

## Fenómeno de Raynaud

Miguel Ángel Saavedra Salinas<sup>a</sup> y Sandra Miriam Carrillo Vázquez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Reumatología. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret.

Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. México.

<sup>b</sup>Hospital Primero de Octubre. ISSSTE. México DF. México.

### Resumen

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por ataques isquémicos seguidos de vasodilatación de las zonas distales del cuerpo. Es una condición clínica frecuente en la práctica médica diaria; puede ser primario o asociado a diversas enfermedades, como las enfermedades reumáticas autoinmunitarias. Esta clasificación tiene implicaciones clínicas y terapéuticas. La revisión clínica cuidadosa del paciente es la forma más fiable y reproducible para el diagnóstico; otros métodos usados, sin embargo, se encuentran en el área experimental. Diversos factores de riesgo han sido involucrados en el desarrollo del fenómeno de Raynaud; no obstante, su patogenia no se ha dilucidado completamente, aunque es cierto que se ha descrito recientemente avances en su comprensión. Estos mecanismos descritos han impactado directamente en el desarrollo de nuevas terapias para el control de la enfermedad.

**Palabras clave:** Fenómeno de Raynaud. Patogenia. Tratamiento.

### Raynaud's phenomenon

Raynaud's phenomenon is characterized by repeated daily attacks of ischemia followed by reperfusion at the acral level. It is a frequent syndrome found in medical practice; and it can be considered as primary or secondary to other conditions, including rheumatic autoimmune diseases. Current classification had clinical and therapeutic implications. Careful clinical evaluation is the most reliable and reproducible method in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. Several risk factors had been associated in the genesis of Raynaud's phenomenon;

however, its pathogenesis remains elusive although recently, considerable progress in disease mechanism had been described. Such advances are directing new lines of therapy.

**Key words:** Raynaud's phenomenon. Pathogenesis. Therapy.

### Introducción

El fenómeno de Raynaud (FR) se define como un trastorno isquémico episódico en los dedos de las manos y los pies, manifestado por palidez, cianosis y rubor de la piel, en respuesta a estímulos como el frío o el estrés emocional; es una entidad clínica frecuente en la práctica médica<sup>1</sup>, descrito por Maurice Raynaud en 1862<sup>2</sup>. En esta revisión se analizará los avances en la identificación de factores asociados, etiopatogenia y propuestas terapéuticas.

### Epidemiología y factores de riesgo

El FR tiene distribución mundial y es mayor en zonas de clima frío. La prevalencia varía del 1-25% en varones al 1,8-30% en mujeres<sup>3</sup>; estas diferencias pueden deberse a los estudios en población abierta o seleccionada<sup>4-7</sup>, la temperatura ambiental, las definiciones empleadas y los métodos validados para identificar el FR<sup>8-11</sup>. Los factores de riesgo más reconocidos en la génesis del FR son: historia familiar<sup>4,6,12,13</sup>, el sexo femenino<sup>14,15</sup>, vivir en un clima frío, factores ocupacionales (síndrome vibratorio mano-brazo)<sup>16,17</sup> y enfermedades asociadas<sup>18</sup>. Los factores sujetos a controversia son la agregación familiar<sup>19</sup> y los genes que confieren susceptibilidad al FR<sup>20</sup>. La edad se ha relacionado sólo en pacientes del sexo masculino<sup>13,14,21</sup>. Se ha encontrado que el alcoholismo y el estado marital se relacionan con FR en mujeres, y la edad avanzada y el tabaquismo, sólo en varones<sup>14</sup>. Otros factores son los fármacos bloqueadores beta, la terapia hormonal de remplazo y la hipertensión arterial, entre otros<sup>6,14,22-25</sup>.

Correspondencia: Dr. M.A. Saavedra Salinas.

Serís y Zaachila, s/n, 7.º piso. Col. La Raza. CP 02990 México DF. México.

Correo electrónico: miansaavsa@yahoo.com.mx

## Aspectos clínicos

El FR se clasifica en primario, si no hay una condición subyacente, o secundario, si hay una condición asociada<sup>18</sup>. Su importancia radica en su gravedad, pronóstico y tratamiento. El FR primario habitualmente se observa en mujeres entre la segunda y la tercera décadas de la vida, es menos grave, los capilares ungueales y la velocidad de sedimentación globular son normales y los anticuerpos antinucleares (ANA) son negativos<sup>26,27</sup>. La forma secundaria se asocia a diversas complicaciones isquémicas, tales como úlceras digitales o zonas localizadas de gangrena distal (tabla 1).

El FR secundario se presenta generalmente después de los 40 años de edad y se asocia con enfermedades reumáticas autoinmunitarias: esclerosis sistémica (ES) (90%), lupus eritematoso sistémico (LES) (10-45%), síndrome de Sjögren (30%), miositis inflamatorias (20%) y artritis reumatoide (10-20%)<sup>18</sup>. La detección de autoanticuerpos específicos señala a una causa inflamatoria subyacente al momento de la evaluación del paciente. Las asociaciones más notables son los anticuerpos anticentrómero con ES limitada<sup>28,29</sup>, anticuerpos anti-Sm con LES y antitopoisomerasa (Scl-70) con ES difusa. La capacidad de los ANA de predecir la evolución de una forma primaria a una enfermedad reumática es menos clara<sup>26,30</sup>.

La capilaroscopia es útil para el estudio de la morfología de los capilares del lecho ungueal, sobre todo para identificar las formas tempranas de una enfermedad subyacente, en especial la ES, que muestra capilares dilatados, tortuosos y agrandados, y estas anormalidades tienen una alta especificidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico de la ES<sup>31-34</sup>. La videocapilaroscopia computarizada ha mostrado su utilidad, pero aún no ha sustituido a la capilaroscopia tradicional en la evaluación cotidiana de los pacientes<sup>35,36</sup>. Aunque limitada al área experimental, se ha utilizado otras técnicas para evaluar la afección vascular del FR, como la imagen Doppler con láser en diversas modalidades<sup>37</sup> y la gammagrafía de extremidades con <sup>22m</sup>Tc-sestamibi<sup>38</sup>.

## Patogenia

Los mecanismos patogénicos propuestos son 3: vascular, neural e intravascular<sup>39-41</sup> (tabla 2). Las alteraciones vasculares son estructurales y funcionales, importantes en el trastorno primario o secundario a ES. En las alteraciones estructurales, se han involucrado la apoptosis de las células endoteliales<sup>42</sup>, la expresión aumentada de moléculas de adhesión celular, citocinas como interleucina (IL) 2, IL-10 e IL-13 y factores de crecimiento<sup>43</sup>. Las alteraciones funcionales reflejan un desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción. Mediante diversas técnicas experimentales, se ha demostrado tras-

**TABLA 1. Fenómeno de Raynaud primario frente a secundario**

Características	Primario	Secundario
Enfermedades asociadas	No	Sí
Sexo	Mujeres ≥ varones	Sin diferencia
Síntomas	Frecuentemente leves	Intensos
Edad de inicio	≤ 30 años	≥ 30 años
Capilaroscopia	Normal	Alterada
Eritrosedimentación	Normal	Anormal
Anticuerpos antinucleares	Negativos	Positivos
Exploración física	Normal	Anormal

Adaptada de Bowling y Dowd<sup>2</sup> y Reilly y Snyder<sup>6</sup>.

**TABLA 2. Factores involucrados en la patogenia del fenómeno de Raynaud**

<b>Estructurales</b>
Activación y daño inflamatorios
Apoptosis de células endoteliales
Fibrosis de la íntima
Hipertrofia de músculo liso
<b>Neurorregulación</b>
Sistema nervioso simpático (vasoconstricción)
Norepinefrina (receptores adrenérgicos $\alpha_1$ )
Neuropéptido Y
Sistema nervioso parasimpático (vasodilatación)
Péptido intestinal vasoactivo
Fibras aferentes sensoriales
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina, sustancia P, neuroquinina A
<b>Funcional</b>
Vasodilatadores
Óxido nítrico, prostaciclina, prostaglandinas y leucotrienos
Vasoconstrictores
Endotelina, angiotensina II, tromboxano A <sub>2</sub>
<b>Mediadores solubles</b>
Hormonas (estrógenos)
Activación plaquetaria (tromboxano, factor de crecimiento derivado de plaquetas)
Activación leucocitaria y estrés oxidativo
<b>Otros</b>
Tabaquismo (estrés oxidativo, viscosidad, fibrinólisis alterada)

Tomada de Boin y Wigley<sup>41</sup>.

tornos en la vasodilatación dependiente de endotelio<sup>40</sup>. Las alteraciones en el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina se han implicado como mediadores de esta disfunción. Los excesos de expresión de endotelina 1 (ET-1) y angiotensina son clave en la vasoconstricción localizada y son más importantes en la ES. Se ha demostrado que la fosforilación incrementada de la tirosinasa media la contracción inducida por el frío, que explica la reactividad vascular aumentada de las arteriolas cutáneas en el FR<sup>44,45</sup>. Los trastornos neurales involucran me-

canismos periféricos y centrales. El sistema nervioso simpático tiene un papel clave en la termorregulación; algunas de sus fibras que inervan los vasos sanguíneos liberan diversas sustancias vasodilatadoras<sup>46</sup>. Se ha demostrado una reducción de las fibras inmunorreactivas al péptido relacionado con el gen de la calcitonina, sobre todo en pacientes con ES<sup>40</sup>; también han sido involucradas otras sustancias como la neurocinina A, el péptido intestinal vasoactivo y la sustancia P<sup>47</sup>. La vasoconstricción inducida por noradrenalina se lleva a cabo vía receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ; sin embargo, diversos estudios han demostrado la especial importancia de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  (subtipo C) en la regulación del tono vascular digital<sup>48</sup>. Un desequilibrio en la expresión de estos receptores en las arterias distales y proximales contribuye a la patogenia del FR, así como en el síndrome vibratorio mano-brazo<sup>49,50</sup>. El papel de los mecanismos neurales centrales es de menor importancia. En la patogenia del FR, sobre todo en la ES, se ha implicado a factores intravasculares como la activación plaquetaria, trastornos en la fibrinólisis<sup>51</sup>, activación de leucocitos, alteraciones en la deformación eritrocitaria y estrés oxidativo<sup>41,43</sup>.

### Otros factores

El papel de los estrógenos en la patogenia del FR está en controversia. La evidencia epidemiológica indica que el uso de estrógenos es un factor de riesgo FR; sin embargo, la evidencia biológica demuestra que los estrógenos son vasodilatadores, ya que incrementan la expresión de NO sintetasa<sup>47</sup>. También se ha reportado una incidencia elevada de aterosclerosis y dislipemia en pacientes con FR primario<sup>52</sup>.

### Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son prevenir el vasospasmo y mejorar el flujo sanguíneo digital (tabla 3).

### Terapia no farmacológica

Se debe evitar los factores de riesgo: el tabaquismo, la exposición al frío y algunas actividades laborales<sup>53</sup>. En la ES, el tabaquismo activo confiere un riesgo elevado de complicaciones por FR<sup>54</sup>. Para evitar la exposición al frío se recomienda el uso de guantes, calcetines, ropa exterior impermeable y ropa interior térmica, así como ejercicios de acondicionamiento. El ejercicio tiene un efecto favorable en la circulación, pues eleva la temperatura corporal y ayuda a prevenir o detener un episodio de vasoconstricción<sup>55,56</sup>. Las técnicas de relajación como la retroalimentación son recomendables a los pacientes

**TABLA 3. Tratamiento farmacológico del fenómeno de Raynaud**

Fármaco	Dosis
<b>Antagonistas del calcio</b>	
Nifedipino	10-30 mg/tid
Nifedipino de liberación sostenida	30-120 mg/qd
Amlodipino	5-20 mg/qd
Felodipino	2,5-10 mg/qd
Isradipino	2,5-10 mg/bid
Nicardipino	50 mg/qd
Verapamilo	40-120 mg/tid
Diltiazem	30-120 mg/tid
Diltiazem de liberación sostenida	120-300 mg/qd
<b>Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina</b>	
Captopril	25 mg/tid
Enalapril	2,5-20 mg/qd
Losartán	50 mg/qd
<b>Bloqueadores alfaadrenérgicos</b>	
Prazosina	1-5 mg/bid
<b>Vía del óxido nítrico</b>	
Nitroglicerina (emulsión)	1/4-1/2 de pulgada 2%/qd
L-arginina	8 g/IA/qd
Hidralazina	40-50 mg/qd
<b>Prostanoides</b>	
Iloprost IV	0,5-2,0 ng/kg/min/1-5 días
Alprostadil	0,1-0,4 µg/kg/min IV 6-24 hr 2-5 días
Epoprostenol	0,5-6,0 ng/kg/min IV 6-24 hr 2-5 días
Iloprost oral	50-100 µg/bid
Beraprost	60 µg/tid
Misoprostol	400 µg/qd
Cicaprost	2,5-5 µg/tid
<b>Inhibidores de endotelina</b>	
Bosentán	62,5-125 mg/bid
<b>Inhibidores de fosfodiesterasa</b>	
Sildenafil	50 mg/tid
Tadalafilo	10 mg/qd
Cilostazol	50-100 mg/bid
<b>Antitrombóticos</b>	
Aspirina	80-125 mg/qd
Heparina de bajo peso molecular	
<b>Inhibidores de serotonina</b>	
Ketanserina	20-40 mg/bid
Fluoxetina	20 mg/qd
<b>Otros fármacos</b>	
Pentoxifilina	400 mg/qd

bid: dos veces al día; IA: intraarterial; IV: intravenoso; qd: una vez al día; tid: tres veces al día.

para quienes el estrés emocional es un factor desencadenante de los episodios de vasospasmo<sup>47,56</sup>.

### Terapia farmacológica

La terapia farmacológica está indicada cuando las medidas preventivas y no farmacológicas no controlan

los síntomas. Se ha empleado diversos medicamentos para inducir vasodilatación, mejorar la circulación y reducir la frecuencia, la duración y la gravedad del FR.

### Antagonistas del calcio

Los fármacos bloqueadores de los canales del calcio son potentes vasodilatadores y la primera línea de tratamiento del FR. Los estudios clínicos controlados han demostrado que el nifedipino (30-60 mg/día) reduce los episodios de FR<sup>57</sup>. Un metaanálisis ha evaluado la terapia con diversos inhibidores de los canales del calcio en pacientes con FR secundario a ES, y encontró una disminución en el número de episodios y en su intensidad<sup>58</sup>. Otro metaanálisis en FR primario confirmó la eficacia de estos medicamentos al reducir la frecuencia y la intensidad de los episodios isquémicos<sup>59</sup>.

### Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II

A pesar de ser potentes vasodilatadores, estos fármacos han sido poco estudiados en el FR, con resultados variables<sup>60, 61</sup>. El losartán se mostró superior al nifedipino en FR primario, no así en pacientes con ES<sup>62</sup>.

### Bloqueadores alfaadrenérgicos

Prazosina, un antagonista adrenérgico  $\alpha_1$ , ha mostrado un beneficio modesto en la ES<sup>63</sup>. Más recientemente se demostró beneficio con OPC-28326, un antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_{2C}$ , en la recuperación del FR inducido por el frío en pacientes con ES; sin embargo, este fármaco no se ha comercializado<sup>64</sup>.

### Vía del óxido nítrico

El NO es un potente vasodilatador, ya sea por donación directa o vía su precursor L-arginina. El trinitrato de nitroglicerina, un donante de NO aplicado por vía transcutánea, ha sido efectivo para el tratamiento de ambas formas de FR, pero a expensas de los efectos secundarios por su absorción sistémica<sup>65</sup>. La L-arginina, sustrato endotelial para el NO por vía oral, no ha sido de utilidad para aumentar el flujo vascular digital<sup>66</sup>. Por otro lado, la L-arginina y el nitroprusiato de sodio por vía intraarterial fueron efectivos al reducir los episodios de la enfermedad<sup>67</sup>.

### Prostanoides

La prostaciclina intravenosa (epoprostenol) y el iloprost, un análogo estable de la prostaciclina, han sido utilizados en pacientes con cambios isquémicos por enfermedades reumáticas autoinmunitarias. Sus mecanismos de acción no están completamente dilucidados; sin embargo, sus efectos vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios son importantes. La dosis y la frecuencia de aplicación de estos fármacos no están completamente establecidas, pero se ha demostrado su eficacia y seguridad en eventos agudos y graves<sup>68</sup>.

### Antagonistas del receptor de endotelina 1

La ET-1 es un potente vasoconstrictor con efectos en la remodelación vascular, y su expresión incrementa la ES cutánea; sus efectos están mediados por los receptores ET-A y ET-B<sup>69</sup>. El bosentán, un antagonista no péptido de los receptores ET-A y ET-B, también es beneficioso en la prevención y curación de úlceras digitales por ES<sup>70</sup>.

### Inhibidores de la fosfodiesterasa

Las fosfodiesterasas contribuyen a la regulación de la degradación de los nucleótidos cíclicos intracelulares que median los efectos vasodilatadores de la prostaciclina y el NO<sup>71</sup>. Los inhibidores de la fosfodiesterasa, como sildenafil y tadalafil, han sido eficaces en pequeños grupos de pacientes con FR grave<sup>72,73</sup>. El cilostazol, un inhibidor de fosfodiesterasa 3 evaluado en un estudio controlado, mostró resultados modestos<sup>74</sup>.

### Antioxidantes

Por el supuesto papel del estrés oxidativo en la ES, se ha investigado el uso de antioxidantes como probucol, alopurinol y micronutrientes, con resultados parcialmente satisfactorios en pacientes con enfermedad inicial<sup>75,76</sup>.

### Fármacos antitrombóticos

Se ha recomendado el uso de aspirina, heparina de bajo peso molecular, cumarínicos y activador tisular del plasminógeno para el tratamiento del FR grave con úlceras digitales<sup>77,78</sup>.

### Inhibidores de serotonina

La ketanserina, un antagonista del receptor de serotonina, no fue de beneficio a pacientes con ES<sup>79</sup>. La fluoxe-



tina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, ha mostrado su beneficio a corto plazo en FR<sup>80</sup>.

## Otros fármacos

La pentoxifilina es un fármaco ampliamente utilizado en el FR; sin embargo, la evidencia clínica no es concluyente<sup>1</sup>.

## Otras terapias

Otras modalidades terapéuticas, tales como la toxina botulínica<sup>81</sup>, la estimulación espinal<sup>82</sup> y la terapia láser de escasa energía<sup>83</sup>, se han utilizado por sus efectos vasodilatadores, con resultados variables. La cirugía está indicada en pacientes con isquemia digital grave, en especial cuando se asocia a úlceras y el tratamiento farmacológico ha fracasado. La simpatectomía de la arteria digital palmar ofrece buenos resultados a largo plazo, con poca morbilidad<sup>84,85</sup>.

## Conclusiones

El FR primario es una condición clínica frecuente, cuyo pronóstico en general es bueno y su tratamiento, satisfactorio. Sin embargo, la forma secundaria a una enfermedad reumática, en especial la ES, conlleva un pronóstico desfavorable, por las frecuentes complicaciones. A pesar de que la patogenia del FR no está completamente caracterizada, nuevas estrategias terapéuticas han surgido, en especial en pacientes con ES.

## Bibliografía

- Wigley FM. Clinical practice: Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*. 2002;347:1001-8.
- Bowling JCR, Dowd PM. Raynaud's disease. *Lancet*. 2003;361:2078-80.
- Fraenkel L. Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4:123-8.
- Riera G, Vilardell M, Vacque J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol*. 1993;20:66-9.
- Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol*. 1993;20:70-6.
- 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.
- Olsen N, Nielsen SL. Prevalence of primary Raynaud's phenomenon in young females. *Scand J Clin Lab Invest*. 1978;37:761-4.
- Silman A, Holligan S, Brennan P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ*. 1990;301:590-2.
- Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1259-63.
- Brennan P, Silman A, Black C, Bernstein R, Coppock J, Maddison P, et al. Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*. 1993;32:357-61.
- O'Keefe ST, Tsapatsaris TP, Beethman WP Jr. Color chart assisted diagnosis of Raynaud's phenomenon in an unselected hospital employee population. *J Rheumatol*. 1992;19:1415-7.
- Leppert J, Aberg H, Ringqvist I, Sorensson S. Raynaud's phenomenon in a female population: prevalence and association with other conditions. *Angiology*. 1987;38:871-7.
- Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud's phenomenon in 2 ethnic groups in the general population of Estonia. *J Rheumatol*. 1998;25:697-702.
- Fraenkel L, Zhang YQ, Chaisson CE, Maricq HR, Evans SR, Brand F, et al. Different factors influence the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis Rheum*. 1999;42:306-10.
- Harada N, Ueda A, Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:649-55.
- Palmer KT, Griffin MJ, Syddall H, Pannett B, Cooper C, Coggon D. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. *Occup Environ Med*. 2000;57:448-52.
- Bovenzi M. Hand-arm vibration induced white finger among quarry drillers and stonecarvers. *Occup Environ Med*. 1994;51:603-11.
- Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 2003;357:2042-8.
- Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1189-91.
- Susul E, MacGregor AJ, Barret JH, Wilson H, Black C, Welsh K, et al. A two-stage genome wide screen for susceptibility loci in primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1641-6.
- Heslop J, Coggon D, Acheson ED. The prevalence of intermittent digital ischemia (Raynaud's phenomenon) in a general practice. *J Roy Coll Gen Pract*. 1983;33:85-9.
- Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson C, Evans SR, Wilson PW, Felson DT. The association of estrogen replacement therapy and Raynaud's phenomenon in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1998;129:208-11.
- Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud's phenomenon. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:321-8.
- Keil JE, Maricq HR, Weinrich MC, McGregor AR, Diat F. Demographic, social and clinical correlates of Raynaud phenomenon. *Int J Epidemiol*. 1991;20:221-4.
- Fraenkel L, Tofler GH, Zhang YQ. The associations between plasma levels of von Willebrand factor and fibrinogen with Raynaud's phenomenon in men and women. *Am J Med*. 2000;108:583-6.
- Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med*. 1998;158:595-600.
- Leroy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10:485-8.
- Sarkozi J, Bookman AAM, Lee P, Keystone EC, Fritzler MJ. Significance of anticytome antibody in idiopathic Raynaud's syndrome. *Am J Med*. 1987;83:893-8.
- Caramaschi P, Biasi D, Manzo T, Carletto A, Poli F, Bambara LM. Anticytome antibody-clinical associations: a study of 44 patients. *Rheumatol Int*. 1995;14:253-5.
- 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.
- Cutolo M, Grassi W, Matucci M. Raynaud phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3023-30.
- Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:437-52.
- Ter Borg EJ, Piersma-Wichers G, Smith AJ, Kallenberg CGM, Wouta AA. Serial nailfold capillary microscopy in primary Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;24:40-7.
- Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon [publicación electrónica]. *Clin Rheumatol*. 2006;25:153-8.
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27:155-60.
- Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:719-26.
- Murray AK, Eric AL, King TA. Laser Doppler imaging: a developing technique for application in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1210-8.
- Sarikaya A, Edge T, Firat MF, Duran El. Assessment of digital ischaemia and evaluation of response to therapy by <sup>99m</sup>Tc sestamibi limb scintigraphy after local cooling of the hands in patients with vasospastic Raynaud's syndrome. *Nucl Med Commun*. 2004;25:207-11.

39. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of circulation in fingers, a variety of Raynaud's disease. *Heart*. 1929;15:7-101.
40. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:587-96.
41. Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:752-60.
42. Worda M, Sgonc R, Dietrich H, Niederegger H, Sundick RS, Gershwin ME, et al. In vivo analysis of the apoptosis including effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2605-14.
43. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29:275-91.
44. Furspan PB, Chatter S, Freedman RR. Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1578-85.
45. Furspan PB, Chatterjee S, Mayes MD, Freedman RR. Cooling-induced contraction and protein tyrosine kinase activity of isolated arterioles in secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:488-94.
46. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:765-81.
47. Generini S, Seibold JR, Matucci-Cerinic M. Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:177-86.
48. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev*. 2001;53:319-56.
49. Flavahan NA, Flavahan S, Liu Q, Wu S, Tidmore W, Wiener CM, et al. Increased  $\alpha_2$ -adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1886-90.
50. Ekenvall L, Lindblad LE. Is vibration white finger a primary sympathetic nerve injury? *Br J Ind Med*. 1986;43:702-6.
51. Cerinic MM, Valentin G, Sorano GG, d'Angelo S, Cuomo G, Fenu L, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32:285-95.
52. Bashir Kahalet M. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:718-22.
53. Herrick AL. Treatment of Raynaud's phenomenon: new insights and developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5:168-74.
54. Harrison BJ, Silman AJ, Hider S, Herrick AL. Cigarette smoking: a risk factor for digital vascular complications in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3312-6.
55. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29:293-313.
56. Reilly A, Snyder B. Raynaud phenomenon. *AJN*. 2005;105:56-65.
57. Raynaud's treatment study investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud's phenomenon. Results from a randomized clinical with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2000;160:1101-8.
58. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope J. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1841-7.
59. Thompson A, Pope J. Calcium-channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:145-50.
60. Janini SD, Scott DJ, Coppock JS. Enalapril in Raynaud's phenomenon. *J Clin Pharm Ther*. 1988;13:145-50.
61. Challenor VF, Waller DG, Hayward RA. Subjective and objective assessment of enalapril in primary Raynaud's phenomenon. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31:477-80.
62. Dziadzio M, Denton CP, Smith R. Losartan therapy for Raynaud phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week randomized parallel-group controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2646-55.
63. Pope JE, Fenlon D, Furst D. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000956.
64. Wise R, Wigley F, White B, White B, Leatherman G, Zhong J, et al. Efficacy and tolerability of a selective  $\alpha_{2C}$ -adrenergic receptor blocker in recovery from cold induced vasospasm in scleroderma patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3994-4001.
65. Teh LS, Manning J, Moore T. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*. 1995;34:636-41.
66. Khan F, Belch JFF. Skin blood flow in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon: effects of oral L-arginine supplementation. *J Rheumatol*. 1999;26:2389-94.
67. Cotton SA, Eric AL, Jayson MIV, Freemant AJ. Endothelial expression of nitric oxide synthases and nitrotyrosine in systemic sclerosis skin. *J Pathol*. 1999;189:273-8.
68. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Papa ND, Magliano W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scan J Rheumatol*. 2004;33:253-6.
69. Kirchengast M, Munter K. Endothelin-1 and endothelin receptor antagonist in cardiovascular remodelling. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;221:312-25.
70. 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.
71. Mehats C, Andersen CB, Filipanti M. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in endocrine cell signaling. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:29-35.
72. Kumana CR, Cheung GT, Lau CS. Severe digital ischaemia treated with phosphodiesterase inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1522-4.
73. Baumhaekel M, Scheffler P, Boehm M. Use of tadalafil in a patient with a secondary Raynaud's phenomenon not responding to sildenafil. *Microvasc Res*. 2005;69:178-9.
74. Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E. Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;92:1310-5.
75. Denton CP, Bunce TD, Dorado MB. Probuocol improves symptoms and reduces lipoprotein oxidation susceptibility in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:309-15.
76. Herrick AL, Hollis S, Schofield D. A double-blind, placebo-controlled trial of antioxidant therapy in limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:349-56.
77. Denton CP, Howell K, Strtraton RJ, Black CM. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:499-502.
78. Lakshminarayanan S, Maestrillo SJ, Vazquez-Abad D, Waterman JR. Treatment of severe Raynaud's phenomenon with ischemic ulcerations with tissue plasminogen activator. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:260.
79. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software; 2002.
80. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1038-43.
81. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schneider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Eur J Clin Invest*. 2003;34:312-3.
82. Sibell DM, Colantonio AJ, Stacey BR. Successful use of spinal cord stimulation in the treatment of severe Raynaud's disease of the hands. *Anesthesiology*. 2005;102:225-7.
83. Hirschal M, Katzenschlager R, Francesconi C, Kundi M. Low level laser therapy in primary Raynaud's phenomenon: results of a placebo-controlled, double-blind intervention study. *J Rheumatol*. 2004;31:2408-12.
84. McCall TE, Petersen DP, Wong LB. The use of digital artery sympathectomy as a salvage procedure for severe ischemia of Raynaud's disease and phenomenon. *J Hand Surg*. 1999;24:173-7.
85. Tomaino MM, Goitz RJ, Medger 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.