

# Patogenia del Fenómeno de Raynaud

M. Loreto Burnier A.

Magíster en Ciencias Médicas, mención Epidemiología Clínica  
Becada de Inmunología, Hospital Clínico, Universidad de Chile

## Resumen

*El fenómeno de Raynaud consiste en una respuesta vascular exagerada al frío o al estrés emocional, que se manifiesta por un cambio trifásico de coloración en la circulación terminal. Esta reacción afecta a un 3% a 20% de la población, presenta un predominio femenino, y puede ser primario o secundario a otra patología. Este fenómeno puede ser clasificado en dos grupos, según su etiología y complicaciones: Raynaud primario y Raynaud secundario, o síndrome de Raynaud. El eje del Raynaud primario se basa en la existencia de un sistema de retroalimentación positiva de los fenómenos regulatorios neuronales, endoteliales y musculares. En el síndrome de Raynaud, la secuencia de eventos, en cambio, depende fundamentalmente de la etiología basal. En el caso de la esclerodermia, principal causante del Raynaud secundario, se describen niveles aumentados de factores endoteliales, tales como la endotelina 1, óxido nítrico y el anión superóxido, los que ejercen sus efectos mediante sus propiedades vasoactivas y profibróticas. Además, se describen otros factores citotóxicos, como autoanticuerpos, citoquinas y factores del complemento que llevan a la activación del sistema inmunológico y daño secundario.*

**Palabras clave:** Raynaud, esclerodermia, autoinmunidad.

## Pathogenesis of Raynaud's Phenomenon

### Summary

*Raynaud's phenomenon is an exaggerated vascular response to cold or emotional stress, and is manifested by a triphasic change in the color of the terminal circulation. This reaction affects 3% to 20% of the population, has a female predominance, and may be primary or secondary to other pathology. This phenomenon can be classified into two groups according to their etiology and complications: primary and secondary Raynaud, also called Reynaud's syndrome. The pathogeny of primary Raynaud is centered on a positive feedback loop between the neuronal,*

*endothelial and muscle regulatory systems. The sequence of events in the secondary Raynaud, on the other hand, depends primarily on its etiology. In the case of scleroderma, the main cause of secondary Raynaud, there have been reported increased levels of endothelial factors such as endothelin 1, nitric oxide and superoxide anion, which exert their effects through its vasoactive and pro-fibrotic properties. Also there have been described other cytotoxic factors such as autoantibodies, cytokines and complement factors that lead to activation of the immune system and secondary damage.*

**Key words:** Raynaud, scleroderma, autoimmunity.

## INTRODUCCIÓN

En 1862 Maurice Raynaud describió por primera vez el fenómeno que hoy lleva su nombre, y lo caracterizó como “asfixia local de las extremidades por una irritabilidad aumentada de las partes centrales de la médula espinal sobre la inervación vascular”.<sup>(1)</sup> En el transcurso del tiempo se ha llegado a comprender mejor la patogenia subyacente a este fenómeno, que consiste básicamente en una respuesta vascular exagerada al frío o al estrés emocional. Esta alteración puede ser primaria, o secundaria a otras enfermedades, en cuyo caso se habla de Raynaud secundario o síndrome de Raynaud. En la siguiente revisión se pondrá énfasis en la patogenia del fenómeno de Raynaud o Raynaud primario y en el papel que el sistema inmune desempeña en el síndrome de Raynaud secundario a esclerodermia.

## PREVALENCIA

La prevalencia del Raynaud primario ha sido estimada en la mayoría de los países por encuestas comunitarias, que aunque son poco específicas y presentan gran variabilidad, siguen siendo una buena forma de evaluar globalmente la distribución y características de esta condición. Dichas encuestas muestran una cierta agregación familiar,

un escaso aunque constante predominio femenino (3% a 20% en mujeres y 3% a 14% en hombres), y una mayor frecuencia en individuos jóvenes. La diferencia en los sexos puede explicarse por una menor consulta de los hombres al especialista. Se ha observado que las prevalencias cambian en los diferentes países según el clima de ellos.<sup>(2,3)</sup> En el caso del Raynaud secundario, su prevalencia varía según la patología.

## CLÍNICA

El fenómeno de Raynaud se describe clásicamente como los cambios en la coloración de los dedos caracterizada por tres fases: pálido o blanco (fase de isquemia), azul o cianótica (fase de hipoxia) y rojo o reactiva (flujo sanguíneo aumentado). Primero, al estar presente uno o más factores desencadenantes, se produce una vasoconstricción exagerada y rápida que lleva a la palidez de los dedos con una coloración blanquecina y dedos fríos, luego la hipoperfusión toma un color azulado secundario a la cianosis y, por último, en la tercera fase de reperfusión, se observan los dedos eritematosos. Este cuadro se describe principalmente en los dedos de las manos (específicamente, el segundo, tercero y cuarto dedo) y pies, pero también pueden afectarse las orejas, nariz, cara y rodillas y acompañarse de *livedo reticularis*. Los clásicos factores desencadenantes son aquellos relacionados a la hiperrespuesta del endotelio, como lo son el frío, el estrés y los cambios de temperatura. Los síntomas descritos son secundarios a la hipoperfusión, describiéndose “pinchazos”, adormecimientos y dolor de las zonas afectadas, síntomas que son reversibles al recalentar la zona.<sup>(1,2,4)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Frente a un paciente que tiene un cuadro sugerente de Raynaud, se debe diferenciar si éste es un cuadro primario, debido a una hiperreactividad del endotelio en personas normales, o si se trata de un cuadro secundario a otras etiologías, tales como enfermedades autoinmunes, fármacos o vasculopatías. Para esto existen varios elementos clínicos y de laboratorio de ayuda.

En el *Raynaud primario*, como se mencionó, se describen ciertas preferencias en su modo de presentación, siendo más frecuente el sexo femenino, a una edad entre 15 a 30 años, y con frecuencia presencia de agregación familiar. Otros factores que nos ayudan a diferenciar el Raynaud primario del secundario son la existencia de ataques simétricos, ausencia de enfermedad vascular periférica y falta de complicaciones secundarias a la hipoperfusión, por ejemplo, gangrena, pitting digital o daño tisular. Exámenes orientadores para confirmar que este

fenómeno es idiopático son la presencia de una capilaroscopia negativa, exámenes inmunológicos normales –anticuerpos antinucleares (ANA) y otros, negativos– y marcadores de inflamación normales, como velocidad de sedimentación (VHS) y proteína C reactiva (PCR) normales. Entre los factores que pueden agravar el fenómeno de Raynaud primario se cuentan la hipertensión, la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus.<sup>(1,2)</sup>

En estudios prospectivos se ha descrito que el Raynaud primario remite en el 64% de los pacientes, pero el 30% de ellos persisten con los síntomas de hipoperfusión.<sup>(1,2)</sup>

Los factores sugerentes de un probable **Raynaud secundario** son su aparición a edad más tardía (sobre 40 años), ser de sexo masculino, tener antecedentes de enfermedades isquémicas, ataques asimétricos y la presencia de un laboratorio alterado en contexto de otros síntomas de la esfera reumática. Las enfermedades asociadas al fenómeno de Raynaud secundario son múltiples y van desde las causas inmunorreumatológicas a las vasculares, pasando por las infecciosas, tumorales y drogas (Tabla 1).<sup>(1,2)</sup>

**TABLA 1.**  
**CAUSAS DE RAYNAUD SECUNDARIO <sup>(2)</sup>**

<b>1. Enfermedades malignas</b> Carcinoma ovárico Linfoma
<b>2. Infecciosas</b> Parvo virus B19 <i>Helicobacter pylorii</i>
<b>3. Desórdenes vasoespásticos</b> Migraña Injurias como la vibración Enfermedades arteriales
<b>4. Uso de drogas</b> Beta bloqueadores, anfetaminas, cisplatino, ciclosporina, cocaína, ergotamínicos, INFα, nicotina, etc.
<b>5. Enfermedades autoinmunes</b> Esclerodermia Lupus Eritematoso Sistémico Dermatomiositis Vasculitis (enfermedad de Takayasu, arteritis de células gigantes) Artritis Reumatoídea Cirrosis Biliar Primaria
<b>6. Alteraciones de la viscosidad sanguínea</b> Crioglobulinemias Aglutininas frías Policitemia Paraproteínas

En los casos en que se sospeche un Raynaud secundario, especialmente en esclerodermia, se estima que la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad es del 13%. Por eso, como parte del estudio del diagnóstico diferencial, siempre se debe solicitar una capilaroscopia, y en caso de que sea normal repetir cada seis meses, esto es debido a que es el examen que tiene el mejor valor predictivo a 10 años. El valor pronóstico de los autoanticuerpos es más variable, describiéndose sensibilidad y especificidad del 60% y 98% para los anticuerpos anticentrómero y del 38% y 90% para los autoanticuerpos Scl-70, respectivamente. Lamentablemente no están descritas las razones de verosimilitud. En los casos en los cuales no es posible realizar una capilaroscopia, se sugiere hacer un seguimiento de al menos dos años.<sup>(2, 5)</sup>

La **capilaroscopia** consiste en la observación de los capilares del lecho ungueal (zona de microcirculación más accesible) amplificados por diferentes métodos. Actualmente se considera que es una excelente herramienta para evaluar el flujo sanguíneo de la microcirculación. En condiciones normales o en el Raynaud primario se observa un patrón normal, con una disposición regular de los arcos de los capilares; esta estructura se pierde en los casos de Raynaud secundario, mostrando ciertos patrones que hacen más probable la presencia de alguna patología autoinmune subyacente: capilares alargados o ramificados, microhemorragias, pérdida de los capilares, edema y vasculopatía desorganizada. En la esclerodermia, principal enfermedad asociada al fenómeno de Raynaud, el daño microvascular se caracteriza por alteraciones progresivas, con disminución de la densidad capilar y del flujo sanguíneo. Se distinguen varios grados de daño vascular y se clasifican en: enfermedad temprana, activa y tardía, según los patrones observados. En las etapas tempranas se observan capilares alargados y aumentados de tamaño, aunque conservados en número, con escasas hemorragias y con distribución normal. En las etapas activas se describen capilares gigantes, hemorragias, pérdida moderada de los capilares y ausencia o escasos capilares ramificados y cierta desorganización en la estructura capilar. En las etapas tardías el patrón es irregular, hay escasos capilares, alargados, ramificados, desorganizados y gigantes, hemorragias y pérdida severa de la cantidad de capilares, con zonas extensas avasculares. Se han descrito distintos patrones específicos que se asocian a otras enfermedades autoinmunes, como la dermatomiositis y el lupus eritematoso sistémico, pero no así en afecciones como el síndrome antifosfolípido o artritis psoriásica.<sup>(6)</sup>

## PATOGENIA

Así como ciertas características clínicas nos ayudan a distinguir entre un Raynaud primario y uno secundario, la patogenia de estos fenómenos también difiere. En esta sección nos referiremos a la regulación normal de la vasculatura en la patogenia del Raynaud primario y del Raynaud secundario a esclerodermia.

En respuesta al frío los vasos sanguíneos de la piel se contraen para disminuir la pérdida de calor y su regulación está mediada por diversos factores, incluyendo el sistema neuronal y neuropéptidos, las capas musculares y endoteliales de los vasos sanguíneos y ciertos factores intravasculares. Esta respuesta es mediada por una acción refleja del sistema nervioso simpático y por un efecto directo del frío en los vasos sanguíneos, que amplifica el rol de la norepinefrina. Destacamos el canal iónico TRPM8, el que censa la disminución de la temperatura activando las fibras nerviosas A y las fibras C.<sup>(7, 8)</sup> Al activarse, estas fibras nerviosas son capaces de liberar neuropéptidos al espacio intravascular, los que tienen por función vasocontraer (como son la somatostatina, el neuropéptido Y y la norepinefrina liberada desde las fibras simpáticas), o vasodilatar (como la sustancia P y el péptido vasoactivo intestinal).<sup>(8, 9)</sup> Otro de los factores regulatorios son las células endoteliales, las que son capaces de regular la contracción muscular de los vasos sanguíneos por medio de la liberación del óxido nítrico (NO), el que además de relajar la capa muscular, inhibe la agregación y activación plaquetaria y la adhesión de los leucocitos.

Se han descrito varios mecanismos y vías que pudieran explicar el fenómeno de Raynaud primario. Un foco de interés actual son las alteraciones en el receptor  $\alpha$ -adrenérgico tipo 2, que presenta tres subtipos: A, B y C; los resultados de experimentos en modelos murinos avalan que el tipo C sería el responsable de la función termorreguladora. En condiciones normales, este receptor se encuentra en el aparato de Golgi, siendo por lo tanto funcionalmente silente; al existir exposición al frío, se activa la vía de señalización de las quinasas Rho, lo que lleva a la traslocación del receptor a la superficie, promoviendo además la producción de especies reactivas de oxígeno, comenzándose un ciclo de isquemia y reperfusión.<sup>(8)</sup>

Como se señaló, existen múltiples causas de Raynaud secundario y cada una presenta una patogenia específica. En el caso de la esclerodermia, lo más importante es el daño de la microvasculatura, donde en un comienzo hay un aumento del tono vascular con infiltración de mononucleares perivasculares que terminarán produciendo daño endotelial progresivo, lo que llevará a fibrosis de la íntima. Los cambios estructurales y funcionales en el endotelio

serán los primeros eventos patológicos, y a medida que se va disminuyendo el lecho vascular se desencadena un estado de isquemia crónica, la que en etapas iniciales presenta infiltrado inflamatorio pronunciado, el que va disminuyendo e incluso desapareciendo en etapas más avanzadas.<sup>(1)</sup>

El fenómeno de Raynaud es frecuentemente el primer síntoma de la esclerodermia y éste expresa la disregulación del endotelio, cuyos mediadores inflamatorios principales corresponden a la endotelina 1, el NO y el anión superóxido. La endotelina es un vasoconstrictor potente y además es profibrótico; se han descrito niveles aumentados en pacientes con esclerodermia y se postula que iniciarían la fibrosis. El NO contrarresta la vasoconstricción de la endotelina, cuyos niveles se han encontrado disminuidos en estos pacientes, constituyendo también un marcador de la presencia de hipertensión pulmonar.<sup>(1, 10)</sup> Los aniones superóxido, sintetizados por el endotelio secundario a la neutralización del NO y a la oxidación de LDL circulantes, producen a su vez daño endotelial. Otro defecto descrito es la alteración de la angiogénesis, describiéndose una disminución de los precursores celulares endoteliales circulantes, lo que se asocia a defectos en la proliferación y maduración de éstos hacia endotelios. Lo anterior, a pesar de los niveles aumentados de los factores angiogénicos presentes en la esclerodermia, reflejando la escasa vascularización de los tejidos fibrosados. Se cree que autoanticuerpos tendrían un rol sobre estas células precursoras.<sup>(1, 10)</sup>

Por otra parte, se han reportado algunos factores vasculares citotóxicos, como son autoanticuerpos, citoquinas, proteasas y factores del complemento. Los anticuerpos antiendotelio se han asociado con el aumento de la expresión de moléculas de adhesión y factores quimiotácticos; además, mediante estudios *in vivo* e *in vitro* se ha observado que son capaces de inducir la apoptosis de células endoteliales. Estos anticuerpos se describen en el 85% de los pacientes y son responsables de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos en el 25% de los casos. En relación a las citoquinas TNF $\alpha$ , TNF $\beta$  y proteasas como la familia de las granzimas, presentes en los linfocitos T activados, se cree que tendrían un papel en la patogenia de la esclerodermia, lo que no está aún dilucidado. También se ha descrito activación del complemento en la microvasculatura, sugiriendo un rol patogénico de estos autoanticuerpos.<sup>(1, 8, 10)</sup>

La lesión endotelial producida por los mecanismos señalados disminuye la síntesis de prostaciclina, lo que provoca una menor vasodilatación, aumento de la agregación plaquetaria y aumento de los tromboxanos, favoreciéndose así la vasoconstricción. Todos estos factores

producen un aumento del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), con estimulación de la quimiotaxis y de la mitosis de las células musculares lisas y fibroblastos. Como se señaló previamente, se produce además un aumento del TGF $\beta$  que estimula la síntesis de colágeno, disminuye el NO y aumenta la endotelina 1, potenciando así todo lo anterior.<sup>(1)</sup> Este complejo ambiente inflamatorio produce expresión de las moléculas de adhesión celular (MAC), preferencialmente en los linfocitos T CD4 (LTCD4), promoviendo su migración, a diferencia de lo que sucede en el individuo sano.<sup>(1, 8, 11)</sup> En relación a los linfocitos T, se ha señalado que son las principales células que infiltran las lesiones cutáneas de pacientes con esclerodermia y se considera que inducirían el fenotipo hiperactivo de los fibroblastos; además, el contacto entre el LT y el fibroblasto mediado por CD40/CD40L lleva al LT a producir CCL2 (factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilos, pero no neutrófilos ni eosinófilos, y aumenta la actividad antitumoral de los monocitos) e IL6, que tienen un efecto profibrótico. La secreción de citoquinas y factores de crecimiento son mediadores de la proliferación y activación de células vasculares y del tejido conectivo, en especial de los fibroblastos. Destacamos que las fuentes exactas de los mediadores TGF, PDGF, IL-4 e IL-13 no han sido bien dilucidadas, atribuyéndose su secreción a los linfocitos T, células endoteliales y fibroblastos.<sup>(1, 7, 10)</sup> Esto ratifica el rol central que tendría la interacción entre estas tres células en la patogenia de la enfermedad.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la esclerodermia se compone de dos ramas principales: el tratamiento farmacológico y el tratamiento no farmacológico. Dentro del tratamiento no farmacológico están evitar el frío, disminuir el estrés emocional, uso de ropa térmica, mantener las manos calientes, medidas para finalizar el ataque, evitar los cambios rápidos de temperatura, evitar el cigarro, evitar drogas simpaticomiméticas (descongestionantes, anfetaminas, efedrina, pseudoefedrina). En general, en el Raynaud primario estas medidas son suficientes para controlar la enfermedad, y el tratamiento farmacológico estaría indicado en los pacientes en que ellas hayan fallado, a diferencia del Raynaud secundario, en el que el tratamiento no farmacológico sólo disminuye los ataques y previene ulceraciones.<sup>(12)</sup>

El tratamiento farmacológico más utilizado son los bloqueadores de canales de calcio, en lo posible de efecto prolongado, los que promoverían vasodilatación, entre ellos, el nifedipino de 20 a 80 mg al día o amlodipino de 5 a 15 mg al día. Se ha utilizado también con éxito el sildenafil entre 50 y 150 mg diarios en casos que no

responden a los fármacos anteriores. El nifedipino y la nitroglicerina tópica han demostrado ser útiles como medidas complementarias. En los casos de isquemia severa se sugiere hospitalizar, disminuir los agravantes, uso de analgésicos narcóticos, vasodilatación intensa con nifedipino y amlodipino asociado a aspirina y a vasodilatadores tópicos, anticoagulación con heparina, ablación simpática, uso de prostaglandinas y análogos endovenosos como iloprost.<sup>(12)</sup>

## CONCLUSIONES

La patogenia del fenómeno de Raynaud es sólo parcialmente conocida, y aunque se han explorado múltiples aproximaciones, ninguna ha logrado dar cuenta del problema en su cabalidad. En el fenómeno de Raynaud secundario a esclerodermia se describen factores endoteliales y profibróticos aumentados, como las alteraciones de la endotelina y el NO, respectivamente, que promueven la inflamación con infiltración linfocitaria de los tejidos. Por otro lado, se ha reportado la participación de factores autoinmunes y citotóxicos, tales como autoanticuerpos, citoquinas, proteasas y factores del complemento. Destacan los anticuerpos antiendotelio, que son capaces de inducir apoptosis de las células endoteliales y aumentar los factores de activación endotelial. En el caso de las citoquinas se cree que TNF $\alpha$ , TNF $\beta$  y proteasas, como las granzimas, tendrían un rol significativo en la patogenia de esta afección. Además, se describe activación de las plaquetas con liberación de sus gránulos, entre cuyos contenidos se cuenta PDGF, que estimula la mitosis de las células musculares lisas y los fibroblastos. Por último, los LTCD4 serían capaces de estimular la proliferación y activar a los fibroblastos por medio de TGF $\beta$ , PDGF, IL-4 e IL-13. El conjunto de estos mecanismos conduce a la destrucción de los capilares terminales, que explica la isquemia crónica y la consiguiente alteración tisular.

El enfrentamiento de esta afección es principalmente clínico, y consiste en diferenciar el fenómeno idiopático del secundario; su manejo incluye medidas generales, tratamiento farmacológico y procedimientos quirúrgicos, todos ellos con resultados parciales cuando el fenómeno es secundario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harrison. Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill, 15ª edición, cap. 132: 2145-2154.
2. Wigley FM. Clinical manifestations and diagnosis of the Raynaud phenomenon. UpToDate® 2011 v 19.1.
3. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. J Rheumatol 1997; 24:879-89.

4. Maricq HR, Weinrich MC, Valter I, et al. Digital vascular responses to cooling in subjects with cold sensitivity, primary Raynaud's phenomenon, or scleroderma spectrum disorders. J Rheumatol 1996; 23:2068-78.
5. Koenig M. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2008; 58:3902-12.
6. Cutolo M, Pizzorni C, Sechi M, et al. Capillaroscopy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22:1093-1108.
7. Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. Neurosci Biobehav Rev 2010; 34:177-84.
8. Wigley FM. Pathogenesis of the Raynaud phenomenon. UpToDate® 2011 v 19.1.
9. Generini S, Seibold JR, Matucci-Cerinic M. Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. Rheum Dis Clin North Am 2005; 31:177-86.
10. Gu S. The immunobiology of systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2008; 38:132-160.
11. Denton C, Black C, Abraham D. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. Nature Clinical Practice Rheumatology 2006; 2:134-142.
12. Wigley FM. Pharmacologic and surgical treatment of the Raynaud phenomenon. UpToDate® 2011 v 19.1.