simpáticos o por simpatectomía, Lewis y Pickering<sup>10</sup> sugirieron un defecto local de las arterias digitales como mecanismo del fenómeno de Raynaud y no las alteraciones del sistema nervioso central. Recientemente,

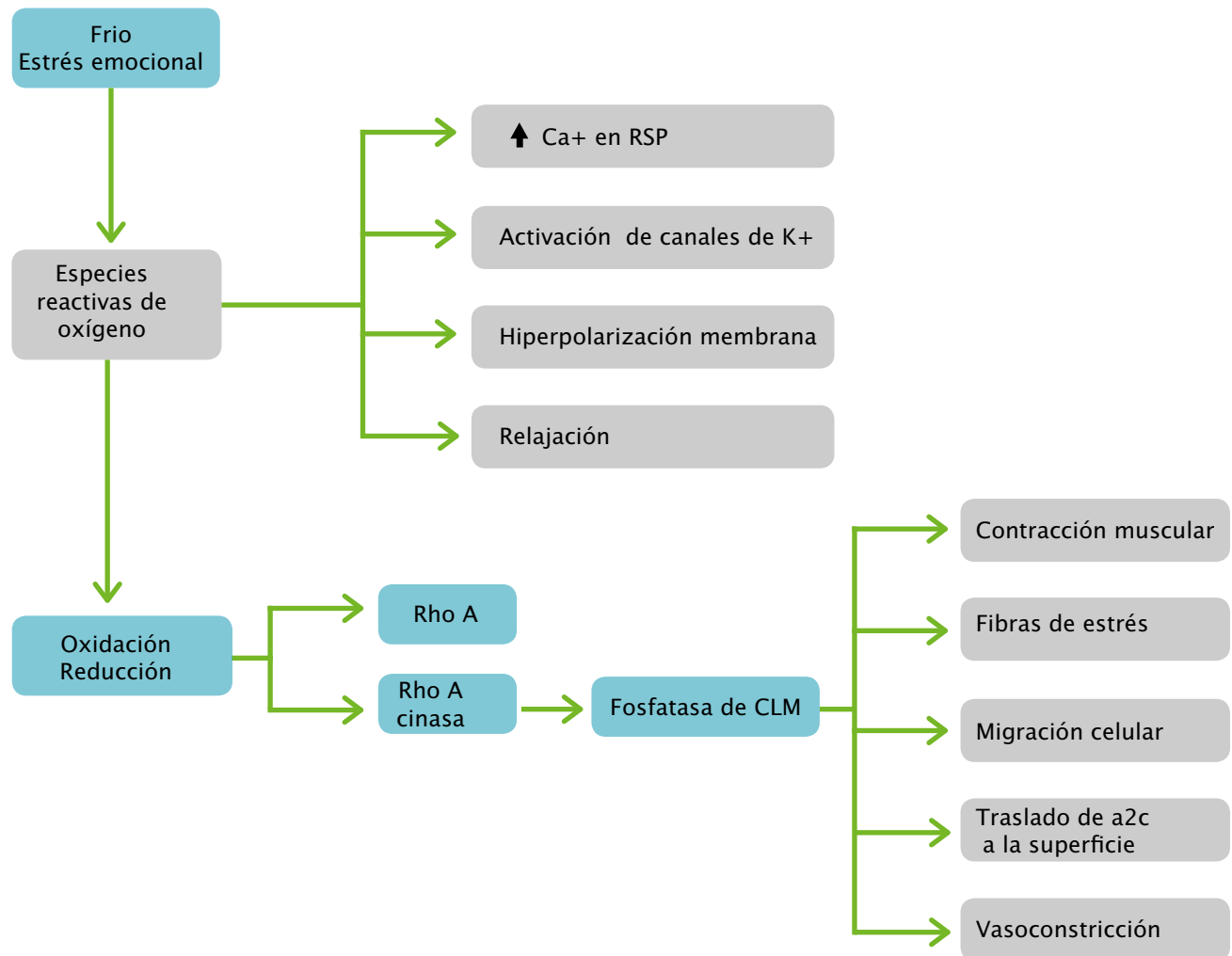


GRÁFICO 1. Alteraciones vasculares independientes del endotelio. CLM: cadena ligera de miosina; RSP: retículo sarcoplásmico.

Herrick<sup>11</sup> integró las anomalías vasculares, neurales e intravasculares, como mecanismos fisiológicos en el fenómeno de Raynaud.

## Alteraciones vasculares

Entre las alteraciones vasculares, se incluyen la apoptosis de las células endoteliales, y el aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, de citoquinas, como la interleucina (IL) 2, la IL-10 y la IL-13, y de factores de crecimiento. Las alteraciones funcionales reflejan un desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción.

## Factores independientes del endotelio

La exposición al frío o al estrés emocional, promueve la activación del sistema nervioso simpático, seguido de liberación de noradrenalina y la vasoconstricción por la acción de los receptores alfa 2 adrenérgicos sobre el

musculo liso de los vasos sanguíneos. La actividad de los receptores alfa adrenérgicos, especialmente los alfa adrenérgicos 2 se encuentra aumentada en los pacientes con fenómeno de Raynaud.

De los tres tipos conocidos de receptores alfa 2 adrenérgicos (a, b y c); los a y b se encuentran en la membrana celular y no responden al frío, mientras que el receptor alfa 2c presente en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, en respuesta al frío, se traslada a la superficie celular y promueve la vasoconstricción, que se observa en el fenómeno de Raynaud. El frío estimula el aumento de especies reactivas de oxígeno en la mitocondria, desencadenando reacciones de oxidación y reducción. Se activan las enzimas Rho A y Rho-cinasa, esta última inhibe la fosfatasa de la cadena liviana de la miosina (GRÁFICO 1)<sup>12</sup>, y, de esta manera, se favorece la contracción de las células musculares lisas, la formación de fibras de estrés (haces contráctiles de los filamentos



**FIGURA 3.** Dermatoscopia del pliegue ungueal proximal del segundo dedo de la mano derecha del paciente con esclerosis sistémica. Se observa dilatación, tortuosidad y pérdida de capilares.

de actina) y la migración celular, y se facilita el traslado de receptores  $\alpha_2c$  a la superficie celular. Por otro lado, las especies reactivas de oxígeno aumentan la concentración de calcio libre, en el retículo sarcoplásmico, lo que promueve la activación de canales de  $K^+$ , la hiperpolarización de la membrana y la relajación.

## Disfunción endotelial

Las células endoteliales participan activamente en la regulación del tono vascular y una anormalidad funcional de las células endoteliales aun sin daño estructural puede causar vasoconstricción. El endotelio produce vasodiladores como el óxido nítrico, e inhibidores endógenos de la sintasa endotelial del óxido nítrico, como la dimetil arginina y una alteración se traduce en una respuesta endotelial anormal, como la vasoconstricción. Los datos al respecto son contradictorios. En la esclerosis sistémica los niveles de óxido nítrico son dependientes del estado de la enfermedad, lo cual probablemente refleja un mecanismo de compensación que intenta producir vasodilatación, en vasos no dilatables<sup>13</sup>.

Los niveles de endotelina 1 (ET1), un potente vasoconstrictor, se han encontrado aumentados en pacientes con esclerosis sistémica y fenómeno de Raynaud secundario. La liberación de este péptido vasoactivo, es estimulada por angiotensina, la vasopresina y el factor transformante de crecimiento beta, estas moléculas se encuentran involucradas en la patogénesis del fenómeno de Raynaud primario y del secundario<sup>1</sup>.

## Alteraciones estructurales

En los pacientes con esclerosis sistémica se evidencia fibrosis de la capa íntima de los vasos sanguíneos, con hipertrofia muscular, lo que contribuye a una reducción del flujo; a la presencia de trombos en los vasos, y a la formación anómala de nuevos vasos sanguíneos<sup>14</sup>. Estos últimos cambios se reflejan en la capilaroscopia (**FIGURA 3**), como tortuosidad de los vasos y disminución de la densidad vascular. El daño endotelial altera las células musculares lisas, ocasionando proliferación y contracción, lo cual aumenta la actividad antitrombótica y disminuye los inhibidores de la fibrinólisis, promoviendo la formación intravascular de trombos y el proceso inflamatorio mediante la liberación de factores quimiotácticos y de adhesión<sup>15</sup>.

## Alteraciones neurales

En la respuesta vascular existe una interacción importante entre las neuronas simpáticas vasomotoras, las neuronas simpáticas y parasimpáticas vasodilatadoras y las neuronas sensoriales, que también tienen una acción vasodilatadora. Se encuentra una respuesta de aumento de la vasoconstricción y disminución de la vasodilatación. Existe una estrecha relación entre el sistema nervioso simpático, el endotelio y el músculo liso. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*Calcitonin Gene Related Peptide*, CGRP), un potente vasodilatador, está disminuido en los pacientes con esclerosis sistémica y en el fenómeno de Raynaud primario. Además, se ha observado una elevada concentración de neuropéptido Y, un potente vasoconstrictor, en los pacientes con esclerosis sistémica. En respuesta al frío, este neuropéptido produce una vasoconstricción refleja. Otra teoría sobre el aumento de la vasoconstricción es que, en la esclerosis sistémica, se ha observado una mayor fosforilación de la proteína cinasa, que causa mayor reactividad vascular.

## Alteraciones intravasculares

Existen alteraciones que se han observado, especialmente, en la esclerosis sistémica, como activación de plaquetas, fibrinólisis defectuosa y estrés por oxidación. La activación y la agregación de plaquetas llevan a un aumento de tromboxano A<sub>2</sub> y serotonina, tanto en el fenómeno de Raynaud primario como en el secundario. Probablemente, la liberación de estas sustancias es una consecuencia directa del daño vascular, más que la causa desencadenante. En los pacientes con fenómeno de Raynaud primario no se ha encontrado alteraciones en la fibrinólisis; sin embargo, en los casos secundarios asociados a esclerosis sistémica, hay disminución de la actividad fibrinolítica y aumento del antígeno de activador

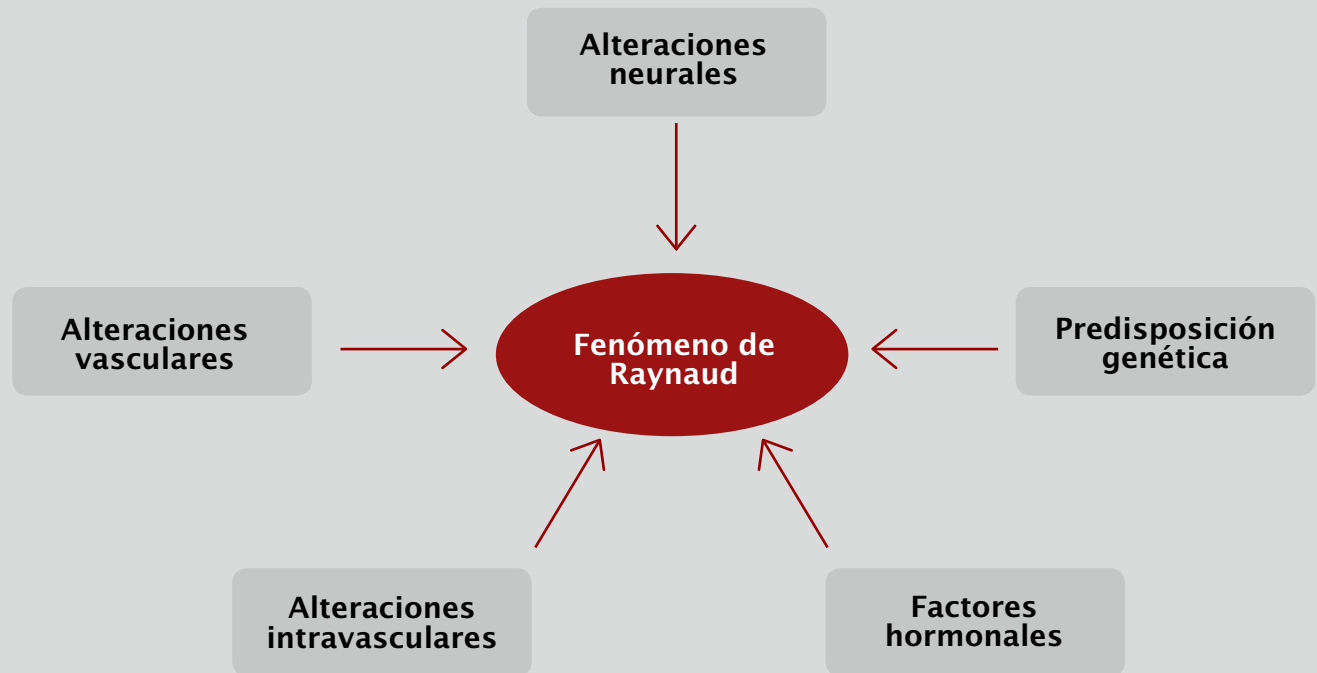


GRÁFICO 2. Principales factores involucrados en la patogénesis del fenómeno de Raynaud

tisular de plasminógeno. Los episodios de vasoconstricción causan isquemia y reperusión recurrentes, lo que lleva a un aumento de especies reactivas de oxígeno, ocasionando daño tisular, activación endotelial y liberación de citocinas.

## Otros factores

Hasta el momento se han identificado genes candidatos probables, como la subunidad  $\beta$  del receptor muscular de la acetilcolina, y los receptores 1 B y 1 E de la serotonina. Además, el 25% de los familiares en primer grado de consanguinidad de los pacientes con fenómeno de Raynaud primario, también lo presentan. Este hecho sugiere una predisposición hereditaria. Aunque los estrógenos inducen la movilización de los receptores adrenérgicos  $\alpha 2C$  a la membrana celular, durante la exposición al frío, el 17- $\beta$ -estradiol aumenta la expresión de la sintetasa del óxido nítrico e induce la producción de óxido nítrico dependiente de calcio. Sin embargo en las pacientes menopáusicas en tratamiento con terapia de reemplazo hormonal, se ha observado una exacerbación del fenómeno de Raynaud. Debido a que el efecto de los estrógenos en el tono vascular no se comprende del todo, parece prematuro recomendar su uso o suspensión. Se han encontrado otras asociaciones, como la anorexia nerviosa, por mecanismos aún no esclarecidos<sup>16</sup>.

Hay reportes de casos de migraña y fenómeno de Raynaud en la enfermedad de Kawasaki, los cuales pueden representar manifestaciones extracoronarias de disfunción endotelial<sup>17</sup>. Hasta el momento, la relación existente entre el consumo de alcohol y la presencia de fenómeno de Raynaud es diferente entre hombres y mujeres, siendo más prevalente en el hombre<sup>18</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las características típicas incluyen el fenómeno tricolor producido por el descenso de la temperatura o inducido por el estrés<sup>19</sup>. Clásicamente, estos cambios de coloración se pueden presentar de forma trifásica, bifásica o monofásica<sup>20</sup>.

En el examen físico se puede encontrar cianosis, palidez, esclerodactilia, hoyuelos digitales, úlcera e incluso, gangrena (FIGURA 4), usualmente acompañados de dolor. Los cambios de coloración digitales permanentes y el dolor persistente son indicativos de enfermedad grave. La historia clínica debe contener información acerca de la frecuencia y gravedad de los ataques, así como de síntomas asociados como artralgias, rigidez matutina, alopecia, xeroftalmia, xerostomía, disfagia o fotosensibilidad, antecedentes de tabaquismo, medicamentos e historia familiar de fenómeno de Raynaud o enfermedades del tejido conjuntivo, como artritis reumatoidea, lupus



**FIGURA 4.** Necrosis, ulceración y pérdida de pulpejos en los dedos de las manos. **FIGURA 5.** Radiografía de las manos. Se observa osteolisis, resorción ósea y dedos en punta de lápiz.

eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, polimiositis y artritis reumatoidea juvenil<sup>8</sup>.

En el diagnóstico diferencial deben considerarse entidades como las crioproteinemias, las disproteinemias, la exposición al cloruro de polivinilo, el hipotiroidismo, e incluso el síndrome del túnel carpiano. Las vasculitis, los émbolos y otras alteraciones vasculares oclusivas, pueden causar una isquemia grave, pero no el fenómeno de Raynaud típico<sup>9</sup>:

## Estudios de laboratorio

Debe solicitarse biometría hemática, creatinina, velocidad de eritrosedimentación, anticuerpos antinucleares, títulos de C3 y C4, factor reumatoideo, anticuerpos anticentrómero, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas u otros autoanticuerpos según los hallazgos clínicos<sup>21,22</sup>.

Hasta el 60% de los pacientes que presentan fenómeno de Raynaud y anticuerpos antinucleares positivos, se les diagnostica una enfermedad asociada del tejido conjuntivo<sup>1</sup>.

## Estudios de imagenología

En este grupo se incluyen: capilaroscopia, termografía, radiografías convencionales, resonancia magnética, angiografía y láser Doppler.

La capilaroscopia estudia la estructura de los microvasos, y ayuda a distinguir entre el fenómeno de Raynaud primario y el secundario<sup>23</sup>. En el pliegue ungular, los capilares corren paralelos a la epidermis y se pueden examinar bajo microscopía de luz. Se coloca una gota de aceite de inmersión en el pliegue ungular proximal y se evalúa, bajo lentes con aumento de 12X a

14X, la presencia de capilares alargados o deformados; es un signo que sugiere enfermedad del tejido conjuntivo y, por lo tanto, fenómeno de Raynaud secundario<sup>24</sup>.

En la videomicroscopía, el microscopio se conecta a una cámara de video y se incorpora una luz de diodo o una fibra óptica. Alcanza un mayor aumento (200X a 600X) que permite el estudio individual de los capilares.

Una radiografía simple de la extremidad afectada permite evaluar la presencia de cambios como resorción ósea, calcinosis, osteomielitis o compromiso intraarticular (FIGURA 5).

La termografía es una técnica que mide la temperatura de la superficie e indirectamente, el flujo sanguíneo en vasos de diferente calibre. Se restringe a centros especializados por el costo y los controles que requiere<sup>25</sup>.

La prueba diagnóstica más útil para el estudio de los pulsos periféricos es el ultrasonido Doppler<sup>26</sup>. En caso de requerirse mayor estudio, debe solicitarse una angiografía.

Los vasos de mayor calibre pueden evaluarse mediante angiografía por el método convencional (radiográfico), resonancia magnética o tomografía. La angiografía radiográfica permite una excelente visualización de la luz de los vasos, mostrando estenosis, oclusiones, aneurismas y otras irregularidades. Sin embargo, los métodos modernos permiten una mejor visualización con menores dosis de medios de contraste. Su principal aplicación es identificar si hay una lesión proximal que amerite angioplastia o cirugía, en los casos de isquemia grave.

La imagen de láser Doppler, que mide el flujo microvascular y la presión sistólica digital, puede ayudar a diferenciar los pacientes que tienen una enfermedad vascular estructural asociada, pero es una herramienta sólo de investigación que no se usa en la práctica clínica de rutina<sup>27,28</sup>.

## Tratamiento

El manejo de la forma leve es conservador. El tratamiento farmacológico se emplea cuando las manifestaciones son graves<sup>29</sup>. El tratamiento quirúrgico se reserva para los casos complicados que no responden al tratamiento farmacológico (**GRÁFICO 3**)<sup>30</sup>.

### Tratamiento no farmacológico

Comprende modificaciones en el estilo de vida del paciente, como evitar la exposición innecesaria al frío, de lo contrario protegerse con guantes, medias, zapatos o botas. Reconocer y evitar sustancias que promueven la vasoconstricción como los betabloqueadores, alcaloides del ergot, anfetaminas, cocaína, descongestionantes, cafeína, simpaticomiméticos (epinefrina y agonistas de la serotonina), y quimioterapéuticos (bleomicina, cis-platino, carboplatino, vinblastina), que pueden ocasionar oclusión vascular y desencadenar episodios. Disminuir el impacto de herramientas que causen vibración<sup>31</sup>, evitar el consumo de cigarrillo, por sus efectos cardiovasculares, aunque el efecto de su consumo en la presentación del fenómeno de Raynaud, no se ha dilucidado totalmente<sup>18</sup>. Los hallazgos recientes sugieren que el uso de medicamentos que contienen cafeína y ergotamina (para la migraña), inhibidores de la citocromo P450, la fracción CYP3A4, y los antibióticos de tipo macrólidos, poseen un efecto vasoespástico potencial y deben emplearse con precaución<sup>32,33</sup>. Los suplementos dietéticos a base de ácidos grasos poli-insaturados, como omega 3, ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico, tienen efectos pleiotrópicos que incluyen las células vasculares endoteliales. Son precursores de un grupo de eicosanoides que pueden producir mejor tolerancia al frío, retraso en el inicio del vasoespasmo y una mejor respuesta a la isquemia. Pueden emplearse el consumo de 2 g diarios de ácido  $\alpha$ -linoleico o 200 mg diarios de ácidos grasos poli-insaturados omega 3<sup>34</sup>.

### Tratamiento farmacológico

El objetivo consiste en reducir la frecuencia y seriedad de los episodios vasoespásticos agudos, mantener el flujo sanguíneo y prevenir úlceras, isquemia y necrosis. Entre los agentes terapéuticos que se han empleado están: los antagonistas de calcio, los agentes simpaticolíticos, las prostaglandinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina<sup>35</sup>, los antagonistas de los receptores de angiotensina, los inhibidores de tromboxano A<sub>2</sub>, los antagonistas de serotonina y otros, como la griseofulvina<sup>36</sup>.

**ANTAGONISTAS DE CALCIO.** Han sido usados ampliamente y son el tratamiento de elección, particularmen-

te, los del grupo de dihidropiridinas por su efecto selectivo en el músculo liso y la menor cantidad de efectos secundarios en la función cardiaca. Mediante la inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje, los antagonistas de calcio causan dilatación y disminución de la respuesta contráctil. Tienen efectos antiplaquetarios y reducen el estrés oxidativo<sup>37</sup>.

La nifedipina es la más usada por su capacidad de inactivación de plaquetas y efectos antitrombóticos. Usualmente, se inicia con una dosis de 10 a 40 mg; en los casos que no mejoran, se puede aumentar a 60 mg diarios. La dosis recomendada puede variar entre 30 y 120 mg diarios. Los efectos secundarios más frecuentes son: hipotensión ortostática, taquicardia, edema, cefalea y estreñimiento<sup>38</sup>.

La amlodipina en dosis de 5 a 20 mg diarios también puede ser efectiva. El tratamiento con nifedipina puede combinarse con medicamentos que inhiban la agregación de plaquetas, como 150 mg diarios de aspirina.

El objetivo del tratamiento con aspirina es inhibir selectivamente la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> por las plaquetas e inhibir su agregación<sup>39,40</sup>.

**PENTOXIFILINA.** La pentoxifilina se recomienda en dosis diarias de 400 mg, dos a tres veces, sólo o en combinación con otros vasodilatadores. Mejora la flexibilidad del eritrocito mediante la inhibición de la fosfodiesterasa de los eritrocitos, reduce la viscosidad sanguínea mediante la disminución de la concentración de fibrinógeno y favorece la oxigenación tisular. Los efectos secundarios incluyen angina, taquiarritmia, disnea, edema, xerostomía, ansiedad y confusión.

**NITROGLICERINA.** La nitroglicerina oral o tópica tiene una acción vasodilatadora mediante su interacción con los receptores de nitratos que están presentes en el músculo liso vascular; se reduce el nitrato a nitrito inorgánico y óxido nítrico<sup>41</sup>. El óxido nítrico activa la enzima ciclasa de guanilato, estimulando la síntesis de monofosfato de guanilato cíclico 3'5' (GMPc)<sup>42</sup>. Este segundo mensajero activa una serie de fosforilaciones, que llevan a la desfosforilación de la cadena ligera de la miosina y a la liberación de los iones de calcio, lo cual resulta en relajación del músculo liso y vasodilatación. Puede ocasionar cefaleas, erupción cutánea, prurito, hipotensión ortostática, taquicardia, náuseas y vómitos.

**BLOQUEADORES ALFA ADRENÉRGICOS.** Considerando que el sistema nervioso simpático tiene un efecto vasoconstrictor regulador sobre la pared vascular y un papel importante en la termorregulación cutánea, se ha propuesto el uso de bloqueadores posganglionares no selectivos del sistema nervioso simpático, como la reserpina, la guanetidina y la fenoxibenzamina, aunque sus efectos a largo plazo no se han demostrado<sup>43</sup>.

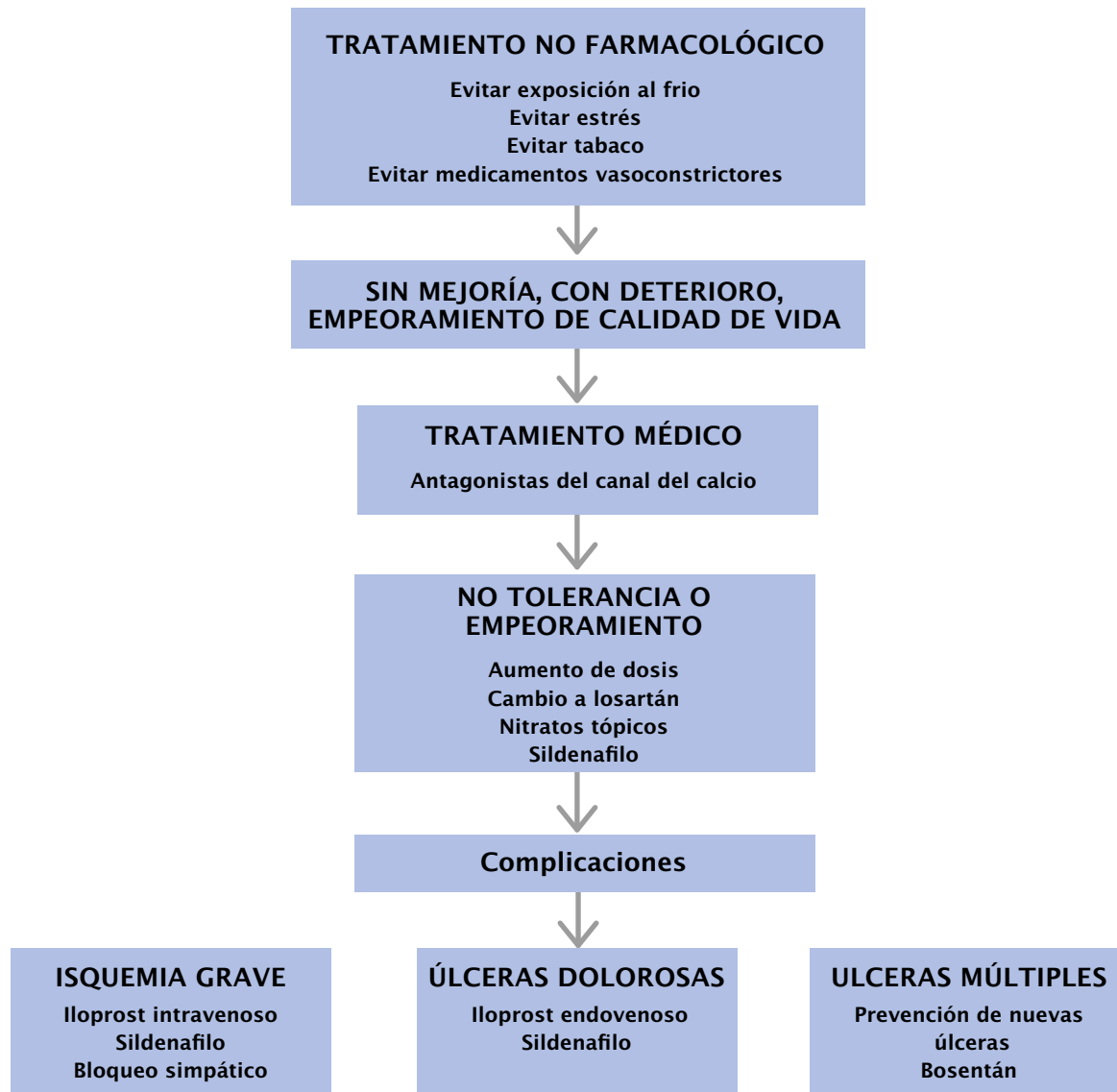


GRÁFICO 3. Tratamiento propuesto para El Fenómeno de Raynaud. Algoritmo

La reserpina ha mostrado mejoría de las úlceras digitales, aunque se requieren más estudios para demostrarlo. Actúa rompiendo las vesículas de depósito de noradrenalina y desoxifenilnoradrenalina (DOPA) en las terminales nerviosas, liberando estos neurotransmisores en el citoplasma. La monoaminoxidasa (MAO) los inactiva y previene la transmisión simpática normal a la periferia. Su disminución periférica ocasiona vasodilatación y reduce la resistencia vascular, la presión sanguínea y el gasto cardíaco. Los efectos secundarios incluyen congestión nasal, náuseas, dispepsia, letargia y depresión que, en la mayoría de los casos, inducen abandono del tratamiento.

El prazocín es un vasodilatador periférico que bloquea los receptores adrenérgicos  $\alpha 1$  postsinápticos sin activación de liberación de norepinefrina; por lo tanto, es poco frecuente que produzca taquicardia refleja. La

dosis recomendada es de 1 a 5 mg cada 8 horas. Los efectos secundarios más comunes son náuseas, mareos, cefalea, insomnio, debilidad, letargia, palpitaciones e hipotensión ortostática<sup>12</sup>.

**INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA) Y BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA.** La administración de IECA previene la degradación de bradicinina, la cual actúa como un vasodilatador mediante mecanismos relacionados con la producción endotelial de óxido nítrico y prostaciclina (PGI<sub>2</sub>). Deben evitarse en pacientes con enfermedad renal arterial unilateral o bilateral, pues pueden producir falla renal o hipertensión maligna paroxística. Pueden producir tos, fiebre y erupciones medicamentosas.

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina han

demostrado mayor eficacia que los IECA, reduciendo los ataques en pacientes con esclerosis sistémica y fenómeno de Raynaud primario.

La angiotensina II puede unirse con gran afinidad a dos tipos de receptores: receptor de la angiotensina II de tipo 1 y de tipo 2 (AT1 y AT2); la mayoría de los efectos fisiológicos son mediados por AT1. La administración de antagonistas de los receptores AT1 disminuye la resistencia periférica. El tratamiento prolongado con bloqueadores de los receptores de angiotensina disminuye la secreción de renina y aumenta los niveles de angiotensina II; este incremento estimula los receptores AT2. Este hecho es importante porque se ha demostrado que la activación de los AT2 causa vasodilatación. La dosis recomendada de losartán es de 25 a 100 mg cada día. Los efectos más comunes son cefaleas, mareos, fatiga y diarrea.

**INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA.** El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa específica de tipo 5 (PDE5) del monofosfato guanosina cíclico (GMPc). El mecanismo fisiológico involucra la liberación de óxido nítrico del endotelio, que luego activa la enzima guanilato ciclasa, lo que lleva a un aumento de GMPc y causa vasodilatación. La PDE5 es responsable de la degradación de GMPc. El sildenafil refuerza el efecto del óxido nítrico mediante la inhibición de PDE5. Se ha recomendado una dosis de 50 a 100 mg diarios. La cefalea, la congestión nasal y la rinitis son los efectos secundarios más comunes<sup>44-47</sup>.

**SUPLEMENTOS DE ÓXIDO NÍTRICO.** El óxido nítrico se produce mediante la síntesis de L-arginina por óxido nítrico sintetasa (NOS) en varios tejidos. Una de ellas es la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Otras sustancias, como la acetilcolina y la bradicinina, estimulan la actividad de eNOS. En condiciones patológicas, el endotelio puede desarrollar un fenotipo alterado que favorece la vasoconstricción, la inflamación y la trombosis. Algunos estudios sugieren que, en el fenómeno de Raynaud hay alteración de síntesis o disminución de la sensibilidad al óxido nítrico<sup>4</sup>. El uso de suplementos de óxido nítrico ha sido explorado en múltiples formas, que incluyen los parches transcutáneos, la administración oral de su precursor L-arginina y la administración parenteral de nitroprusiato de sodio, un donador de óxido nítrico<sup>1</sup>. La administración oral de L-arginina no ha mostrado eficacia en pacientes con esclerosis sistémica o fenómeno de Raynaud primario<sup>1</sup>.

**PROSTAGLANDINAS.** Las prostaglandinas son los vasodilatadores más potentes que han sido probados en el fenómeno de Raynaud. En casos graves, que no mejoran con el tratamiento, y en úlceras digitales isquémicas, se han empleado preparaciones de prostaglandina E1 (PGE1) e iloprost (análogo de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)). La PGI<sub>2</sub>

tiene una acción vasodilatadora potente y un efecto antiproliferativo de las células del músculo liso, así como una inhibición de la agregación de plaquetas. Mejora la maleabilidad de las células sanguíneas y reduce la adhesión de leucocitos a las células endoteliales<sup>48</sup>. Infortunadamente, las preparaciones orales de los análogos de la prostaciclina, como iloprost, misoprostol, cicaprost y betaprost, no han demostrado beneficios en el tratamiento del fenómeno de Raynaud<sup>31</sup>.

El iloprost es un análogo químico estable de la prostaciclina; actúa de forma similar mediante la activación de la adenilato ciclasa, que incrementa los niveles de AMPc, con una acción vasodilatadora y antiagregante de plaquetas marcadas. Se ha administrado de forma intravenosa durante los ataques graves, lo que permite la reducción de síntomas y la curación de úlceras digitales en niños y adultos<sup>49</sup>.

El uso cíclico con iloprost durante un año, fue más efectivo que la nifedipina en la reducción de la seriedad de los episodios en casos de esclerosis sistémica, según un estudio<sup>50</sup>.

En la práctica, los pacientes con manifestaciones graves pueden tratarse con iloprost en plazos cortos, bajo vigilancia estricta de los efectos secundarios como diarrea, cefalea, erupción cutánea e hipotensión.

Las preparaciones orales de prostaglandinas están disponibles como cicaprost, un análogo sintético de la prostaciclina que reduce la gravedad de los ataques del fenómeno de Raynaud. Se requieren más estudios controlados para conocer su papel exacto en el manejo de esta alteración<sup>51</sup>.

**INHIBIDORES DE LA RHO CINASA.** Debido a la creciente evidencia de que las rho-cinasas inducen vasoconstricción en respuesta al frío, estos agentes terapéuticos constituyen un grupo de investigación prometedor. La hiperactividad de estas enzimas se ha descrito en un gran número de alteraciones vasculares, como isquemia cerebral, vasoespasmo coronario y aterosclerosis<sup>52</sup>. El fasudil, un inhibidor de las rho cinasas, representa un agente terapéutico innovador y un nuevo campo de investigación en el tratamiento del fenómeno de Raynaud<sup>53,54</sup>.

**ANTITROMBÓTICOS.** El tratamiento trombolítico y anticoagulante se puede considerar durante la fase aguda de un evento isquémico, cuando se sospechan complicaciones de embolias o trombos. Sin embargo, actualmente no existe información suficiente para recomendar el uso de antitrombóticos, excepto en los pacientes que presenten una alteración de base de la coagulación<sup>1</sup>.

Se han empleado múltiples agentes antitrombóticos en pacientes con fenómeno de Raynaud grave. En este grupo se incluyen: ácido acetilsalicílico, dipiridamol, anticoagulación sistémica y antitrombóticos. El ácido

acetilsalicílico en una dosis de 100 mg diarios se puede considerar en casos de fenómeno de Raynaud secundario e historia de úlceras isquémicas y eventos de trombosis; sin embargo, debe emplearse cautelosamente debido a que teóricamente la aspirina puede exacerbar el vasoespasmio mediante la inhibición de la prostaciclina.

El papel de las plaquetas es importante en la patogénesis del fenómeno de Raynaud. Las plaquetas activadas son fuente de varios agentes vasoconstrictores, como la serotonina y el tromboxano A<sub>2</sub>. El uso de heparina de bajo peso molecular en los casos que no mejoran con el tratamiento, ha sido eficaz en la mejoría de los síntomas, pero sin cambios estructurales. La anticoagulación constituye una segunda línea de tratamiento.

**ANTIOXIDANTES.** En la actualidad hay un gran interés sobre la importancia del estrés por oxidación; sin embargo, no hay suficientes estudios controlados. En un estudio piloto de pacientes con esclerosis sistémica, se empleó N-acetilcisteína intravenosa, y se observó mejoría en la frecuencia e intensidad de los ataques<sup>55</sup>. Por el contrario, otros investigadores no encontraron beneficios con el uso de alopurinol y micronutrientes antioxidantes, como selenio, beta-carotenos, vitamina C, vitamina E y metionina, en casos con fenómeno de Raynaud secundario y esclerosis sistémica<sup>56</sup>. Es probable que los antioxidantes deban iniciarse de forma más temprana para ser efectivos.

**INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN SELECTIVA DE SEROTONINA.** La serotonina es un vasoconstrictor potente liberado por las plaquetas; sin embargo, su papel en la patogénesis del fenómeno de Raynaud no se ha esclarecido totalmente<sup>57</sup>. En diversos estudios el uso de 20 a 40 mg diarios de fluoxetina ha tenido efectos satisfactorios. Entre los efectos secundarios se deben tener en cuenta: insomnio, náuseas, diarrea y temblor<sup>58-60</sup>.

**ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA.** Se han empleado medicamentos como el bosentán, el cual es un antagonista de los receptores de endotelina. Se han identificado dos receptores de endotelina en el músculo liso: A y B; sólo los receptores de tipo B se han encontrado en las células endoteliales. La estimulación de los receptores de tipo A promueve la vasoconstricción, mientras que los receptores de tipo B estimulan tanto la vasoconstricción como la vasodilatación<sup>61-63</sup>. El bosentán es un antagonista competitivo específico de ambos tipos de receptores de endotelina, aunque tiene una afinidad un poco mayor con los receptores de tipo A. Ayuda a prevenir la formación de úlceras y mejora las úlceras digitales existentes<sup>64</sup>.

**TOXINA BOTULÍNICA A.** En los estudios *in vitro*, se demostró que la toxina botulínica reducía en 70% a 80% las contracciones isométricas arteriales, en respuesta

a la estimulación eléctrica repetida de los axones simpáticos<sup>65</sup>. La toxina botulínica A elimina la inhibición colinérgica presináptica ejercida sobre la relajación neurogénica. En un estudio de 26 pacientes sin mejoría con los tratamientos médicos, que presentaban crisis dolorosas, úlceras o gangrena de difícil manejo, se encontró disminución del dolor en el 75%<sup>66</sup>. Se requieren más estudios controlados para determinar el beneficio del tratamiento con toxina botulínica.

## Tratamiento quirúrgico

**SIMPATECTOMÍA.** Es útil en los casos que no responden al tratamiento farmacológico y en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario e isquemia grave o úlceras digitales activas<sup>67</sup>. La simpatectomía quirúrgica puede ser proximal o distal. La simpatectomía cervical está asociada a efectos secundarios como el síndrome de Horner temporal o permanente, la neuralgia persistente y la disminución localizada de la sudoración.

La estimulación eléctrica de la médula ósea, asociada a terapias con bajas dosis de láser, está indicada en pacientes que no responden a la terapia farmacológica o que presentan cuadros graves frecuentes<sup>68</sup>.

**RECONSTRUCCIÓN VASCULAR.** En los pacientes con esclerosis sistémica, la oclusión vascular ocurre en las arterias cubitales y digitales de forma frecuente; por lo tanto, la revascularización de la arteria cubital ofrece mejoría de los síntomas y del proceso de cicatrización de las úlceras digitales<sup>69</sup>.

## Conclusiones

El fenómeno de Raynaud se define como la presencia de episodios paroxísticos vasomotores de las arterias digitales, las arteriolas y los circuitos arteriovenosos, que generalmente afecta las manos y los pies. La forma secundaria se asocia a diversas alteraciones sistémicas que requieren de un diagnóstico temprano para su abordaje terapéutico adecuado. El tratamiento tiene como objetivo reducir la gravedad y la frecuencia de los ataques agudos y, de esta forma, prevenir complicaciones secundarias como úlceras, isquemia grave y necrosis.

## Referencias

1. Bakst R, Merola J, Franks A, Sánchez M. Raynaud's phenomenon: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:633-53.
2. Raynaud M. Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities. London: New Sydenham Society. 1862.

3. Landry GJ, Edwards JM, McLafferty RB, Taylor LM Jr, Porter JM. Long-term outcome of Raynaud's syndrome in a prospectively analyzed patient cohort. *J Vasc Surg.* 1996;23:76-8.
4. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a metaanalysis of the frequency, rates and predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med.* 1998;158:595-600.
5. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, *et al.* Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol.* 1997;24:879-89.
6. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2001; 357:2042- 8
7. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:485-8.
8. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:293-313.
9. Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:752-60.
10. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation of the fingers: a variety of Raynaud's disease. *Heart.* 1929;14:7-101.
11. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatol* 2005;44:587-96.
12. Fukata Y, Amano M, Kaibuchi K. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:32-9.
13. Takagi K, Kawaguchi Y, Hara M, Sugiura T, Harigai M, Kamatani N. Serum nitric oxide (NO) levels in systemic sclerosis patients: correlation between NO levels and clinical features. *Clin Exp Immunol* 2003;134:538-44.
14. Guiducci S, Giacomelli R, Matucci Cerinic M. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2007;6:520-3.
15. Szabo N, Csiki Z, Szanto A, Danko K, Szodoray P, Zeher M. Functional and morphological evaluation of hand microcirculation with nailfold capillaroscopy and laser Doppler imaging in Raynaud's and Sjögren's syndrome and poly/dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37:23-9.
16. Yucel B, Kubat A, Ozbey N, Kamali S, Yager J. Anorexia nervosa and Raynaud phenomenon: A case report. *Int J Eat Disord.* 2007;40:762-5.
17. Constantinescu C. Migraine and Raynaud's phenomenon: Possible late complications of Kawasaki disease. *Headache.* 2002;42:227-9.
18. Suter L, Murabito J, Felson D, Fraenkel L. Smoking, alcohol consumption, and Raynaud's phenomenon in middle age. *Am J Med.* 2007;120:264-71.
19. BotzoriV s, Drosos A A. Prise en charge du phénomène de Raynaud et des ulcères digitaux dans la sclérodémie systémique *Revue du Rhumatisme* 2011; 78: 307 -12
20. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347:1001 - 8.
21. Kalleberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:11-30.
22. Grader-Beck T, Wigley F M. Raynaud's Phenomenon in Mixed Connective Tissue Disease *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:465-81
23. Zufferey P, Deparion M, Chamot A, Monti M. Prognostic significance in nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six year follow-up study. *Clin Rheumatol.* 1992;11:536-41.
24. Maricq H. Widefield capillary microscopy. Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1159-65.
25. Clark S, Dunn G, Moore T, Jayson M I; King TA, Herrick A. Comparison of thermography and laser Doppler imaging in the assessment of Raynaud's phenomenon. *Microvascular Res* 2003; 66:73-6.
26. Csiki Z, Gal I, Szucs G, Andras C, Szegedi G. Comments on Raynaud's syndrome based on laser Doppler studies. *Orv Hetil.* 1988;140:2285-8.
27. Bertuglia S, Leger P, Colantuoni A, Coppini G, Bendayan P, Boccalon H. Different flow motion patterns in healthy controls and patients with Raynaud's phenomenon. *Technol Health Care.* 1999;7:1113-23.
28. Jeng J, Bridgeman A, Shivan L, Thornton P, Alam H, Clarke T, *et al.* Laser Doppler imaging determines need for excision and grafting in advance of clinical judgement: a prospective blinded trial. *Burns.* 2003;29:665-70.
29. Roman Ivorra J. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:499-500.
30. Johnson JP, Obasi C, Hahn MS, Glatleider P. Endoscopic thoracic sympathectomy. *J Neurosurg Spine.* 1999;91:90-7.
31. García-Carrasco M. El tratamiento del fenómeno de Raynaud. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:322-7.
32. Lazareth I. Management of Raynaud's phenomenon in French. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:553-6.
33. Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, papazoglou S, Economou O, Scotinoti I; *et al.* Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am Heart J* 1998; 136: 905-12.
34. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine.* 2007;74:1-8
35. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, McHugh N, Moots R, Denton Cp, *et al.* Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007;56:3837-46.
36. Hummers L, Wigley F. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:293-313.
37. Stosic-Grujicic S, Maksimovic D, Badovinac V, Samardzic T, Trajkovic V, Lukic M, *et al.* Antidiabetogenic effect of pentoxifylline is associated with systemic and target tissue modulation of cytokines and nitric oxide production. *J Autoimmun.* 2001;16:47-58.

38. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1841-7.
39. Thompson AE, Pope J. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: A meta-analysis. *Rheumatology.* 2005;44:145-50.
40. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med.* 1999;341:1447-57.
41. Franks Jr AG. Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet* 1982;1:76-7.
42. Teh LS, Manning J, Moore T, Tully MP, O'Reilly DO, Jayson MIV. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1995;34:636-41.
43. Wise RA, Wigley FM, White B, Leatherman G, Zhong J, Krasa H, *et al.* Efficacy and tolerability of a selective alpha(2C)-adrenergic receptor blocker in recovery from cold-induced vasospasm in scleroderma patients: a single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3994-4001.
44. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, *et al.* Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1292-7.
45. Lichtenstein JR. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: Comment on the article by Thompson, *et al.* *Arthritis Rheum.* 2003;28:282-3.
46. Kumana CR, Cheung GT, Lau CS. Severe digital ischemia treated with phosphodiesterase inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1522-4.
47. Fries R, Shariat K, von Wilmsowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112:2980-5.
48. Stratton R, Shiwen X, Martini G, Holmes A, Leask A, Haberberger T, *et al.* Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. *J Clin Invest.* 2001;108:241-50.
49. Zulian F, Corona F, Gerloni V, Falcini F, Buoncompagni A, Scarazatti M, *et al.* Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in pediatric connective tissue diseases. *Rheumatology.* 2004;43:229-33.
50. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, *et al.* Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon: A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:503-8.
51. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, *et al.* Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2005;18:1895-902.
52. Rikitake Y, Liao JK. ROCKs as therapeutic targets in cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005;3:441-51.
53. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, Tanaka H, Kishi T, Hayashidani S, *et al.* Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart.* 2005;91:391-2.
54. Ishikura K, Yamada N, Ito M, Ota S, Nakamura M, Isaka N, *et al.* Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2006;70:174-8.
55. Sambo P, Amico D, Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, Salzano F, Valentini G, *et al.* Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A pilot study. *J Rheumatol.* 2001;28:2257-62.
56. Herrick AL, Hollis S, Schofield D, Rieley F, Blann A, Griffin K, *et al.* A double-blind placebo-controlled trial of antioxidant therapy in limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:349-56.
57. Cookea JP, Marshall JM. Mechanisms of Raynaud's disease. *Vasc Med.* 2005;10:293-307.
58. Rey J, Cretel E, Jean R, Pastor MJ, Durand JM. Serotonin reuptake inhibitors, Raynaud's phenomenon and erythromelalgia. *Rheumatology.* 2003;42:601-2.
59. García-Porrúa C, Margarinos CC, González-Gay MA. Raynaud's phenomenon and serotonin reuptake inhibitors. *J Rheumatol.* 2004;31:2090.
60. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, *et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology.* 2001;40:1038-43.
61. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2003;346:896-903.
62. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: A subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1336-40.
63. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, *et al.* Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3985-93.
64. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez S, Valero M, Carmona L, Gámir ML, Beltrán J, *et al.* Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology.* 2008;47:464-6.
65. Morris JL, Jobling P, Gibbins IL. Differential inhibition by botulinum neurotoxin A of cotransmitters released from autonomic vasodilator neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:H2124-32.
66. Alero F, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum toxin type A: A treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hist Sex.* 2009;34:446-52.
67. Tomaino MM, Goitz RJ, Medsger TA. Surgery for ischemic pain and Raynaud's phenomenon in scleroderma: A description of treatment protocol and evaluation of results. *Microsurgery.* 2001;21:75-9.
68. Sibell DM, Colantonio AL, Stacey BR. Successful use of spinal cord stimulation in the treatment of severe Raynaud's disease of the hand. *Anesthesiology.* 2005;102:225-7.
69. Park JH, Sung YK, Bae SC, Song SY, Seo HS, Jun JB. Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2009; 29:1081-6.