

El Fenómeno de Raynaud

Chalmeta Verdejo I., Beltrán Catalán E.*, González Puig L., Negueroles Albuixech R., García Armario M.D., Molina Almela C., Valero Sanz J.L., Muñoz Guillén M.L., Nuñez-Cornejo Piquer C., Ivorra Cortés J., Román Ivorra J.A.

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

*Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario. Valencia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades propias de la microcirculación, que afectan a vasos menores de 300 micrones, se denominan genéricamente acrosíndromes e incluyen desde el Fenómeno de Raynaud hasta la eritromelalgia. El fenómeno de Raynaud (FR) fué descrito por primera vez por Maurice Raynaud en 1882⁽¹⁾. Consiste en el desarrollo secuencial de palidez, cianosis y rubor, normalmente bien delimitado y confinado normalmente a los dedos de manos y pies, y en algunas personas también puede afectar a las orejas, labios y nariz. Suele desencadenarse por exposición al frío, aunque también puede ser originado por un estrés emocional, que inducen una hiperrespuesta vascular en zonas acras con exagerada reducción del flujo sanguíneo y una recuperación posterior lenta.

La palidez tiene lugar durante la fase isquémica del fenómeno y se debe a un vasoespasmo (figura 1). La cianosis es secundaria a la presencia de sangre sin oxigenar en estos vasos. La palidez y la cianosis suelen ir acompañadas de frío, tumefacción y parestesias. Con el calor, el vasoespasmo se resuelve produciéndose una hipermia reactiva que confiere un enrojecimiento de la zona afectada acompañado, a veces, de palpitaciones. Después el color del miembro vuelve a la normalidad.

El dato clínico más fiable es la palidez, sobre todo si se extiende al pliegue interfalángico distal, aunque el FR se puede identificar en cualquiera de las tres fases. Sin embargo, en algunos casos esta respuesta trifásica típica no se recoge completamente y se habla de FR "incompleto". Las manifestaciones vasomotoras pueden, en algunas ocasiones, acompañarse de alteraciones sensoriales como tumefacción, rigidez, disminución de la sensibilidad, parestesias y dolor constante (neuropático). En casos graves y progresivos, es posible que existan alteraciones tróficas; puede desaparecer el vello de la cara dorsal de los dedos; las uñas crecen con mayor lentitud, se tornan frágiles y deformadas, y la piel atrófica y delgada (esclerodactilia).



Figura 1

La aparición de úlceras en la yema de los dedos o alrededor del lecho ungueal es más frecuente en FR secundario. Pueden ser extremadamente dolorosas y cicatrizan con lentitud por lo que tienen riesgo de sobreinfección.

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⁽²⁾; estas diferencias pueden deberse a los diferentes perfiles poblacionales (estudios en población abierta o seleccionada)⁽⁴⁻⁶⁾, la temperatura ambiental, las definiciones empleadas y los métodos validados para identificar el FR. En España⁽³⁾ se estima que la prevalencia de esta entidad en la población general es del 3,7%. Los factores de riesgo más reconocidos en la génesis del FR son: historia familiar⁽⁴⁾, el sexo⁽⁵⁾, vivir en un clima frío, factores ocupacionales (síndrome vibratorio mano-brazo)⁽⁶⁾ y enfermedades asociadas⁽⁷⁾.

Tabla 1: **Diferencias entre fenómeno Raynaud primario y secundario**

	Primario	Secundario
Sexo (F/M)	20/1	4/1
Edad	Pubertad	Mayor 25 años
Frecuencia	10 ó más episodios/día	Menos 5 episodios/día
Forma	Simétrica	Simétrica o asimétrica
Precipitantes	Frío, estrés emocional	Frío
Daño Isquémico	No	Frecuente
Causa Secundaria	Ausente	Presente
VSG	Normal	Normal o elevada
ANA	Negativos	Positivos (90-95%)
ACS Anticentrómetro	Negativos	50-60%
ACS Anti SCL70	Negativos	20-30%
Capilaroscopia	Sin alteraciones	Con alteraciones

ANA: anticuerpos antinucleares; VSG: velocidad sedimentación globular.

- *Sexo y edad*: se han encontrado diferencias en la edad de presentación en relación con el sexo⁽⁵⁾. En las mujeres es más frecuente en la segunda y tercera década de la vida, mientras que en los hombres es mayor su incidencia en la tercera década, con un segundo pico a los 60 años asociado a patología arterioesclerótica. La relación de la edad fértil de la mujer con la mayor incidencia de FR obliga a pensar que los estrógenos pueden tener un papel fundamental en el desarrollo de la sintomatología.
- *Consumo de alcohol y tabaco*: el consumo de alcohol⁽⁸⁾ se relaciona con una prevalencia del FR en mujeres. Sin embargo, el hábito de fumar representa un factor de riesgo más acusado en los varones.
- *Factores familiares*: se ha observado que la presentación del FR en individuos de la misma familia^(9,10), puede alcanzar el 37%, lo que hace pensar en un factor genético relevante en la etiología del FR primario.
- *Otros factores*: los fármacos betabloqueantes, la terapia hormonal sustitutiva⁽¹¹⁾ y la hipertensión arterial, entre otros.

CLASIFICACIÓN

De acuerdo a la primera clasificación de Allen y Brown⁽¹²⁾ el FR se clasifica en primario, si no hay una condición subyacente, o secundario, si se

asocia a una patología coexistente (tabla 1). La importancia de su clasificación se encuentra en la gravedad, pronóstico y tratamiento, que son peor en el caso del FR secundario. Sin embargo, esta clasificación, aunque sencilla, es demasiado estática y categórica ya que plantea el FR como algo estanco y sin posibilidades de evolución, por lo que sería más lógico plantear que el FR primario debe considerarse así mientras no se demuestre una enfermedad asociada, sin importar el tiempo de evolución de éste. Varios estudios^(13,14), realizados a largo plazo han evidenciado que algunos pacientes con un diagnóstico inicial de FR primario, posteriormente evolucionan hacia una enfermedad del tejido conectivo especialmente a una esclerosis sistémica difusa o a la variante limitada (síndrome de CREST)⁽¹⁴⁾.

- El *FR primario* habitualmente se observa en mujeres entre la segunda y la tercera década de la vida, es menos grave, los capilares ungueales y la velocidad de sedimentación globular son normales y los anticuerpos antinucleares (ANA) son negativos. Constituye el 50-60% de los casos.
- El *FR secundario* se presenta generalmente después de los 40 años de edad y se asocia con enfermedades autoinmunes fundamentalmente, aunque también se han descrito episodios de isquemia arterial por vasoespasmo en pacientes con síndrome de túnel del carpo, el

trabajo con herramientas o máquinas vibradoras y tras el consumo o la exposición laboral a ciertas sustancias. Se han descrito también episodios de isquemia vascular en otras entidades como las vasculitis, arterioesclerosis o el síndrome de la salida torácica, pero su base fisiopatológica no es un vasoespasmo, por lo que no pueden ser considerados como un “verdadero” Raynaud, y se tratarán dentro del apartado de diagnóstico diferencial.

En los pacientes con esclerosis sistémica (ES), el FR es el primer síntoma en el 30-50% de los casos y durante su curso se observa en más del 85%, llegando al 100% en los casos graves. Este porcentaje también es alto en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (85%), en el lupus eritematoso sistémico (LES) (25%), en la dermatomiositis (DM) (26%), en el síndrome de Sjögren (SS) (25-35%) o en la artritis reumatoide (AR) (17%). En la crioglobulinemia mixta y en otras formas de vasculitis tampoco es rara la existencia de este trastorno. Se asocia a diversas complicaciones isquémicas, como úlceras digitales o zonas localizadas de gangrena distal. La detección de autoanticuerpos específicos indica una causa inflamatoria subyacente. Las asociaciones más notables son los anticuerpos anticentrómero con ES limitada, 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 autoinmune es menos clara.

La compresión de fibras vasomotoras (simpáticas) del nervio mediano en túnel del carpo^(15,16), es la responsable de los síntomas de isquemia digital; se acompaña además de parestesias en los 3 primeros dedos de la mano y en fases avanzadas de atrofia de la musculatura eminencia tenar.

En 1985, el síndrome de Raynaud fué catalogado como una enfermedad profesional, al determinarse fehacientemente su relación con el trabajo con herramientas y máquinas vibradoras. Su empleo crónico puede originar la aparición de vasoespasmo^(17,18), en el 40-90% de las personas que los utilizan.

El consumo de fármacos ergotamínicos, anfetaminas o betabloqueantes⁽¹⁹⁾, la exposición laboral a ciertas sustancias (plomo, arsénico, talio y el cloruro de vinilo) así como el tratamiento quimioterápico⁽²⁰⁾ con vinblastina o bleomicina, pueden acompañarse también, de episodios de vasoespasmo.

La gravedad del FR secundario es mayor que en el FR primario, ya que, aparte de la anomalía

funcional desencadenada por el frío o por estímulo emocional, se encuentran cambios estructurales en los vasos sanguíneos como proliferación de la capa íntima y obstrucción intraluminal. Por ello el tratamiento del FR secundario a ES es más complejo y la extrapolación de los buenos resultados obtenidos en FR primario no es del todo aconsejable.

PATOGENIA

Las bases fisiopatológicas del FR permanecen aún desconocidas. La respuesta anormal y exagerada del endotelio vascular a una serie de sustancias (neurogénicas, neurotransmisoras, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas, prostaglandinas, moléculas de adhesión, sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadores) que se pueden generar a través de un daño endotelial en la microvasculatura, parece ser la principal causa del vasoespasmo (tabla 2).

El *endotelio vascular* participa en forma importante en la expresión clínica del FR primario y/o secundario. Las células endoteliales liberan numerosas sustancias vasoactivas, reguladores de la hemostasia y factores de crecimiento en respuesta a estímulos físicos, químicos e inmunológicos⁽²¹⁾. Entre las moléculas producidas destacan la *prostaciclina*, el *óxido nítrico (ON)*, las *endotelinas* y el *inhibidor del tisular del plasminógeno* que mantienen un equilibrio homeostático entre la vasoconstricción y la vasodilatación. De igual manera, los *glicosaminoglicanos* de la membrana celular forman una barrera que inhibe la fijación plaquetaria con el endotelio normal. El endotelio también participa en los mecanismos de la inflamación relacionados con FR primario y/o secundario, posiblemente por procesos físico-químicos que inducen la liberación de endotelinas y por mecanismos de presentación antigénica a través de un antígeno desconocido⁽²²⁾.

Las *endotelinas*^(23,24), son polipéptidos sintetizados a partir de un precursor conocido como preproendotelina. Aunque existen tres variedades diferentes, tan solo la endotelina-1 es producida por la íntima vascular, bajo el influjo de numerosos elementos, como la angiotensina II, catecolaminas, lipoproteínas e insulina, y de fenómenos como la hipoxia e isquemia tisular. De igual manera, factores como prostaglandinas o la hormona natriurética auricular tienden a inhibir su producción.

Tabla 2. **Factores derivados del endotelio que intervienen en el fenómeno de Raynaud**

FACTOR	ACCIÓN PRINCIPAL
- Prostaciclina - Oxido Nítrico - Endotelina (ET-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación. Inhibe producción ET-1 • Vasodilatación • Anti-inflamatoria • Antiaterogénica. Inhibe producción ET-1 • Vasoconstricción
- Inhibidor del plasminógeno tisular - Activador del plasminógeno tisular - Citoquinas	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuye fibrinólisis. • Trombogénica • Aumenta fibrinólisis • Antitrombogénica • Modulan fibrosis y daño vascular. • Aumentan expresión moléculas clase I y II. • Se incrementan en el FR secundario.
P-Selectina-E-Selectina- ICAM-1, VCAM-1	<ul style="list-style-type: none"> • Se incrementan en el FR secundario. • Son resultado de la presentación antigénica y actividad inmune del endotelio
Factor hiperpolarizante	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación
L-Arginina	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación • Inhibición plaquetaria • Disminuye viscosidad sanguínea.
Guanosin Monofosfato Cíclico (cGMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación

Se han descrito dos receptores (tipo A y B)⁽²⁵⁾ que son responsables de la acción biológica de la endotelina; sin embargo, el receptor tipo A, localizado en los miocitos de la pared vascular y las fibras del miocardio, es el que tiene mayor importancia. La activación de estos receptores induce hiperplasia de vasos sanguíneos y fenómenos de vasoconstricción secundarios a hiperplasia de la capa media por liberación de factores mitógenos y fosfolipasa C.

En contraposición se encuentra el *óxido nítrico* (ON)⁽²⁶⁾ que activa a los miocitos de la túnica media a través de la guanilatociclasa, ocasionando un incremento en los niveles de cGMP, lo que disminuye el calcio citosólico y produce relajación muscular⁽²⁷⁾. Entre las sustancias que estimulan la producción de ON se encuentran la bradicinina, la trombina y la acetilcolina, pero de igual manera las fuerzas de tensión sobre la pared vascular que se generan por el aumento de flujo sanguíneo, estimulan la producción de este compuesto. El ON ejerce un efecto importante sobre el tono vascular y además produce inhibición sobre la adherencia y activación plaquetaria, regulación de la permeabilidad a nivel endotelial, barrido de radicales libres, propiedades antipro-

liferativas de músculo liso y modulación de la activación de los leucocitos.

El *factor hiperpolarizante derivado del endotelio* es un agente capaz de inducir vasodilatación por un mecanismo alterno; concretamente, incrementa la conductancia al potasio.

La *prostaciclina* estimula la adenilciclasa y de esta forma eleva los niveles intracelulares de AMPc, ejerciendo por este mecanismo funciones vasodilatadoras.

Algunos *factores solubles*⁽²⁸⁾ secretados por las células del sistema inmunitario pueden modular la fibrosis o promover el daño vascular en la escleroderma. La IL-1a, IL-1β, IL-2, IL 4, IL-6, TNFalfa y el IFNgamma, alteran varias actividades del fibroblasto como el crecimiento, producción de los componentes de la matriz extracelular, producción de colagenasas y aumento de la expresión de las moléculas de clase I y II. Estas mismas citoquinas pueden modular algunas propiedades de las células endoteliales, tales como proliferación celular, expresión de las moléculas de clase I y II, incremento de la actividad celular inmunológica, aumento de la expresión de las moléculas de adhesión como selectinas P y E, e incremento de la producción de citoquinas como IL-2, IL-4, TNFa, IL-1, IL-6. Se ha demostrado que la

Tabla 3: **Alteraciones capilaroscópicas más características en las enfermedades del tejido conectivo**

	DENSIDAD CAPILAR	MORFOLOGÍA CAPILAR
Esclerosis sistémica	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuida • Áreas avasculares¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilataciones • Megacapilares² • Hemorragias
Dermatomiositis	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuida • Áreas avasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilataciones • Megacapilares • Ramificaciones arboriformes
EMTC³	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuida • Áreas avasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilataciones • Megacapilares • Ramificaciones arboriformes • Tortuosidades
Lupus eritematoso	<ul style="list-style-type: none"> • Normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Tortuosidades

¹ Cuando predomina la pérdida capilar sobre las alteraciones morfológicas se denomina patrón esclerodérmico activo y generalmente se asocia a esclerosis sistémica difusa con rápida progresión.

² Cuando predomina la dilatación capilar sobre las alteraciones cuantitativas se denomina patrón esclerodérmico lento y generalmente se asocia a la esclerosis sistémica limitada.

³ La presencia de un patrón esclerodermia-dermatomiositis o de lupus eritematoso sistémico dependerá de la sintomatología clínica dominantes.

IL-2 no altera la función de los fibroblastos, pero sí incrementa la actividad de las células naturales asesinas al endotelio.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del FR es fundamentalmente clínico. El FR secundario a enfermedades del tejido conectivo puede ser identificado mediante una anamnesis y exploración clínica detallada y por determinadas pruebas de laboratorio. En todos los pacientes con FR se debe realizar un estudio de laboratorio general e inmunológico con ANA (anticuerpos anticentrómero, anticuerpos antiScl-70, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, anticuerpos antifosfolípidos, antiRNP, antiADN, antiSm, antiRo/SSA, antiLa/SSB), Factor Reumatoide, hormonas tiroideas, proteinograma por electroforesis, C3, C4 y crioglobulinas.

Así mismo, dentro de la exploración debe incluirse en todos los pacientes con FR una radiografía de tórax, el control de los pulsos periféricos, la toma de la tensión arterial en ambos brazos y el examen del cuello por la frecuente asociación con una costilla cervical.

Técnicas diagnósticas

De entre todas las exploraciones complementarias, sin incluir el laboratorio, la *capilaroscopia periungueal*^(29,30), es la que debe realizarse de

forma obligatoria ante cualquier paciente con FR. La existencia de un patrón capilaroscópico patológico se asocia generalmente a un posterior desarrollo de enfermedad del tejido conectivo (tabla 3). Además estos hallazgos pueden correlacionarse con el grado de afectación de órganos profundos, de ahí que durante el seguimiento se aconseja un control semestral o anual por su capacidad de predicción de dicha afección.

Se trata de una técnica sencilla y no invasiva que permite el estudio microscópico de los capilares de la superficie cutánea; su gran resolución permite la diferenciación entre el FR primario y secundario. El campo que se examina es la red capilar proximal del lecho de la uña, inspeccionando todos los dedos de ambas manos, sobre todo el tercero y el cuarto, donde las manifestaciones suelen ser más notorias.

El capilaroscopia es un microscopio estereoscópico de 10-200 aumentos. Como sistema de iluminación se emplea una fuente de luz fría, elaborada con fibra óptica, para evitar una vasodilatación. Esta luz incide con un ángulo de 45° sobre la superficie a examinar, previamente humedecida con una gota de aceite de cedro, para evitar reflejos y hacer la epidermis más transparente. Además, en el objetivo se pueden incorporar cuadrículas milimétricas, cámaras fotográficas o de televisión, instrumentos de análisis de imágenes, etc., que permiten realizar estudios cuantitativos más detallados.

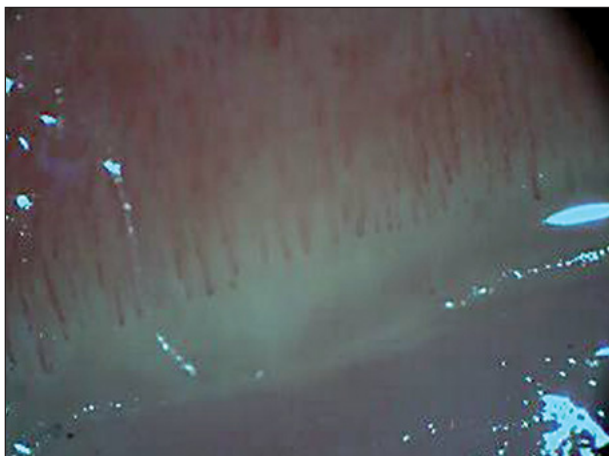


Figura 2

La exploración debe realizarse, preferentemente, en una habitación tranquila en torno a los 20°C, tras unos minutos de aclimatación del paciente. La mejor zona de estudio capilaroscópico es el pliegue ungueal proximal; sin embargo, también se puede realizar en la conjuntiva bulbar, en la mucosa labial, en la zona mamaria periareolar, en los pies, o en cualquier punto de la superficie cutánea.

Aunque el dedo más representativo suele ser el anular, se recomienda examinar los dedos de ambas manos, excepto el pulgar. Se valora la hilera distal de capilares más próxima al pliegue ungueal, que es donde mejor y más frecuentemente se observan alteraciones⁽³¹⁾. La exploración se inicia a pocos aumentos porque ofrece un campo más amplio de observación y una mejor percepción de la profundidad; los aumentos mayores, al reducir el campo explorado, no permiten comparar los capilares alterados con otros normales adyacentes y pueden dar imágenes aisladas más patológicas.

La calidad del estudio puede verse disminuida si existe una hiperqueratosis periungueal (trabajadores manuales, p.e) por lo que puede ser necesaria la aplicación de vaselina salicílica durante unos días antes o la realización de una abrasión suave de la capa córnea con papel adhesivo. Sin embargo, es importante advertir al paciente de que no se haga la manicura los días previos porque se pueden distorsionar las condiciones fisiológicas e inducir la aparición de congestión vascular y hemorragias. Cuando existe un pliegue ungueal proximal redundante o un edema papilar, la tracción manual suave de la piel proximal permite una mejor visualización del lecho capilar.

En una exploración *capilaroscópica normal*, los capilares se disponen perpendicularmente a

la superficie cutánea, existiendo uno o varios capilares en cada papila dérmica (figura 2). Los capilares inmersos en estas papilas se disponen paralelamente a la superficie cutánea y es más fácil su visualización completa. Los capilares distales del lecho ungueal tienen morfología de horquilla o bucle y se disponen paralelamente entre sí formando una empalizada uniforme junto a la cutícula ungueal. Estas horquillas están constituidas por dos ramas paralelas (capilar arteriolar aferente y capilar venoso eferente), que en su extremo distal están unidas por el asa capilar, adoptando una forma en "U" invertida. Las ramas de la horquilla son simétricas, con una morfología homogénea, y miden 200-250 μ de longitud⁽²⁵⁾. Aunque suelen ser rectos, en personas sanas es posible encontrar hasta un 10% de capilares ondulados, con pequeñas tortuosidades⁽³²⁾. En su interior se puede observar el flujo sanguíneo continuo, con pequeños intervalos de interrupción, como resultado de la actividad de los esfínteres arteriolar. Se trata de un parámetro muy variable, influenciado por las condiciones externas y por el propio tono vasomotor capilar. Por debajo, proximalmente a esta empalizada capilar, se pueden observar una o varias filas de vasos de mayor tamaño que constituyen el plexo venoso subpapilar. Su visibilidad está condicionada por factores genéticos, ambientales y patológicos. Se pueden observar también hemorragias en la epidermis cuticular que, en general, son de origen traumático.

Son múltiples los *parámetros capilaroscópicos* que pueden valorarse, y que hacen referencia a la arquitectura, número, tamaño y morfología de los bucles capilares, el flujo capilar, los tejidos pericapilares y el plexo venoso subpapilar⁽³³⁾. Si bien existen parámetros que aisladamente pueden tener valor⁽³⁴⁾, es más importante su consideración global porque permite establecer patrones capilaroscópicos. Éstos deben considerarse en el contexto clínico del paciente y no sirven para establecer un diagnóstico definitivo. Del mismo modo, los cambios observados en un solo capilar son poco significativos; tienen valor las alteraciones globales. Su intensidad puede variar de un dedo a otro, por lo que se considerarán significativas las zonas con mayores alteraciones.

El interés de la capilaroscopia se encuentra en su poder de diagnóstico prospectivo ya que puede predecir el desarrollo de una conectivopatía (tabla 3). No obstante, ante un FR de corta evolución, es frecuente que no se pueda diferenciar entre una

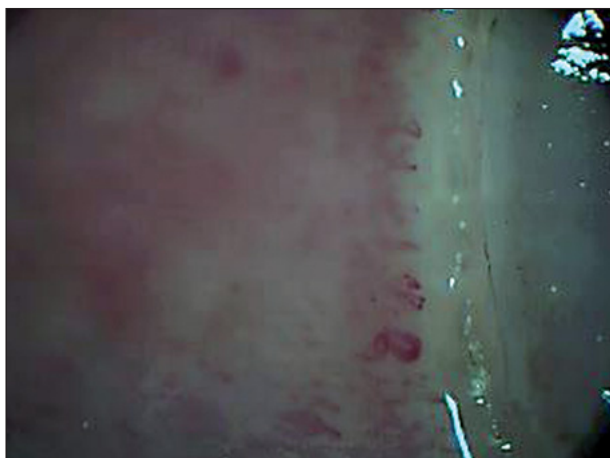


Figura 3



Figura 4

forma primaria o secundaria. En general, los pacientes con FR "verdaderamente" primario no muestran diferencias capilaroscópicas significativas respecto a la población normal⁽³⁵⁾. Si las crisis de vasospasmo se repiten durante varios años, es posible observar alteraciones inespecíficas como bucles capilares acortados con dilatación de ambas ramas del asa y tortuosidades discretas⁽²⁵⁾. No obstante, alrededor de un 10-20% de pacientes con FR aparentemente primario presentan un patrón esclerodérmico (dilataciones capilares con megacapilares y áreas avasculares) (figura 3) y un elevado porcentaje de ellos (incluso superior al 50%) desarrollarán posteriormente una ES. Por tanto, el examen capilaroscópico puede ser útil para identificar a los pacientes con FR y un elevado riesgo de evolucionar hacia una enfermedad del tejido conectivo, principalmente hacia una ES, aun cuando no existan evidencias clínicas ni de laboratorio que lo sugieran. En estos casos se recomienda un seguimiento clínico, analítico y capilaroscópico periódico^(36,37).

La capilaroscopia es una técnica muy sensible (85-90%) y útil para el diagnóstico de la ES, ya que hasta en un 80-95% de pacientes se observan alteraciones⁽³⁸⁾. Las más características son las dilataciones del extremo distal del bucle capilar con formación de megacapilares, que tienen un tamaño de 4-10 veces superior al normal, junto a áreas avasculares ($> 1 \text{ mm}$ o < 6 asas capilares/mm)⁽³⁹⁾. A este patrón se le ha denominado patrón esclerodérmico, del que existe una clasificación según la gravedad y la localización de las alteraciones^(40,41). Además, es frecuente encontrar desestructuración capilar, ensanchamiento del bucle, tortuosidades y hemorragias "en rosario" secundarias a la rotura de los capilares extremadamente dilatados⁽⁴²⁾ (figura 4).

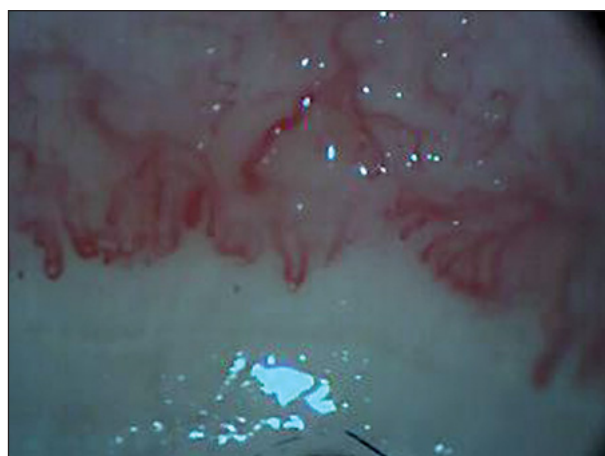


Figura 5

En más del 60-80% de pacientes con dermatomiositis (DM) se pueden observar alteraciones capilaroscópicas similares a las de la ES, por lo que, algunos autores, prefieren utilizar la denominación de patrón esclerodermia-dermatomiositis⁽⁴³⁾. Ante un paciente con criterios clínicos mal definidos de conectivopatía, la observación de un patrón esclerodérmico acompañado de neoformaciones capilares ramificadas o arboriformes, similares a capilares embrionarios, es más indicativa de DM o de enfermedad mixta del tejido conectivo que de ES⁽⁴⁴⁾ (figura 5). Al igual que ocurre en la ES, algunos estudios han correlacionado las alteraciones capilaroscópicas más graves con la clínica y el curso de la enfermedad^(45,46). Cuando sólo existe miopatía inflamatoria (polimiositis), las alteraciones capilares en el lecho ungueal son menos frecuentes e intensas^(37,39).

En el LES no existe un patrón capilaroscópico específico y aproximadamente en un 25-30% de pacientes el examen del lecho ungueal es nor-

mal⁽⁴⁷⁾. Se han descrito alteraciones aisladas en forma de dilatación capilar leve o moderada, pérdida capilar focal discreta, alargamiento del bucle capilar y plexo venoso subpapilar prominente. Como alteración más típica, pero relativamente infrecuente, se ha descrito la presencia de tortuosidades capilares en "sacacorchos" o "tirabuzón", en "meandros" o "glomeruloides"⁽³⁷⁻⁴⁸⁾. Estas alteraciones capilaroscópicas son especialmente frecuentes en pacientes con anticuerpos anticardiolipina⁽⁴⁹⁾, aunque también se pueden observar de forma más discreta en pacientes con lupus eritematoso discoide crónico.

En más de la mitad de los pacientes con EMTC se puede observar un patrón capilaroscópico similar al de la ES y en un 15-20% un patrón tortuoso como el del LES. En el resto, no se observan alteraciones o son inespecíficas⁽⁴²⁾. Se ha sugerido que la presencia de un patrón esclerodérmico en un paciente con EMTC puede tener implicaciones pronósticas, ya que se asocia con una mayor actividad de la enfermedad, con una clínica más florida de ES y con mayores requerimientos terapéuticos⁽³³⁾.

- La *videocapilaroscopia*^(50,51), computarizada ha mostrado su utilidad, pero aún no ha sustituido a la capilaroscopia tradicional en la evaluación cotidiana de los pacientes. Se utilizan microscopios acoplados a sistemas de televisión que permiten ver imágenes con hasta 1000 aumentos. Este método permite la visualización de los elementos sanguíneos dentro de los capilares y la medición del flujo. La videocapilaroscopia supera a la capilaroscopia convencional en definición, amplitud, detalle, registro y posibilidad de estudio de las imágenes en el seguimiento de los pacientes. Si bien sus indicaciones generales son las mismas, la visualización de imágenes dinámicas en tiempo real permite observar el patrón de flujo y evaluar el estado funcional de la microcirculación.
- Aunque limitadas al área experimental, se ha utilizado otras técnicas para evaluar la afectación vascular del FR, como la imagen Doppler⁽⁵²⁾ con láser en diversas modalidades y la gammagrafía de extremidades con ^{22m}Tc-sestamibi.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial del FR deben incluirse otras patologías que si bien cursan con alteraciones en la coloración de los dedos, la base fisiolo-

patológica no es un vasoespasmo, como es el caso de:

- El *síndrome del dedo azul* es una isquemia tisular provocada por microembolias de colesterol procedente de una placa aterosclerótica ulcerada y/o un aneurisma en el árbol vascular aortoi-líaco o fémoropoplíteo⁽⁵³⁾. Suele ser consecuencia de procesos invasivos vasculares, por lo que puede darse en sujetos relativamente jóvenes. El diagnóstico diferencial más frecuente es el FR, fundamentalmente el secundario, aunque en este último las lesiones isquémicas son más difusas, comprometen áreas más grandes de los dedos (raramente el primer dedo del pie), y además su etiopatogenia es diferente (desórdenes vasoespásticos). El síndrome del dedo azul en el pie es, frecuentemente, mal diagnosticado en su presentación inicial porque la presencia de pulsos pedios puede equivocar al clínico, haciéndole descartar una patología vascular. El diagnóstico definitivo debe ser confirmado con la biopsia de piel o músculo identificando los cristales de colesterol.

Inicialmente se aconseja instaurar tratamiento antiagregante y/o anticoagulante. Los prostanoideos (efecto vasodilatador y antiagregante) han demostrado buena tolerancia y mejoría de las lesiones isquémicas causadas por microembolización. El tratamiento definitivo va dirigido a la eliminación, ya sea por la vía quirúrgica o intraluminal de la causa de la embolización⁽⁷⁾, mediante procedimientos intravasculares (angioplastia con stenting o endoprótesis) o procedimientos quirúrgicos (endarterectomía o bypass con exclusión del foco embolígeno⁽⁵⁴⁾). A pesar del tratamiento antiagregante, anticoagulante y vasodilatador, es frecuente que la isquemia progrese hacia la necrosis irreversible de los dedos en un importante número de pacientes.

- La *acrocianosis* es un cuadro clínico caracterizado por una coloración azul violácea persistente y simétrica de zonas acras, principalmente manos y pies, que no está precedida por episodios de palidez previos⁽⁵⁵⁾. El factor fisiopatológico más relevante en la acrocianosis es una disminución del flujo sanguíneo acral debido a anomalías en la viscosidad sanguínea, defectos arteriolares y/o venosos e incluso recientemente se han implicado niveles elevados de endotelina o respuestas inapropiadas de la misma al frío. En el estudio capilaroscópico en pacientes con acrocianosis pueden

observarse hemorragias, edema pericapilar y capilares anormalmente dilatados.

- La *eritermalgia* es un síndrome raro caracterizado por episodios intermitentes de eritema, hipertermia y dolor tipo urente que afectan fundamentalmente las extremidades inferiores y que se desencadenan por temperaturas elevadas. Drenth y Michiels⁽⁵⁶⁾ han clasificado este cuadro en tres categorías: eritermalgia primaria, eritermalgia secundaria y eritromelalgia.

La forma primaria⁽⁵⁷⁾, suele iniciarse en la adolescencia o juventud afectando de forma bilateral los pies (respetando los dedos), tobillos y piernas, y puede afectar también las manos. En la forma secundaria, el inicio se produce en la edad adulta y se asocia siempre a una enfermedad de base como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, crioglobulinemia, diabetes mellitus, gota, poliarteritis nudosa, vasculitis cutánea, hipertensión o a la ingesta de fármacos vasoactivos (verapamilo, nifedipino, nicardipino) o bromocriptina.

La eritromelalgia es un cuadro más común que se caracteriza por una clínica similar pero asociada a trombocitemia (primaria o asociada a policitemia vera o mielofibrosis) que provoca inflamación y trombosis en la circulación microvascular endarterial. La eritromelalgia puede diferenciarse de la isquemia secundaria a los procesos obstructivos arteriales y de la neuropatía periférica porque los pulsos periféricos y exploración neurológica son normales.

No existe un tratamiento específico; los síntomas se alivian exponiendo la zona al aire o al agua fría o elevando la zona afectada. En las formas secundarias, la mejoría de la enfermedad de base o la retirada del fármaco responsable se acompaña de mejoría o curación. El ácido acetilsalicílico puede aliviar el dolor en los enfermos con eritromelalgia secundaria a trastornos mieloproliferativos.

- *Síndrome de salida torácica*⁽⁴⁸⁾: se produce como consecuencia de la compresión intermitente o persistente de los elementos que componen el paquete neurovascular en su salida en la porción superior del tórax. Los síntomas vasculares (cambios en la coloración de las manos) se acompañan de dolor urente en el área supraclavicular irradiado por el borde interno del brazo hasta la mano, parestesias, frialdad de los dedos, pulso radial y/o cubital débil en relación con los movimientos del brazo o por maniobras de provocación (Adson, Wright y costoclavicular).

- En situaciones especiales y ante datos que permitan la sospecha, se deben considerar en el diagnóstico diferencial otras entidades como vasculitis, disproteinemias, crioproteinemias, neoplasias e hipotiroidismo.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento están dirigidos a prevenir el vasoespasmo y mejorar el flujo sanguíneo digital.

Medidas no farmacológicas

El *FR leve* puede mejorar con la aplicación de medidas no farmacológicas. La identificación por parte del paciente de aquellas circunstancias que desencadenan el reflejo vasoconstrictor como los cambios bruscos de temperatura o el estrés puede ser de gran utilidad.

Es recomendable evitar la exposición innecesaria a bajas temperaturas, protegiendo especialmente las zonas de la piel expuestas al frío, para minimizar las pérdidas de calor corporal en las zonas acras del organismo, a través del uso de guantes y calcetines adecuados. El consumo de tabaco ha sido identificado como un factor de riesgo elevado en el desarrollo de complicaciones en FR. Debe evitarse, en la medida de lo posible, cualquier trabajo o deporte que ocasione microtraumatismos. El uso de sustancias que estimulan la vasoconstricción como la cafeína, cocaína, betabloqueantes, derivados ergotamínicos, anfetaminas, ciertos antineoplásicos como la bleomicina y descongestionantes nasales puede empeorar la sintomatología de estos pacientes.

Por último, las técnicas de relajación pueden formar parte del tratamiento general del FR, especialmente en aquellos pacientes en los que el estrés o los factores emocionales sean los precipitantes de los ataques.

Tratamiento farmacológico

En el tratamiento farmacológico del FR se han utilizado una gran variedad de principios activos. El tratamiento con agentes vasodilatadores suele ser más eficaz en los casos de FR primario que en los secundarios, posiblemente como consecuencia del mayor daño estructural que acompaña a los últimos.

Entre ellos, cabe destacar: antagonistas del calcio (nifedipino, diltiazem, nicardipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), simpaticolíticos (metildopa, guanetidina,

reserpina), bloqueantes alfa adrenérgicos (tolazolina, fenoxibenzamina, prazosina), prostanoides (alprostadilo, prostaciclina, iloprost), etc.. La utilidad de algunos de estos fármacos se ha cuestionado al no haber demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados, como consecuencia de sus efectos adversos y/o de la dificultad de administración.

Calcioantagonistas

Han sido ampliamente utilizados en el tratamiento del FR, constituyendo el tratamiento de primera elección^(58,59), y, en particular, han sido más utilizados los derivados de la dihidropiridina, debido a su selectividad por la musculatura vascular lisa y a sus reducidos efectos sobre la función cardíaca⁽⁶⁰⁾. El *nifedipino* es el derivado de la dihidropiridina más utilizado^(51,52). Al parecer, su efecto beneficioso sobre el FR se debería no sólo a su acción vasodilatadora periférica, sino también a su inhibición de la activación plaquetaria y sus efectos antitrombóticos. Es útil además para disminuir la frecuencia e intensidad de los episodios de vasoespasmos⁽⁶¹⁾. Diferentes estudios han mostrado la eficacia y la buena tolerancia de los preparados "retard" de nifedipino. En un ensayo clínico randomizado⁽⁶²⁾ (de un año de duración) realizado en 313 pacientes con FR, el tratamiento con nifedipino de liberación prolongada ha mostrado su eficacia y seguridad. El tratamiento suele iniciarse con dosis bajas, incrementándolas lentamente en función de la respuesta clínica. Las dosis oscilan de 10 a 40 mg con las formas de liberación retardada, pudiendo alcanzarse dosis de mantenimiento que incluso superan los 60 mg/día en el FR refractario. Los pacientes tratados con nifedipino que mejoren su sintomatología, pero no toleren sus efectos adversos, pueden tratarse asociando nifedipino a dosis bajas junto a otro vasodilatador. La utilización de otros antagonistas del calcio⁽⁶³⁾ (diltiazem, felodipino, amlodipino, nitrendipino, isradipino o nicardipino) resulta controvertida dada la disparidad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios, en su mayoría realizados a corto plazo.

Nitratos

La utilización de *nitratos por vía transdérmica*⁽⁶⁴⁾ ocupa un lugar importante en la terapéutica del FR. El trinitrato de nitroglicerina, un donante de óxido nítrico aplicado por vía transcutánea, ha sido efectivo para el tratamiento de ambas for-

mas de FR, pero a expensas de los efectos secundarios por su absorción sistémica. En un ensayo clínico⁽⁵⁷⁾ controlado randomizado a doble ciego, la administración de nitroglicerina se mostró eficaz en reducir el número y la gravedad de los ataques. No obstante, su uso se ve muy limitado por la frecuente aparición de cefalea en un número importante de pacientes (80%).

Fármacos que actúan sobre el sistema Renina-Angiotensina

- Los *inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA)*, también se han utilizado en el tratamiento del FR, si bien no han mostrado eficacia en el control de los síntomas^(65,66). Producen vasodilatación por un mecanismo mixto: bloquean de la formación de angiotensina II, aldosterona, vasopresina y por un aumento paralelo de bradicinina (que ejerce una acción vasodilatadora a través de sus receptores B2 endoteliales) y por la producción de prostaglandinas vasodilatadoras.
- Los *antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII)*, como losartán, se han mostrado más eficaces en la reducción de los ataques, en comparación con los IECA. El losartán (50 mg/día/oral) fue evaluado en un estudio aleatorizado⁽⁶⁷⁾, en donde se comparó su efectividad para controlar la frecuencia y gravedad de los síntomas del FR frente a nifedipino (40 mg/día/oral) durante 15 semanas. Se incluyeron 52 pacientes (25 con FR primario y 27 con FR asociado a esclerodermia). Globalmente el rendimiento del losartán fue mejor que el nifedipino, observándose una disminución en la gravedad de los episodios (50% losartán vs 18% nifedipino); sin embargo, al analizar separadamente los pacientes con esclerosis sistémica, sus efectos benéficos sobre la frecuencia e intensidad de los síntomas no fueron estadísticamente significativos. Quizá esto se debió a que el tamaño de la muestra no tuvo el poder suficiente para encontrar diferencias en el grupo de pacientes con esclerosis sistémica, por lo que no permite sacar conclusiones definitivas en relación con losartán.

Análogos de las prostaglandinas (PGE1 y PGI2)

Se han empleado en el ámbito hospitalario en el tratamiento del FR grave por sus efectos vasodilatadores, de antiagregación plaquetaria y anti-proliferativos; sin embargo, no se ha definido un régimen óptimo de administración.

- La administración intravenosa de prostaglandina E₁, *alprostadil*⁽⁶⁸⁾, produce un aumento significativo la temperatura cutánea durante e inmediatamente después de la infusión, pero este efecto no persiste más allá de las 4 semanas postinfusión. Por lo tanto, está indicada en el tratamiento hospitalario de los ataques agudos de FR con afectación vascular grave (úlceras y/o gangrena digital).

- El *epoprostenol*⁽⁶⁹⁾, prostaciclina (PGI₂), ha mostrado su eficacia en el FR en algunos ensayos clínicos controlados^(70,71).

Tiene una vida media corta en la circulación (3-5 min), se convierte rápidamente en fragmentos estables a temperatura ambiente, aunque solo durante 8 horas por lo que debe ser administrado de forma intravenosa continua con bombas de infusión. Las infusiones repetidas de *epoprostenol* producen mejoría inmediata de la microcirculación incrementando la temperatura local, pero estos efectos no se mantienen después de una semana de suspendido el tratamiento⁽⁶²⁾.

- Los análogos sintéticos de la prostaciclina o prostanoideos (ilosprost, cisaprost, beraprost, treprostinil) tienen diferentes vías de administración. El *iloprost*⁽⁷²⁾ es el análogo prostanoide sobre el que más evidencia existe en FR. Su administración intravenosa ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del FR secundario a ES, disminuyendo la frecuencia y gravedad de los ataques y previniendo o curando las úlceras digitales. El efecto parece prolongarse después de administrar una infusión intravenosa. Su administración puede verse acompañada de efectos adversos como: cefalea, náuseas, vómitos, rubefacción, diarrea, isquemia, etc. En la práctica se puede utilizar en cursos de tratamiento de corta duración, bajo una vigilancia estricta de los efectos adversos.

El *iloprost* fue evaluado en un ensayo clínico⁽⁷³⁾ comparando su administración intravenosa a dosis de 0,5-2 ng/kg/min IV frente a nifedipino a dosis de 40-60 mg/día/oral por un periodo de 16 semanas. Ambos redujeron la frecuencia 55% vs 41%, la duración 47% vs. 45% y la gravedad de los episodios 35% vs. 31% respectivamente. Aunque la efectividad de *iloprost* fue mayor, sin embargo, las diferencias no fueron significativas.

La formulación para la administración oral⁽⁷⁴⁾ de *iloprost* tiene menos eficacia que el *iloprost* IV como se deduce de los resultados del estudio de comparación de *iloprost* a dosis de 100

mcg/día/oral frente a placebo por seis semanas, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, incluso cuando se tuvo en cuenta otras variables como el uso de vasodilatadores, duración de la enfermedad, tipo de ES (difusa vs limitada) o número basal de úlceras digitales⁽⁷⁵⁾. Esto permite concluir que *iloprost* a dosis de 100 mcg/día/oral no tiene efecto benéfico sobre FR secundario a ES.

- Otros prostanoideos orales como el *beraprost*⁽⁷⁶⁾ parece que pueden disminuir el número de úlceras digitales en pacientes con FR secundario a esclerodermia cuando se compara con placebo (48,1 vs 58,8%), así como disminuir su recurrencia, pero las diferencias entre ambos no son significativas.

- El *cisaprost*⁽⁷⁷⁾ tiene mínima o ninguna eficacia cuando se administra por vía oral para el tratamiento del FR secundario a ES.

- La gravedad de las infecciones relacionadas con la permanencia de un catéter venoso central en los pacientes tratados con *epoprostenol* endovenoso continuo condujo al desarrollo del *treprostinil* (*UT-15*), un análogo estable de la prostaciclina para su aplicación subcutánea. Se administra en infusión continua subcutánea mediante un sistema de mini bomba (también utilizado para la administración de insulina en la diabetes mellitus). El *treprostinil* tiene una vida media de 45 minutos administrado en forma endovenosa y 3-4 horas administrado en forma subcutánea. En un estudio piloto de *treprostinil*⁽⁷⁸⁾ subcutáneo en pacientes con esclerodermia y úlceras digitales, sólo 5 pacientes completaron el estudio observándose disminución en el tamaño y en la aparición de nuevas úlceras durante el tratamiento continuado. Sin embargo su administración se ve limitada por la alta incidencia de reacciones locales en el punto de inyección.

Antagonistas del receptor de la endotelina I

La endotelina I está considerada como un potente vasoconstrictor y estimulador de la proliferación de células musculares lisas. Sus concentraciones están elevadas en sangre periférica de pacientes con FR secundario. Se dispone de varias moléculas que bloquean los receptores de la endotelina I como son bosentán, ambrisentán y sitaxsentán.

Bosentán⁽⁷⁹⁾, es un fármaco que actúa como antagonista dual de los receptores de la endotelina (dual ERA), con afinidad por los receptores de endotelina A y B (ET-A y ET-B). El efecto del

Bosentan en el tratamiento del FR grave y las UD isquémicas asociadas a esclerosis sistémica ha sido estudiado en dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y controlados con placebo (RAPIDS 1 y 2)^(80,81), que evalúan las acciones del fármaco en la evolución del fenómeno de Raynaud y de sus complicaciones vasculares como son las UD, mostrando una clara ventaja de bosentan frente a placebo para evitar la aparición de nuevas úlceras. Los resultados de estos dos ensayos clínicos han dado lugar a la aprobación e indicación por la EMEA de bosentan en la reducción del número de nuevas UD en pacientes con ES y alteración digital ulcerosa activa.

Como experiencias en el uso de bosentan fuera del contexto de un ensayo clínico existen un gran número de publicaciones en los últimos años. En ellas se realiza un seguimiento de la utilización de bosentan a largo plazo para la prevención, mejoría y curación de las UD en pacientes que en la mayoría de los casos han fracasado al tratamiento con vasodilatadores convencionales^(82,83).

También existen estudios que evalúan la mejoría en la frecuencia y severidad del FR grave e incluso de la fibrosis cutánea en pacientes con ES^(84,85).

Entre sus acciones farmacológicas se encuentra el antagonizar todos los efectos mediados por la endotelina-1 sobre sus dos receptores, teniendo como principales propiedades farmacológicas la vasodilatación (Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardiaco sin aumentar la frecuencia) y un efecto anti-fibrótico, anti-hipertrófico y antiinflamatorio.

Los efectos secundarios son habitualmente dosis-dependientes e incluyen: cefalea, flushing, hipotensión, palpitaciones, edema de extremidades inferiores, prurito, elevación dosis-dependiente de las transaminasas y leve reducción de la hemoglobina con escasa repercusión clínica.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Child-Pugh B o C), en pacientes con valores basales de transaminasas superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad, en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable, en el embarazo, la lactancia y cuando existe empleo concomitante de ciclosporina A o glibenclamida. La ciclosporina A puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de bosentan de hasta 30 veces. Por su parte, la glibenclamida, si bien va a disminuir las concen-

traciones plasmáticas de bosentan, puede dar lugar a una mayor probabilidad de reacciones de hepatotoxicidad.

En los varones que reciben este tratamiento existe la preocupación de que los antagonistas de la endotelina como clase puedan causar atrofia testicular e infertilidad, por lo que los varones en edad fértil deben ser aconsejados con respecto a este tema antes de tomar la medicación.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal ni en mayores de 65 años. La seguridad y eficacia en pacientes menores de 12 años no está plenamente documentada.

Se aconseja realizar controles de transaminasas, hemoglobina y hemocrito antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante los cuatro primeros meses y trimestralmente a partir de entonces.

La dosis inicial es de 62,5 mg/12 horas durante 4 semanas, con un incremento gradual hasta llegar a 125 mg/12 horas.

Los antagonistas selectivos del receptor ET-A, *ambrisentan* y *sitaxsentan*, de momento solo se han estudiado en hipertensión pulmonar.

Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

Los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa⁽⁸⁶⁾. producen vasodilatación mediante el aumento de los niveles de óxido nítrico (ON) endógeno.

- La administración de *sildenafil* 50 mg/día⁽⁸⁷⁾ ha demostrado su utilidad en la disminución de frecuencia de episodios de vasoespasmos y en la curación de úlceras digitales en pacientes que han fracasado a calcioantagonistas y pentoxifilina. El sildenafil⁽⁸⁸⁾ en dosis de 50 mg/12 h durante 4 semanas comparado con placebo disminuyó la intensidad y la duración de los ataques de FR resistente a vasodilatadores. Otros estudios⁽⁸⁹⁾ han confirmado la eficacia de este fármaco en dosis de 12,5-100 mg en dosis única o fraccionada.

No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en insuficiencia hepática leve-moderada. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), neuropatía óptica isquémica no arteriética, antecedentes de ictus, infarto miocárdico reciente o hipotensión grave. Su administración conjunta con nitratos por potenciar sus efectos hipotensores.

No existen dosis establecidas para el tratamiento del FR grave y las UD, revisando la literatura las dosis utilizadas en tratamientos a

corto plazo oscilan entre 20 y 50 mg cada 8-12h vía oral.

- Aunque con menos información disponible, el tadanafilo y vardenafilo, podrían tener efectos similares⁽⁹⁰⁾. *Tadanafilo* parece ser una opción terapéutica útil en el tratamiento de pacientes con FR con falta de respuesta a sildenafil⁽⁹¹⁾. Ha sido comparado con pentoxifilina en el tratamiento del FR asociado a enfermedades autoinmunes⁽⁹²⁾. Después de 4 semanas de tratamiento con tadanafilo se observó una disminución en la frecuencia de los episodios(59%) comparado con pentoxifilina(36%). Sin embargo, no parece que incremente el flujo sanguíneo digital basal (medido por laser doppler) o en respuesta al calor, ni atenúa la vasoconstricción inducida por el frío⁽⁹³⁾.

Antiagregantes y anticoagulantes

Habitualmente en la práctica clínica se utiliza tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes en pacientes con FR grave con úlceras e isquemia digital extensa. No existen estudios concluyentes sobre el uso de anticoagulantes en UD, pero se recomienda la administración de heparina de bajo peso molecular entre 24 y 72 horas durante la crisis aguda. Un estudio realizado por Denton⁽⁹⁴⁾ demuestra que la utilización de heparinas de bajo peso molecular mejora la frecuencia y severidad del FR comparado con placebo, pero sus efectos sobre las UD no se han estudiado. El tratamiento con agentes antiagregantes como la aspirina y el dipiridamol no muestra en ensayos clínicos efectos beneficiosos en el curso del FR ni de las UD comparado con placebo, sin embargo si que queda recomendado su uso en la mayoría de guías clínicas para el tratamiento del FR y las UD⁽¹⁰⁸⁾. Debemos prestar especial atención al tratamiento con aspirina en estos pacientes porque teóricamente puede empeorar el vasoespasmo por inhibición de la vasodilatación que producen las prostaglandinas como la prostaciclina.

Otros tratamientos farmacológicos

- **Bloqueantes alfa adrenérgicos (prazosina).** La prazosina es un fármaco bloqueante selectivo alfa1 adrenérgico de vida media corta (2-3 horas). Ha demostrado en diversos estudios efectividad en el tratamiento del FR reduciendo la frecuencia y severidad de los episodios comparada con placebo, sin embargo la incidencia de efectos adversos limita su utilización en la práctica clínica⁽⁹⁵⁾.

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** Fluoxetina a dosis de 20 mg/día ha demostrado ser al menos tan eficaz como nifedipino 40 mg/día en la reducción de la frecuencia y severidad de los episodios de FR⁽⁹⁶⁾, posiblemente por reducción del componente de estrés emocional. Los ISRS, son más eficaces en pacientes con FR primario que en aquellos con FR secundario a una conectivopatía. No existen estudios que hayan evaluado su papel en el curso de las UD asociadas al FR.
- **N-acetilcisteína:** Es un fármaco que posee un potente efecto antioxidante y antiagregante plaquetar cuando se administra a altas dosis por vía intravenosa. Se ha ensayado su uso en 22 pacientes con ES a dosis de inicio de 150 mg/kg posteriormente ajustado a 15 mg/kg/hora. Se observa mejoría en la evaluación del FR así como en la curación de las UD.

Otras terapias

Otras modalidades terapéuticas, tales como la toxina botulínica⁽⁹⁷⁾, la estimulación espinal⁽⁹⁸⁾ y la terapia láser de escasa energía⁽⁹⁹⁾, se han utilizado por sus efectos vasodilatadores, con resultados variables. La cirugía⁽¹⁰⁰⁾ 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⁽¹⁰¹⁾ ofrece buenos resultados a largo plazo, con poca morbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raynaud M. On local asphyxia and Symmetrical Gangrene of the extremities. Translated by T. Barlow. London: The Sydenham Society 1888, p.99.
2. Fraenkel L. Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:123-8.
3. Roman Ivorra JA, Gonzalez Perales JL, Fernandez Carballido C, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in general practice in the east of Spain. *Vas Med* 1997; 2(4):296-301.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2003;357:2042-8.
 8. 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.
 9. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1189-91.
 10. Susol 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.
 11. 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.
 12. Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease: a critical review of minor requisites for diagnosis. *Am. Med Sci* 1932; 183: 187-200.
 13. Olsen N, Nielsen SL. Prevalence of Primary Raynaud Phenomenon in young females. *Scand J Clin Lab Invest* 1978; 37: 761-764.
 14. Harper FE, Maricq H.R. Turner RE, Lidman RW, Leroy EC. A prospective study of Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. a five year report. *Am J Med* 1982; 72: 883-888.
 15. Chung MS, Gong HS, Baek GH. Raynaud's phenomenon in idiopathic carpal tunnel syndrome: postoperative alteration in its prevalence. *J Bone Joint Surg Br.* 2000 Aug;82(6):818-9.
 16. Chung MS, Gong HS, Baek GH. Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Br.* 1999 Nov;81(6):1017-9.
 17. Alle, JA., Doherty, CC., Mc Grann, S. Objective testing for vasoospasm in the hand-arm vibration syndrome. *Br. J. Ind. Med.* 1992; 49: 688-93.
 18. Kakosy T, Nemeth L, Kiss G, Martin J, Laszloffy M. Handarm. Vibration syndrome in foundry workers. *Orv Hetil* 2003;144:2129-35.
 19. Franssen C, Wollersheim H, De Haan A, Thien T. The influence of different beta- blocking drugs on the peripheral circulation in Raynaud's phenomenon and in hypertension. *J Clin Pharmacol* 1992;32: 652-9.
 20. De Angelis R, Silveri F, Bugatti L, Filosa G. Raynaud's phenomenon after combined adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chemotherapy* 2003;49:267-8.
 21. Petty RG, Pearson J.D. Endothelium the axis of vascular health and disease. *J.R. Cool Physicians* 1989; 23: 23-101.
 22. Kahaleh M.B. The role of vascular endothelium in the pathogenesis of connective tissue disease. Endothelial injury, activation, participation and response. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 595-601.
 23. Ehrerreich H, Anderson R, Fox CH, Rieckmann P, Hoffman GA, Travis WD, Coligan JE, Kehrli JH, Fanci AS. Endothelins, peptide with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. *J. Exp Med* 1990; 172: 1741-1748.
 24. Levin ER. Endothelins. *New Engl J. Med* 1995; 333: 356-363.
 25. Sollberg S, Peltone J, Oitto J, Jimenez SA. Elevated expression of B1 and B2 integrins, intercellular adhesion molecule and endothelial leukocyte adhesion molecule 1 in the skin of patients with systemic sclerosis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 290-298.
 26. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide modulates microvascular permeability. *Am J Physiol* 1992; 262: H 611- H 615.
 27. Yu S-M, Hung L-M, Linch-Ch. CGMP- elevating agent suppress proliferation of vascular smooth muscle cells by inhibiting the activation of signaling pathway. *Circulation* 1997; 95:1269-1277
 28. Kallenberg C, Wouda A, Han WT. The systemic involvement and immunologic findings in patients presenting with Raynaud's Phenomenon. *Am J Med* 1980; 69:675-680.
 29. García-Patos Briones V, Fonollosa Plá V. Utilidad de la capilaroscopia del lecho ungueal. *Jano.* 2001;60:64-8.
 30. Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:514-20
 31. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994; 45: 37-42.
 32. Vayssairat M, Priollet P, Goldberg J, Housset E. Nailfold capillary microscopy as a diagnostic tool and in follow up examination. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 597-598.
 33. Marquet Palomer R, Vilardell Tarrés M. Capilaroscopia. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 380-382.
 34. Jouanny P, Schmidt C, Feldmann L, Schmidt J. Capillaroscopie périunguéale: intérêt dans le diagnostic des maladies systémiques. *Presse Med* 1993; 22: 1256-1260.
 35. Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo V. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy spanish population. *J Rheumatol* 1993; 20: 66-69.

36. Maricq Hr, Weinberger AB, Leroy EC. Early detection of scleroderma spectrum disorders by in vivo capillary microscopy. *J Rheumatol* 1982; 9: 289-291.
37. Weiner E, Hildebrant S, Senecal JL, Daniels L, Noell S, Joyal F et al. Pronostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 68-77.
38. Knobel H, Vilardell M, Marquet R, Ordi J. La capilaroscopia del lecho ungueal en el fenómeno de Raynaud y en la esclerodermia. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 533-536.
39. Maricq Hr, Leroy EC, D'Angelo WA. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis rheum* 1980; 23: 183-189.
40. Maricq HR. Widelfield capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1159-1165.
41. Schmidt KU, Mesing H. Are naifold capillary changes indicators of organ involment in progressive systemic sclerosis? *Dermatologica* 1988; 176: 12-18.
42. Marquet Palomer R, Villardel Tarrés M. Capilaroscopia. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 380-382.
43. Kenik JG, Maricq HR, Bole GG. Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1981; 24:885-891.
44. Lee P, Leung FYK, Alderdice C, Amstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue disease: a semiquantitative assessment. *J. Reumatol* 1983; 10:930-935.
45. Ganczarzyk ML, Lee P, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 116-119.
46. Spencer-Green G, Crove WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 954-958.
47. Vayssairat M, Priollet P, Goldberg J, Housset E. Naifold capillary microscopy as a diagnostic tool and in follow up examination. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 597-598.
48. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillary microscopy in mixed conective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 189-195.
49. Bongard O, Bounameaux H, Miescher PA, De Moerloose P. Association of anticardiolipin antibodies and nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 142-144.
50. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:719-26.
51. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Nailfold video-capillaroscopy in systemic sclerosis. *Z Rheumatol*. 2004 Dec;63(6):457-62. Review.
52. Murray AK, Herrick AL, King TA. Laser Doppler imaging: a developing technique for application in the rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct;43(10):1210-8.
53. Del Pozo P, Martinez D, Morales G, Campillo A, Luis Aguayo J. Síndrome de dedo azul. Evaluación y tratamiento. *Cir Esp*. 2008;83:267-8. Vol 83. N° 05.
54. Matchett WJ, McFarland DR, Eidt JF, Moursi MM. Blue toe syndrome: treatment with intra-arterial stents and review of therapies. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11:585-92.
55. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Anhalt GJ. Chronic idiopathic acrocyanosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S207-8
56. Drenth J, van Genderen PJ, Michiels JJ. Thrombocytchemic erythromelalgia, primary erythromelalgia, and secondary erythromelalgia: three distinct clinicopathologic entities. *Angiology* 1994;45:451-4.
57. Ara M, Corbalan AR, Simal G, Gimenez H, Carapeto FJ. Eritermalgia primaria. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:109-112.
58. García-Carrasco M et al. El tratamiento del fenómeno de Raynaud. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 322-7.
59. Pope JE. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs*. 2007;67(4):517-25. Review.
60. Block J A et al. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001; 357(9273): 2042-8.
61. Distler M, Distler J, Ciurea A, Kyburz D, Müller-Ladner U, Reich K, Distler O. Evidence-based therapy of Raynaud's syndrome. *Z Rheumatol*. 2006 Jul;65(4):285-9.
62. Wigley FM et al. Comparison of sustained release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon: results from a randomized clinical trialwith 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000; 160(8): 1101-8.
63. Sturgill MG, Seibold JR. Rational use of calcium-channel antagonist in Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. 1998 Nov;10(6):584-8.
64. Teh LS, Maninng 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.
65. Janini SD, Scott DJ, Coppock JS. Enalapril in Raynaud's phenomenon. *J Clin Pharm Ther*. 1988;13:145-50.
66. 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.

67. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallelgroup, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2646-2655.
68. 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 November; 44(11): 754-760.
69. Kahan A, Weber S, Amor B, Menkes CJ. Epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome. *Lancet*. 1983 Mar 5;1(8323):538.
70. Belch JJ, Newman P, Drury JK, McKenzie F, Capell H, Leiberman P, Forbes CD, Prentice CR. Intermittent epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome. A double-blind controlled trial. *Lancet*. 1983 Feb 12;1(8320):313-5.
71. Kingma K, Wollersheim H, Thien T. Double-blind, placebo-controlled study of intravenous prostacyclin on hemodynamics in severe Raynaud's phenomenon: the acute vasodilatory effect is not sustained. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995 Sep;26(3):388-93.
72. Torley H, Madhok R, Capell H, Broker R, Maddison P, Black C, Englert H, Dormandy JA, Watson H. A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 1991;50:800-4.
73. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, 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: 561-564.
74. Black CM, Halkier-Sorensen L, Belch JJ, Ullman S, Madhok R, Smit AJ, Banga JD, Watson HR. Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison study. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):952-60.
75. Wigley FM, Korn JN, Csuka ME, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 670-677.
76. Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol*. 1999 Oct;26(10):2173-8.
77. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, Silman A. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2)
78. Chung L, Fiorentino D. A pilot trial of treprostinil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2006 May;54(5):880-2.
79. 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.
80. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M et al. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. Prevention by treatment with Bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-3993.
81. Seibold J, Denton CP, Furst DE, Matucci-Cerini M, Mayes MD, et al. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *ACR 2005 poster presentation*.
82. Alegre-Sancho JJ, Román-Ivorra JA, Fernández-Carballido C, et al. Efficacy of bosentan in the treatment of unresponsive digital ulcers in patients with systemic sclerosis and other connective tissue diseases. Results at 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (suppl.1): 339.
83. Humbert M, Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hipertensión with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology* 2003; 42: 191-193.
84. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Nardo N, et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 1454-1456.
85. Hetteema ME, Zhang D, Bootsma H and Kallenberg CGM. Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1398-1399
86. Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel herapeutic option in Raynaud's disease. *Arch Intern Med* 2006;166:231-3.
87. Colglazier CL, Sutej PG, O'Rourke KS. Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. *J Rheumatol* 2005;32:2440-2.
88. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatatory therapy. *Circulation*. 2005 Nov 8;112(19):2980-5.
89. 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.
90. Levien TL. Phosphodiesterase inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Ann Pharmacother*. 2006 Jul- Aug;40(7-8):1388-93. Review.

91. 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 May;69(3):178-9.
92. Carlino G. Treatment of Raynaud's phenomenon with tadalafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor (abstract). *Ann Rheum Dis* 2005;64(suppl 3):258.
93. Friedman EA, Harris PA, Wood AJ, Stein CM, Kurnik D. The effects of tadalafil on cold-induced vasoconstriction in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Apr;81(4):503-9.
94. 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.
95. Russell, LI, Lessard, JA. Prazosin treatment of Raynaud's phenomenon: A double-blind single crossover study. *J Rheumatol* 1985; 12:94
96. Coleiro B, Marshall SE, Denton CO, Howell K., Blau A, Welsh KI, Black C. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001; 40:1038-1043.
97. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Eur J Clin Invest.* 2003;34:312-3.
98. 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.
99. Hirschal M, Katzenschlager R, Francesconi C, Kundi M. Low level laser therapy in primary Raynaud's phenomenon: results of a placebocontrolled, double-blind intervention study. *J Rheumatol.* 2004;31:2408-12.
100. 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.
101. 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.