

Síndrome de Raynaud: etiología y manejo

Beatriz E. Joven y Patricia E. Carreira

Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Introducción

En 1862 Maurice Raynaud describió a un grupo de pacientes que tenían ataques isquémicos transitorios, localizados en zonas acras, causados habitualmente por el frío o el estrés. Desde entonces se emplea el término “fenómeno de Raynaud” (FR) para definir estos episodios vasoespásticos, que se manifiestan con cianosis o palidez en los dedos de las manos y los pies, generalmente con posterior hiperemia por reperfusión. El fenómeno de Raynaud con frecuencia se acompaña de parestesias y disestesias y, dependiendo de la gravedad del cuadro, puede producir ulceraciones e incluso necrosis¹.

Epidemiología

El FR tiene una distribución universal y afecta aproximadamente al 3-5% de la población², aunque con variaciones geográficas probablemente debidas a las diferencias climáticas³. Afecta con más frecuencia a mujeres que a varones⁴, y puede aparecer hasta en el 20-30% de las mujeres jóvenes⁵. Aunque no bien estudiados, probablemente hay factores genéticos implicados en el FR. En este sentido, se ha observado asociación familiar de aparición de FR, y mayor concordancia entre gemelos homocigotos (38%) comparados con heterocigotos (18%)⁸.

Los factores de riesgo para desarrollar FR no están bien definidos. Por ejemplo, en la cohorte de Framingham, en las mujeres la aparición de FR se relaciona con la ingesta de alcohol y el estado civil, y en varones, con la edad avanzada y el consumo de tabaco⁶. Sin embargo, otros estudios no han demostrado ninguna relación entre la aparición de FR y el consumo de tabaco o alcohol⁷.

Correspondencia: Dra. B.E. Joven.
Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: beatrizjoven@hotmail.com

Manuscrito recibido el 27-9-2005 y aceptado el 13-12-2007.

Clasificación

El FR se clasifica en primario (enfermedad de Raynaud) cuando se presenta aislado y no se asocia a una enfermedad de base, o secundario (síndrome de Raynaud) cuando es una manifestación más de otra enfermedad. Con frecuencia se asocia a enfermedades reumáticas, y aparece en más del 90% de los pacientes con esclerosis sistémica (SSc). Además, puede aparecer en pacientes con lupus eritematoso sistémico (10-45%), síndrome de Sjögren (30%), dermatomiositis o polimiositis (20%) y artritis reumatoide (20%)⁹. Sin embargo, la mayor parte de los casos de FR que acuden a consulta por este motivo son primarios. El riesgo de aparición de enfermedad autoinmunitaria asociada al FR está entre el 6 y el 12%, y el diagnóstico se realiza generalmente en los 2 años siguientes de su inicio^{10,11}. Hay una serie de características que nos pueden orientar tanto para el diagnóstico como para la actitud a seguir cuando vemos un paciente con FR: la edad de aparición, la gravedad de los síntomas, la presencia de autoanticuerpos y el patrón de la capilaroscopia (tabla 1).

Fisiopatología

Aunque Maurice Raynaud consideró el FR como resultado de una hiperactividad del sistema nervioso simpático (SNS), desde la observación de Lewis¹² de la per-

TABLA 1. Características diferenciales entre el fenómeno de Raynaud (FR) primario y secundario

	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

sistencia de FR tras interrupción del SNS, se cree que los factores más influyentes son los locales, dependiendo o no del endotelio vascular.

Factores independientes del endotelio

El frío o el estrés causan una activación del SNS, que actúa sobre los receptores α 2-adrenérgicos del músculo liso de los vasos periféricos, produciendo su vasoconstricción. La actividad de estos receptores α 2-adrenérgicos está aumentada en los pacientes con FR, sin necesidad de que haya ninguna disfunción endotelial¹³. Se piensa que éste es el mecanismo principal en el FR primario¹⁴.

Factores dependientes del endotelio

El endotelio participa en la regulación del tono vascular a través de mediadores de vasodilatación (prostaciclina, óxido nítrico) o de vasoconstricción (endotelina 1). Además, el endotelio libera neurotransmisores como la acetilcolina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o la sustancia P, con acción vasodilatadora¹⁵. Una disfunción del endotelio causada por episodios de isquemia-reperusión o por daño inmunitario directo o indirecto^{16,17} podría dar como resultado una sobreproducción de endotelina 1 y una disminución de agentes vasodilatadores¹⁸⁻²⁰. Este mecanismo probablemente no sea el defecto inicial del FR asociado a la SSc, pero el daño endotelial favorece una serie de procesos que determinan la lesión vascular estructural de la SSc. En efecto, el daño endotelial es capaz de activar a las células lisas vasculares, que migran a la íntima y se diferencian en miofibroblastos. Los miofibroblastos secretan una cantidad aumentada de colágeno y matriz extracelular^{19,20}, lo que produce proliferación intimal y posterior fibrosis característica de las arterias digitales de los pacientes con SSc²¹. Además, el daño endotelial favorece la producción de mediadores proangiogénicos (VEGF)^{22,23}, a lo que se une una disminución de agentes inhibidores de la angiogénesis (TSP-1)²⁴, lo que finalmente contribuiría a la distorsionada arquitectura capilar de la SSc. Por otro lado, el daño endotelial incrementa la adhesión plaquetaria, que origina la producción de factores vasoconstrictores, como la serotonina y el tromboxano A₂, y activa la cascada de coagulación, a la par que produce una disminución en la fibrinólisis, lo que favorece la formación de microtrombos, también observados en los vasos esclerodérmicos¹⁴.

Clínica

El fenómeno de Raynaud se produce generalmente en 2 fases. La primera es una fase isquémica, producida por

disminución u oclusión del flujo capilar, que se manifiesta como cianosis o palidez, respectivamente. Esta disminución del flujo es secundaria a una vasoconstricción excesiva de las arteriolas digitales aferentes. En muchas ocasiones la disminución del flujo es más leve al inicio del episodio, que ocasiona cianosis, y después se hace más intensa y llega a la obstrucción vascular completa, lo que produce palidez posterior. Las zonas isquémicas habitualmente están bien delimitadas, y suelen aparecer inicialmente sólo en uno o varios dedos. La isquemia puede extenderse de forma simétrica a todos los dedos y a veces a otras zonas acras. La clínica suele ser más leve en los casos de FR primario, en los que no hay alteración estructural de los vasos, y es generalmente más importante en el FR asociado a SSc, en el que además de la vasoconstricción funcional, las arteriolas tienen lesiones obstructivas, como proliferación intimal o hipertrofia de la media. Los episodios de isquemia pueden ser indoloros, pero en los casos más graves pueden acompañarse de dolor intenso agudo, sobre todo cuando se produce oclusión total del flujo sanguíneo. Es en estas situaciones en que con más frecuencia se producen ulceraciones o necrosis¹⁵.

La segunda fase del FR es la reperusión, que se manifiesta cuando desaparece la vasoconstricción arteriolar. Clínicamente cursa con enrojecimiento, secundario a hiperemia reactiva. Se puede acompañar de parestesias y disestesias en los dedos. En general son leves, aunque pueden ser más intensas y producir cierta incapacidad funcional.

Es importante, para una correcta valoración del problema, diferenciar estos episodios de la habitual autopercepción de piel fría que tienen los pacientes con FR, y distinguir las ulceraciones de otras lesiones digitales frecuentes en la SSc, pero no siempre relacionadas con el FR, como fisuras, atrofia cutánea, lesiones traumáticas y, en ocasiones, sobreinfección, que requerirán otro abordaje terapéutico¹.

Diagnóstico

Para el diagnóstico del FR es suficiente una adecuada anamnesis con respuesta positiva a tres preguntas¹:

- ¿Sus dedos son especialmente sensibles al frío?
- ¿Cambian de color cuando se exponen al frío?
- ¿Se vuelven blancos o azules?

No son necesarias, por tanto, pruebas de provocación ni técnicas complicadas para su diagnóstico. Sin embargo, continuamente se intenta desarrollar nuevas técnicas diagnósticas y de evaluación que permitan una mayor objetividad en la valoración del FR, como termografía, pletismografía, presión arterial digital, medición de flujo por láser Doppler, etc. En general, son de escasa uti-

lidad en la práctica diaria, por complejidad técnica, variable fiabilidad y pobre reproducibilidad.

Por ello, la valoración del FR sigue basándose en datos clínicos en cuanto al número y duración de los ataques, su intensidad, que puede medirse con una escala analógica, y la cuantificación de las úlceras o zonas de necrosis digital. También puede evaluarse, especialmente en ensayos clínicos, el grado de discapacidad mediante el HAQ, y la valoración funcional global analizada con instrumentos habituales (AIMS2, SF-36)²⁵.

Una vez diagnosticado el FR, es imprescindible realizar una historia clínica y una exploración física dirigidas a descartar manifestaciones clínicas de enfermedades sistémicas. Para completar el estudio, en todos los casos debe realizarse capilaroscopia y estudio de anticuerpos. Si ambas pruebas, junto con la historia clínica y la exploración física, son negativas, lo más probable es que se trate de un FR primario. Si por el contrario, la capilaroscopia es patológica y/o los anticuerpos son positivos, es muy probable que el paciente presente una enfermedad sistémica, por lo que se debe hacer un estudio y un seguimiento adecuados, aun en ausencia de otra clínica.

Tratamiento

No hay un protocolo de manejo establecido y universalmente aceptado para el tratamiento del fenómeno de Raynaud. Aunque se han realizado numerosos estudios al respecto, la mayoría de ellos no presentan un adecuado nivel de evidencia sobre la eficacia de los tratamientos ensayados. Esto es debido a que la mayoría de los ensayos están realizados en un número reducido de casos, y en ellos se incluye a pacientes con FR tanto primario como secundario, que tienen evolución y pronóstico en general muy diferentes. Además, muchos de los ensayos no consideran el efecto placebo al analizar los resultados, que puede llegar al 20-40%^{34,55,60}.

Medidas generales

En muchos pacientes con síntomas leves o moderados, las medidas generales pueden ser suficientes y no es necesario el tratamiento farmacológico. Lo principal no sólo es evitar el frío en las zonas afectadas, sino mantener una adecuada temperatura corporal con ropa de abrigo, uso de guantes, calcetines, botas, etc. En pacientes en los que el FR tiene un desencadenante emocional, las técnicas de relajación pueden ayudar al manejo de situaciones de estrés. Sin embargo, un estudio multicéntrico, en el que se comparaba con doble enmascaramiento el nifedipino con técnicas de *biofeedback*, no demostró beneficio de estas últimas, y sí del nifedipino, que resultó un tratamiento seguro y eficaz²⁶. Por otro lado, es esencial evitar el uso de fármacos o sustan-

cias que puedan producir vasoconstricción, como los bloqueadores beta, el interferón, los agonistas serotoninérgicos (sumatriptan), los alcaloides, la cocaína, la cafeína o la nicotina. Aunque no se ha demostrado una clara asociación del FR con el tabaco, sí se ha observado una mayor incidencia de complicaciones en los pacientes fumadores^{27,28}. El uso de estrógenos es controvertido porque la terapia hormonal sustitutiva se ha asociado con el FR²⁹. Sin embargo, también se ha observado que los estrógenos son capaces de mediar la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes con SSc³⁰, lo que podría producir un efecto beneficioso.

Vasodilatadores

Antagonistas del calcio. En el momento actual son el tratamiento de primera elección. Actúan como vasodilatadores, inhibiendo la entrada de calcio en las células musculares lisas vasculares y cardíacas³¹. Según el punto de unión al canal de calcio, se diferencian 4 tipos de antagonistas del calcio, pero son las dihidropiridinas, que tienen una selectividad mayor por las células lisas vasculares y un menor efecto inotrópico y cronotrópico, las más adecuadas para el tratamiento de los pacientes con FR. Éstas, sin embargo, condicionan frecuentes efectos secundarios, como edema (24%), cefalea (17%), rubor (8%) y mareo (7%), que son la consecuencia de la excesiva vasodilatación, y taquicardia refleja (3%), secundaria a la falta de efecto inotrópico y cronotrópico²⁶. La eficacia de los antagonistas del calcio ha sido demostrada en diferentes estudios. Un metaanálisis que revisaba 8 ensayos con antagonistas del calcio para el tratamiento del FR, con un total de 109 pacientes con SSc, demostró una reducción significativa del número de ataques (media de reducción de 8,3) y de su intensidad (35%) después de 2 semanas de tratamiento³². En un estudio comparativo entre iloprost y nifedipino, este último también demostró ser eficaz para reducir el número de úlceras digitales³³. Otro metaanálisis reciente de 17 ensayos a doble ciego entre antagonistas del calcio y placebo, que incluía un total de 348 pacientes con FR (125 con SSc), mostró resultados similares, aunque los pacientes con SSc tenían peor respuesta³⁴. El nifedipino es el antagonista del calcio mejor estudiado, utilizado generalmente a dosis de 10-30 mg 3 veces al día, pero los estudios realizados con otras dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, isradipino)³⁵⁻³⁸ parecen apoyar también la utilidad de estas últimas. Destaca entre éstos el amlodipino, una dihidropiridina de larga acción que, tomada entre 5 y 20 mg una vez al día, presenta un perfil de tolerancia muy atractivo para su uso clínico^{20,39}. Más controvertido es el uso de nicardipino, u otros antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como el diltiazem y el verapamil, con resultados irregulares en los estudios publicados⁴⁰⁻⁴².

Prostaglandinas. Son ampliamente utilizadas como tratamiento de segunda línea del FR, principalmente en casos graves que no respondan al tratamiento vasodilatador habitual con antagonistas del calcio. Su mecanismo de acción no está completamente claro: son potentes vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios y además tienen un efecto inmunomodulador y citoprotector menos conocido que se prolonga más allá del momento de su administración^{43,44}. Desde principios de los años ochenta, se han estudiado diferentes prostaglandinas como terapia para el FR. En un estudio abierto, realizado en pacientes seleccionados, la prostaglandina E1 (alprostadil) disminuía el número y la intensidad de los ataques de FR y mejoraba la cicatrización de las úlceras digitales. Aunque estos datos no se confirmaron en un ensayo multicéntrico, controlado con placebo, realizado en 55 pacientes con FR⁴⁵, estudios posteriores, abiertos, realizados en un número pequeño de pacientes con FR, parecen demostrar que el alprostadil tiene una eficacia similar a la de otras prostaciclina, con menor coste^{46,47}. La prostaciclina I2 (epoprostenol) también ha demostrado su eficacia para reducir la frecuencia y la intensidad de los ataques de FR en diferentes estudios⁴⁸⁻⁵⁰. Pero la prostaciclina más empleada es el iloprost, un análogo estable de la prostaciclina PGI2, cuyo uso es el más avalado por la literatura⁵¹⁻⁵⁵. Destaca un estudio multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyó a 131 pacientes con FR asociado a SSc, que demostró una disminución significativa en la frecuencia y la intensidad de los ataques, y un aumento significativo en la cicatrización de las úlceras isquémicas⁵⁵. Un metaanálisis realizado sobre 7 ensayos, 5 con iloprost intravenoso (iv) y 2 con prostaciclina de administración oral, en el que se incluye un total de 337 pacientes (220 con iloprost iv), demuestra la eficacia de iloprost iv tanto para disminuir la frecuencia y la intensidad del FR como para mejorar las úlceras. Por el contrario, ninguna de las prostaciclina de administración oral, iloprost y cicaprost, muestra beneficio estadísticamente significativo⁵⁶⁻⁵⁸. Estudios posteriores con iloprost oral, realizados en mayor número de pacientes, tampoco han demostrado su eficacia^{59,60} y otros prostanoides orales, como el misoprostol o el beraprost, no han demostrado un claro efecto vasodilatador^{61,62}. Los efectos secundarios de las prostaciclina son muy frecuentes, pero en general son leves y bastante bien tolerados por los pacientes. Además, en el caso de las prostaciclina intravenosas, se restringen al período de infusión y desaparecen poco después. Los más frecuentes son cefalea, rubor facial, dolor mandibular, náuseas, vómitos, diarrea e hipotensión. Todos ellos son dependientes de la vasodilatación, y acompañan de forma dosis-dependiente a la infusión de prostanoides. Para minimizar estos efectos adversos, debe hacerse una escalada muy lentamente progresiva del ritmo de infusión, personalizada en cada caso, hasta

alcanzar una dosis óptima con la que el efecto vasodilatador sea suficiente, sin producir excesiva incomodidad para el paciente. La pauta más aceptada actualmente es la administración de iloprost iv de forma intermitente durante 3-5 días cada 4-6 semanas en los meses de invierno, ya que en ensayos clínicos este fármaco ha demostrado una cierta ventaja frente a nifedipino en cuanto a la disminución del número y la intensidad de los ataques^{33,63}.

Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. Son potentes vasodilatadores y tienen efectos en el endotelio vascular. Desde su aparición en los años sesenta, han cambiado el curso de la crisis renal esclerodérmica y actualmente se especula que podrían prevenir el daño vascular de la SSc. Sin embargo, la experiencia con estos fármacos en el tratamiento del FR es escasa, y sólo un estudio ha mostrado tendencia a la mejoría y otro ha objetivado un aumento del flujo digital⁶⁵. Un ensayo a doble ciego, de 12 semanas de duración, que comparaba de forma paralela losartán (50 mg/día) con nifedipino (40 mg/día), mostró una reducción significativa en la frecuencia y la intensidad de los ataques en pacientes con FR primario tratados con losartán, menos importante en aquellos con SSc⁶⁵. En el momento actual, no se utilizan habitualmente como tratamiento de primera elección en el FR asociado a la SSc.

Inhibidores alfaadrenérgicos. El efecto de prazosina, un bloqueador α 1-adrenérgico, en el FR ha sido analizado en 2 ensayos^{66,67}, en los que se aprecia una modesta mejoría, pero con una alta incidencia de efectos adversos, por lo que no se recomienda su uso habitual⁶⁸. Recientemente un análisis a doble ciego, controlado con placebo, realizado en 13 pacientes con FR asociado a SSc, ha indicado un posible beneficio de un bloqueador α 2-adrenérgico selectivo, que produce una reperusión más rápida tras exposición al frío en los pacientes tratados, lo que podría contribuir a una menor aparición de lesiones isquémicas⁶⁹.

Nitratos. El óxido nítrico (NO) es un potente vasodilatador, implicado en la patogenia del FR, lo que indica que el tratamiento con donantes de NO podría ser efectivo para estos pacientes. Por este motivo, durante años se ha utilizado la nitroglicerina tópica en el tratamiento del FR asociado a SSc, aunque con escaso reflejo en la literatura^{70,71}.

Suplementos de L-arginina. La L-arginina, el sustrato endotelial del NO, no ha demostrado eficacia en el FR administrada de forma oral. Sin embargo, los resultados obtenidos en pacientes aislados han indicado que la administración de L-arginina y nitroprusiato intraarterial podría ser útil en el manejo agudo de las lesiones isquémicas secundarias al FR^{73,74}.

Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa. Las 5 fosfodiesterasas producen vasoconstricción ya que inhiben el c-AMP y el c-GMP, mediadores de la vasodilatación producida por la prostaciclina y el NO, respectivamente. Sus inhibidores son, por lo tanto, potentes vasodilatadores tanto del lecho vascular pulmonar como del sistémico. Aunque su utilización más conocida es en el tratamiento de la disfunción eréctil, en un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, realizado en 22 pacientes con hipertensión pulmonar, el sildenafil ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de esta enfermedad⁷⁴. Un estudio posterior, realizado en 278 pacientes, de los que 84 tenían una enfermedad reumática asociada, ha demostrado también eficacia en la hipertensión pulmonar de este tipo de pacientes⁷⁵. Aunque no específicamente diseñados para evaluar el efecto en el fenómeno de Raynaud, tanto el sildenafil^{76,77} como el taladafil⁷⁸ parecen mejorarlo y se han empleado con éxito en estudios abiertos con escasos pacientes⁷⁶⁻⁷⁸. Estos datos se confirman en el único estudio a doble ciego, controlado con placebo, cruzado, diseñado para evaluar la eficacia de sildenafil en el fenómeno de Raynaud y las úlceras isquémicas⁷³.

Inhibidores de la endotelina. La endotelina (ET) es otro potente vasoconstrictor muy implicado en la patogenia de la SSC⁸⁰. Bosentán, un antagonista de los receptores ETA y ETB, empleado en los pacientes con hipertensión pulmonar, también podría ser útil en el tratamiento del FR y para prevenir la aparición de nuevas lesiones⁸¹, como se ha demostrado en un ensayo multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo, realizado en 122 pacientes con FR asociado a SSC⁸². Otros inhibidores selectivos del receptor ETA de la endotelina, como el sitaxsentan o el ambrisentan, actualmente en fase de estudio para valorar su eficacia en la hipertensión pulmonar, podrían ser potencialmente eficaces en el tratamiento del fenómeno de Raynaud, aunque por el momento no hay estudios al respecto.

Inhibidores de la serotonina. La serotonina es un potente vasoconstrictor, lo que indica que un inhibidor serotoninérgico podría ser útil en el tratamiento del FR. Un estudio aleatorizado, abierto, realizado en 53 pacientes con FR primario y secundario, tratados con fluoxetina frente a nifedipino, encontró un beneficio estadísticamente significativo en los pacientes tratados con fluoxetina, tanto en la reducción del número de ataques como en su intensidad⁸³. Sin embargo, un metaanálisis sobre el uso de la ketanserina, otro antagonista del receptor de la serotonina, no encontró beneficio clínico de este fármaco en el FR⁸⁴.

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Se trata de un péptido vasodilatador, cuyas concentraciones se han encontrado disminuidas en pacientes con

FR. Su uso no está extendido, ya que su eficacia es dudosa y son muy escasos los estudios realizados con este fármaco⁸⁵.

Terapia antiagregante/anticoagulante

Con base en las alteraciones observadas en la fibrinólisis y en la activación plaquetaria se han ensayado diferentes tratamientos antiagregantes (AAS y dipiridamol), con resultados contradictorios^{86,87}, y anticoagulantes (como la heparina de bajo peso molecular), con cierta mejoría⁸⁸. Aunque por el momento no hay recomendaciones formales para su uso, está bastante extendida la utilización de antiagregación con dosis bajas de AAS. Son necesarios más estudios para recomendar la anticoagulación a largo plazo de estos pacientes.

Otros tratamientos como la pentoxifilina, empleada en el tratamiento de las varices, han mostrado algún beneficio en pacientes seleccionados⁸⁹. El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa III, producía vasodilatación en arteria braquial, pero sin ninguna influencia en los síntomas del FR⁹⁰.

Terapia antioxidante

Cada vez más estudios apoyan el concepto de que el estrés oxidativo está implicado en la patogenia del FR^{91,92}, por lo que se han probado diferentes tratamientos antioxidantes, con resultados dispares. En un análisis en que se comparaba el antioxidante probucol con nifedipino, ambos tratamientos disminuían la frecuencia y la intensidad de los ataques⁹³. Sin embargo, un estudio posterior a doble ciego, que combinaba una serie de micronutrientes antioxidantes (selenio, carotenos, vitaminas C y E y metionina), no encontró beneficio alguno⁹⁴, y otro realizado con ácido ascórbico tampoco encontró efecto alguno en el endotelio vascular⁹⁵. Se especula que estos tratamientos podrían ser más útiles en estadios iniciales de la enfermedad. De nuevo, aunque la evidencia no sostenga su uso, los posibles beneficios y escasos efectos secundarios hacen que muchos clínicos recomienden empíricamente utilizar alguna terapia antioxidante²⁰.

Cirugía

La simpatectomía podría estar indicada en pacientes con FR grave, resistente a otros tratamientos. Es una técnica quirúrgica no exenta de riesgo, a pesar de que puede realizarse mediante toracoscopia⁹⁶. El principal inconveniente es que no siempre es efectiva a largo plazo⁹⁷. En los últimos años, hay un creciente interés en la simpatectomía digital⁹⁸, menos agresiva y con buenos

resultados comunicados en grupos seleccionados de pacientes⁹⁹.

Tratamiento de la isquemia digital aguda

Debe ser considerada una urgencia médica, por lo que suele ser necesario el ingreso hospitalario. Como medidas generales se debe recomendar reposo, procurar una adecuada temperatura ambiental y control del dolor, si es preciso con infiltraciones locales de anestésicos. Asimismo es imprescindible evitar infecciones, mediante curas oclusivas antisépticas acompañadas o no de antibioterapia general y con desbridamiento quirúrgico cuando es necesario. Como terapia vasodilatadora generalmente se opta por prostaciclina intravenosa (iloprost 0,5-2 ng/kg/min durante 1-3 días). Aunque como ya se ha comentado previamente, este punto no está claro, algunos pacientes podrían beneficiarse de anticoagulación con heparina sódica o con heparinas de bajo peso molecular durante 24-72 h. Finalmente si estas medidas no resultaran eficaces, puede plantearse tratamiento quirúrgico con simpatectomía proximal o digital según los casos⁵⁵.

En resumen, el manejo del FR implica inicialmente una adecuada valoración para descartar una posible enfermedad del tejido conectivo subyacente, y cuyo tratamiento podría mejorar los síntomas. En todos los casos deben aplicarse medidas generales, como la protección del frío. Debe valorarse añadir tratamiento vasodilatador en los casos que no mejoren con estas recomendaciones. Los vasodilatadores más ampliamente utilizados son los antagonistas del calcio, especialmente el nifedipino en formulación de liberación retardada a dosis de 30-60 mg/día o el amlodipino a dosis de 5-10 mg/día. Estas dosis pueden aumentarse, de acuerdo con las necesidades y tolerancia de cada paciente. En los casos graves que no respondan a dosis plenas de antagonistas del calcio se recomienda tratamiento intermitente cada 4-8 semanas con prostaciclina iv (iloprost 0,5-2 ng/kg/min durante 3-5 días). Aunque no haya suficiente evidencia, se suele recomendar tratamiento antiagregante con AAS a dosis bajas.

Bibliografía

- Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*. 2002;347:1001-8.
- Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. 1993;5:773-84.
- 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.
- Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, LeRoy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population. A preliminary study by questionnaire. *J Chronic Dis*. 1986;39:423-7.
- Olsen N, Neilsen SL. Prevalence of primary Raynaud's phenomenon in young females. *Scand J Clin Lab Invest*. 1978;37:761-4.
- Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Maricq HR, Evans SR, Brand F, et al. Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis Rheum*. 1999;42:306-10.
- 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.
- Tan FK, Arnett FC. Genetics factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:511-9.
- Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 1985;28:87-92.
- 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.
- 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.
- 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.
- Flavahan NA, Flavahan S, Liu Q, Wu S, Tidmore W, Wiener CM, et al. Increased alpha2-adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1886-90.
- Block J, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 2001;357:2042-8.
- Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:765-81.
- Kahaleh MB, Fan PS. Mechanism of serum-mediated endothelial injury in scleroderma: identification of a granular enzyme in scleroderma skin and sera. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;83:32-40.
- Sgoc R, Gruschwitz MS, Boeck G, Sepp N, Gruber J, Wick G. Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2550-62.
- Bunker CB, Teranghi G, Springall DR, Polak JM, Dowd PM. Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 1990;336:1530-3.
- 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.
- Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29:293-313.
- Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud's phenomenon. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:393-408.
- Mackiewicz Z, Sukura A, Povilenaitė D, Ceponis A, Virtanen I, Hukkanen M, et al. Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:641-6.
- Kontinen YT, Mackiewicz Z, Ruuttila P, Ceponis A, Sukura A, Povilenaitė D, et al. Vascular damage and lack of angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Rheumatol*. 2003;22:196-202.
- Macko RF, Gelber AC, Young BA, Lowitt MH, White B, Wigley FM, et al. Increased circulating concentrations of the counter adhesive proteins sparc and thrombospondin-1 in systemic sclerosis (scleroderma). Relationship to platelet and endothelial cell activation. *J Rheumatol*. 2002;29:2565-70.
- Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P, et al. Scleroderma Clinical Trials Consortium. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2410-20.
- Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud's phenomenon. Results from randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2000;160:1101-8.
- Fraenkel L. Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4:123-8.
- Harrison BJ, Silman AJ, Hider S, Herrick AL. Cigarette smoking: a risk factor for digital vascular complications in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2002;44:3312-6.
- Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Evans SR, Wilson PW, Felson DT. The association of estrogen replacement therapy and the Raynaud phenomenon in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1998;129:208-11.
- Lekakis J, Papamichel C, Mavrikakis M, Voutsas A, Stamatelopoulos S. Effect of long-term estrogen therapy on brachial arterial endothelium-dependent vasodilation in women with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Am J Cardiol*. 1998;82:1555-7.
- Opie LH. Pharmacological differences between calcium antagonists. *Eur Heart J*. 1997;18 Suppl A:A71-9.
- 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.
- Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomized study. *BMJ*. 1989;298:561-4.

34. Thompson AE, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:145-50.
35. La Civita L, Pitaro N, Rossi M, Gambini I, Giuggioli D, Cini G, et al. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*. 1993;32:524-5.
36. Kallenberg CG, Wouda AA, Meems L, Wesseling H. Once daily felodipine in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40:313-5.
37. Schmidt JF, Valentin N, Nielsen SL. The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37:191-2.
38. Leppert J, Jonasson T, Nilsson H, Ringqvist I. The effect of isradipine, a new calcium-channel antagonist, in patients with primary Raynaud's phenomenon: a single-blind dose response study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1989;3:397-401.
39. Sturgill MG, Seibold JR. Rational use of calcium-channel antagonists in Raynaud's phenomenon. *Curr Op Rheumatol*. 1998;10:584-8.
40. Wollersheim H, Thien T. Double-blind placebo controlled crossover study of oral nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18:813-8.
41. Da Costa J, Gomes JA, Espirito Santo J, Queirós M. Inefficacy of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon with associated connective tissue disease: a double blind placebo controlled study. *J Rheumatol*. 1987;14:858-9.
42. Kinney EL, Nicholas GG, Gallo J, Pontoriero C, Zelis R. The treatment of severe Raynaud's phenomenon with verapamil. *J Clin Pharmacol*. 1982;22:74-6.
43. Mittag M, Beckheirich P, Haustein UF. Systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon: effects of iloprost infusion therapy on serum cytokine, growth factor and soluble adhesion molecule levels. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:294-7.
44. Kahaleh MB, Matucci Cerinic M, Fan P-S. Modulation of endothelial gene expression by prostanoids in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2000;43 Suppl:S258.
45. Mohrland JS, Porter JM, Smith EA, Belch J, Simms MH. A multiclinic, placebo-controlled, double-blind study of prostaglandin E1 in Raynaud's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1985;44:754-60.
46. Lamprecht P, Schnabel A, Gross WL. Efficacy of alprostadil and iloprost in digital necrosis due to secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*. 1998;37:703-4.
47. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Del Papa N, Maglione W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scan J Rheumatol*. 2004;33:253-6.
48. Belch JJ, Newman P, Drury JK, Capell H, Leiberman P, James WB, et al. Successful treatment of Raynaud's syndrome with prostacyclin. *Thromb Haemostasis*. 1981;45:255-6.
49. Dowd PM, Martin MFR, Cooke ED, Bow-Cock SA, Jones R, Ieppe PA, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon by intravenous infusion of prostacyclin (PGI2). *Br J Dermatol*. 1982;106:81-9.
50. Belch JJ, Drury JK, Capell H, Forbes CD, Newman P, McKenzie F, et al. Intermittent epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome. A double-blind controlled trial. *Lancet*. 1983;1:313-5.
51. McHugh NJ, Csuka M, Watson H, Belcher G, Amadi A, Ring EF, et al. Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:43-7.
52. Yardumian DA, Isenberg DA, Rustin M, Belcher G, Snaith ML, Dowd PM, et al. Successful treatment of Raynaud's syndrome with Iloprost, a chemically stable prostacyclin analogue. *Br J Rheumatol*. 1988;27:220-6.
53. Kyle MV, Belcher G, Hazleman BL. Placebo controlled study showing therapeutic benefit of iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol*. 1992;19:1403-6.
54. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1992;19:1407-14.
55. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Int Med*. 1994;120:199-206.
56. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Iloprost and cicaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Sys Rev*. 2005;1:CD000953-ES.
57. Belch JJ, Capell HA, Cooke ED, Kirby JD, Lau CS, Madhok R, et al. Oral iloprost as a treatment for Raynaud's syndrome: a double-blind, multicentre, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:197-200.
58. Lau CS, Belch JJ, Madhok R, Cappell H, Herrick A, Jayson M, et al. A randomized, double-blind study of cicaprost, an oral prostacyclin analogue, in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11:35-40.
59. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicentre, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*. 1998;41:670-7.
60. Black CM, Halkier Sorensen L, Belch JFF, Ullman S, Madhik R, Smith AJ, et al. Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison study. *Br J Rheumatol*. 1998;37:952-60.
61. Wise RA, Wigley F. Acute effects of misoprostol on digital circulation in patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol*. 1994;21:80-3.
62. Vayssairat M. Controlled multicenter double blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. French Microcirculation Society Multicentre Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol*. 1996;23:1917-20.
63. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomized study. *BMJ*. 1989;298:561-4.
64. 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.
65. Maddison P. Prevention of vascular damage in scleroderma with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:965-71.
66. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2646-55.
67. Russell IJ, Lessard JA. Prazosin treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind single crossover study. *J Rheumatol*. 1985;12:94-8.
68. Surwit RS, Gilgor RS, Allen LM, Duvic M. A double-blind study of prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Arch Dermatol*. 1984;120:329-31.
69. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Sys Rev*. 2005;(1):CD000956.
70. Wise RA, Wigley FM, White B, Leatherman G, Zhong J, Krassa 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.
71. Anderson ME, Moore TL, Hollis S, Jayson MI, King TA, Herrick AL. Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:324-8.
72. Kan C, Akimoto S, Abe M, Okada K, Ishikawa O. Preliminary thermographic evaluation of new nitroglycerine tape on the peripheral circulatory disturbance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:177-9.
73. Freedman RR, Giris R, Mayes MD. Acute effect of nitric oxide on Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Lancet*. 1999;354:739.
74. Rembold CM, Ayers CR. Oral L-arginine can reverse digital necrosis in Raynaud's phenomenon. *Mol Cell Biochem*. 2003;244:139-41.
75. Sastry BKS, Narasimhan C, Krishna Reddy N, Soma Raju B. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1149-53.
76. Simonneau G, Burgess G, Parpia T, Badesch D. Sildenafil improves exercise ability and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 111:109.
77. Rosenkranz S, Diet F, Karasch T, Weinbrauc J, Wasserman K, Erdman E. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in patient with scleroderma-associated lung fibrosis and Raynaud phenomenon. *Ann Int Med*. 2003;139:871-2.
78. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1387.
79. Baumhaeckel M, Scheffler P, Boehm M. Use of tadalafil in a patient with secondary Raynaud's phenomenon not responding to sildenafil. *Microvasc Res*. 2005;69:178-9.
80. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1190-9.
81. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Nardi N, Claver G, Risco G, Parraga FD, et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1454-6.
82. Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. RAPIDS-1 Study Group. Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3985-93.
83. 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 (Oxford)*. 2001;40:1038-43.

84. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Sys Rev.* 2005;(1):CD000954.
85. Bunker CB, Reavley C, O'Shaughnessy D, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 1993;342:80-2.
86. Beckett VL, Conn DL, Fuster V, Osmundson PJ, Strong CG, Chao EY, et al. Trial of platelet-inhibiting drug in scleroderma. Double-blind study with dipyridamole and aspirin. *Arthritis Rheum.* 1984;27:1137-43.
87. Van der Meer J, Wouda AA, Kallenberg CG, Wesseling H. A double-blind controlled trial of low dose acetylsalicylic acid and dipyridamole in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasa Suppl.* 1987;18:71-5.
88. Denton CP, Howell K, Stratton 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.
89. Belch JJ, Ho M. Pharmacotherapy of Raynaud's phenomenon. *Drugs.* 1996;52:682-95.
90. Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, Kehrner C, Chakrabarti A, Mukherjee D, et al. Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;92:1310-5.
91. Herrick AL, Matucci Cerinic M. The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:4-8.
92. Herrick AL. Treatment of Raynaud's phenomenon: new insights and developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5:168-74.
93. Denton CP, Bunce TD, Darado MB, Roberts Z, Wilson H, Howell K, et al. Probucol improves symptoms and reduces lipoprotein oxidation susceptibility in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:309-15.
94. 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.
95. Mavrikakis ME, Lekakis JP, Papamichael CM, Stamatelopoulos KS, Kostopoulos ChC, Stamatelopoulos SF. Ascorbic acid does not improve endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2003;73:3-7.
96. Johnson JP, Obasi C, Hahn MS, Glatleider P. Endoscopic thoracic sympathectomy. *J Neurosurg Spine.* 1999;91:90-7.
97. De Trafford JC, Lafferty K, Potter CE, Roberts VC, Cotton LT. An epidemiological survey of Raynaud's phenomenon. *Eur J Vasc Surg.* 1988;2:167-70.
98. Flatt AE. Digital artery sympathectomy. *J Hand Surg.* 1980;5:550-6.
99. 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.