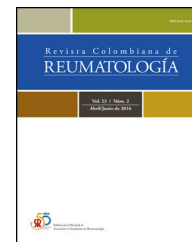




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Fenómeno de Raynaud, capilaroscopia y úlceras digitales como eventos centinela en la esclerosis sistémica

Carlos Jaime Velásquez-Franco^{a,*} y Juan Camilo Rodríguez-Castrillón^b

^a Departamento de Reumatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana. Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

^b Departamento de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana. Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de julio de 2019

Aceptado el 9 de julio de 2020

Palabras clave:

Esclerodermia

Sistémica

Enfermedad de Raynaud

Úlcera

R E S U M E N

El fenómeno de Raynaud es un evento centinela en la esclerosis sistémica, por lo general es de larga duración y los ataques repetidos producen, en última instancia, consecuencias estructurales y complicaciones tales como úlceras digitales. La videocapilaroscopia del lecho ungueal es una herramienta no invasiva que permite evaluar en forma precisa estos cambios. Las úlceras digitales son la complicación microvascular más agresiva y frecuente en esta enfermedad, causando dolor severo y secuelas funcionales importantes. Esta revisión de la literatura se centra en el fenómeno de Raynaud como evento central en la esclerosis sistémica, sus peculiaridades en esta entidad y el papel de la capilaroscopia como biomarcador para este fenómeno vasculopático, así como en un enfoque clínico y farmacológico de las úlceras digitales en esta enfermedad.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Raynaud's phenomenon, capillaroscopy, and digital ulcers as sentinel events in systemic sclerosis

A B S T R A C T

Raynaud's phenomenon is a sentinel event in systemic sclerosis; it is generally long-lasting, and repeated attacks produce, ultimately, structural consequences and complications, such as digital ulcers. Nailfold videocapillaroscopy is a non-invasive tool that allows assessing accurately these changes. Digital ulcers are the most aggressive and frequent microvascular complication in this disease, causing severe pain and significant functional sequelae. This literature review focuses on Raynaud's phenomenon as a central event in systemic sclerosis,

Keywords:

Scleroderma

Systemic

Raynaud disease

Ulcer

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosj.velasquez@upb.edu.co (C.J. Velásquez-Franco).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.07.011>

0121-8123/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

its peculiarities in this entity, the role of capillaroscopy as a biomarker in this vasculopathic phenomenon, as well as a on a clinical and pharmacological approach to digital ulcers in this illness.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por vasculopatía de pequeños vasos, la cual genera una respuesta inflamatoria y autoinmune con disfunción de los fibroblastos, que da lugar a una producción anormal de matriz extracelular y fibrosis marcada en diferentes órganos y tejidos¹. El evento clínico centinela que precede durante varios años al inicio de muchas manifestaciones orgánicas es el fenómeno de Raynaud (FR), que en esta enfermedad es severo y con frecuencia progresa a úlceras digitales (UD) y/o isquemia crítica; sin embargo, las complicaciones de este trastorno pueden ser micro o macrovasculares e involucrar órganos tales como el riñón y la circulación arterial pulmonar². El objetivo de esta revisión es profundizar y actualizar la evidencia más reciente del FR y las úlceras digitales en la ES.

Métodos

Se hizo una revisión sistemática cualitativa de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones publicadas³, utilizando la siguiente estrategia de búsqueda en PubMed y Google Scholar, restringiendo como tema principal: ((«Raynaud Disease» [Majr] AND «Scleroderma, Systemic» [Majr] AND «Skin Ulcer» [Majr] ((«Raynaud Disease» [Majr] OR «Scleroderma, Systemic» [Majr] OR «Skin Ulcer» [Majr], desde el año 2012 hasta el 2017, solo en inglés.

Esclerosis sistémica: el prototipo de enfermedad vascular

Existe una estrecha correlación fisiopatológica y clínica en la ES; las manifestaciones orgánicas son el resultado de una lesión y disfunción endotelial, que parece ser secundaria a la acción de radicales libres, agentes infecciosos o químicos; esta alteración da lugar a la activación de los sistemas inmunológico, vascular y de coagulación, la cual produce microtrombosis, hiperplasia de la íntima de los vasos arteriales pequeños, generando un círculo vicioso de hipoxia tisular e isquemia crónica, activación de los fibroblastos residentes, con el subsecuente aumento de la fibrosis de la pared vascular⁴.

Los hallazgos vasculares en la ES son cruciales para el diagnóstico; en el 2013, se publicaron nuevos criterios de clasificación por consenso entre el Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (*European League Against Rheumatism*), en los que se requieren nueve puntos para clasificar a un

paciente con ES; las lesiones preulcerativas (en inglés «*pitting scars*») y el FR aportan tres puntos; las UD, la videocapilaroscopia anormal, las telangiectasias y la presencia de hipertensión arterial pulmonar, cada una de ellas representa dos puntos⁵.

Fenómeno de Raynaud en la ES

Indudablemente este es el evento clínico centinela en la enfermedad; por lo general es de larga duración e inicialmente, de manera similar al FR primario, solo genera secuelas funcionales; los ataques repetidos producen, en última instancia, consecuencias y complicaciones estructurales⁶. Como el FR precede en varias ocasiones al diagnóstico de ES, es fundamental que el clínico sepa cuándo sospechar que este fenómeno no es primario, para establecer un diagnóstico temprano, evitar complicaciones, decidir la realización de pruebas diagnósticas adicionales, con el propósito de hacer una remisión temprana a reumatología. Recientemente se publicó un consenso de expertos internacionales, en el que se propuso un esquema de tres pasos para el diagnóstico del FR⁷ (fig. 1).

El FR primario se confirma si hay una respuesta afirmativa a las dos preguntas iniciales y, al menos, a tres de los ítems disponibles en la tercera pregunta para el cálculo del puntaje, ausencia de estigmas clínicos, no tener antecedentes de enfermedad del tejido conectivo, anticuerpos antinucleares negativos y una videocapilaroscopia normal⁷.

También es fundamental establecer un diagnóstico diferencial adecuado del FR: acrocianosis, livedo reticularis, neuropatía periférica, eritromelalgia, entre otros⁸.

Si se sospecha un FR secundario, hay que recordar que la ES no es la única afección que se ha asociado con esta condición clínica; se deben descartar otras enfermedades, tales como: trastornos autoinmunes sistémicos y mieloproliferativos, enfermedad arterial oclusiva aterosclerótica crónica, tromboangiitis obliterante, síndrome de la salida torácica, fenómenos embólicos o trombóticos, trauma inducido por vibración, o medicamentos⁹.

Si se confirma el FR secundario (tabla 1), el siguiente paso es la aplicación de dos ayudas diagnósticas: la velocidad de eritrosedimentación y los anticuerpos antinucleares; si estos son positivos junto con la detección de edema difuso de los dedos («*puffy fingers*») en el examen físico, se puede establecer un diagnóstico temprano de ES¹⁰.

La capilaroscopia como biomarcador en la ES

También existe una correlación entre el tiempo de evolución de la ES y los cambios vasculares; estas variaciones se pueden evaluar mediante una herramienta no invasiva, que es la videocapilaroscopia del lecho ungueal (CLU, en inglés, NVC); estas alteraciones varían desde una respuesta

Pregunta para tamizaje

¿Son sus dedos inusualmente sensibles al frío?

↓ Sí

Evaluación de los cambios de color

¿Se producen cambios de color bifásicos durante los episodios de vasoespasmo?

↓ Sí

Cálculo del puntaje de la enfermedad

Factores desencadenantes diferentes al frío

Compromiso de ambas manos, incluso asincrónico y asimétrico

Episodios acompañados de disestesias o parestesias

Cambios de coloración constantes: límites bien demarcados entre la piel afectada y la no afectada

Fotos de pacientes compatibles

Episodios que se presentan en varias partes del cuerpo (nariz, orejas, areola, pies)

Cambios de color trifásicos durante los episodios

Figura 1 – Abordaje del paciente con fenómeno de Raynaud en tres etapas. Adaptado con el permiso de Maverakis E.⁷

Tabla 1 – Hallazgos clínicos sugestivos de fenómeno de Raynaud secundario

Asimetría
Hallazgos sugestivos de enfermedad sistémica del tejido conectivo.
Complicaciones
Compromiso del pulgar
Dolor
Parestesias
Pacientes mayores de 30 años

inflamatoria con aumento de la angiogénesis hasta su reducción, con generación de áreas avasculares¹¹ (tabla 2). Este instrumento, que ahora está disponible en nuestro medio, permite el diagnóstico temprano de la ES, monitorea su progresión, predice el compromiso de órganos específicos, y ayuda en el marco del tratamiento farmacológico; también es un marcador pronóstico: las áreas avasculares grandes son un predictor independiente de mortalidad y los patrones tardíos se asocian con una mayor probabilidad de afectación pulmonar y esofágica^{12,13}.

Tratamiento farmacológico del fenómeno de Raynaud en la esclerosis sistémica

Los antagonistas de los canales del calcio siguen siendo la primera línea de tratamiento; también hay suficiente evidencia con otros fármacos, tales como los antagonistas de los receptores de angiotensina y los bloqueadores alfa-adrenérgicos, nitratos, estatinas, inhibidores de la recaptación de serotonina, análogos de la prostaciclina, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas de los receptores de endotelina y opciones invasivas como la toxina botulínica y la microcirugía¹⁴. Los expertos también recomiendan alternativas farmacológicas dependiendo de la intensidad de los ataques del FR: leve (alrededor de cinco ataques semanales) y severa (entre cinco y 25 ataques); también es común adoptar terapias combinadas en lugar de escalonadas y hay una tendencia a utilizar inhibidores de la fosfodiesterasa como segunda línea después de los antagonistas del calcio^{15,16}. Hay que tener en cuenta que en caso de refractariedad se debe considerar el diagnóstico diferencial y la enfermedad macrovascular¹⁷.

Úlceras digitales en la esclerosis sistémica

Se estima que al menos el 40-50% de todos los sujetos con ES experimentan una o más úlceras digitales (UD) en algún momento en el curso de su enfermedad, que causan dolor severo y secuelas funcionales importantes; de estos individuos, 31-71% tendrán UD recurrentes y el 30% de los pacientes con UD persistentes tendrán una pérdida permanente de tejido¹⁸.

En la cohorte de VEDOSS, el 68% de los individuos con FR tenían anticuerpos antinucleares positivos. La presencia de telangiectasias, úlceras digitales y cicatrices deprimidas al inicio fueron los hallazgos clínicos más frecuentes¹⁰.

La patogénesis de la isquemia digital que da lugar a las UD es similar a la fisiopatología general del FR: anomalías de los mecanismos de control neuroendocrino, cambios estructurales vasculares (microangiopatía no inflamatoria fácilmente evaluable mediante CLU y enfermedad arterial digital) y factores hematológicos (hipercoagulabilidad asociada con el síndrome antifosfolípidos)¹⁹. Se describió una ausencia de respuesta de la anastomosis arteriovenosa a la vasoconstricción mediada por nervios periféricos, especialmente en la pulpa de los dedos, un sitio anatómico en el que con frecuencia estaban presentes las úlceras digitales²⁰.

Se han identificado factores de riesgo para su presentación: la variedad difusa de ES, el inicio temprano del FR, altos valores del puntaje de piel de Rodnan modificado (que indica el grado de compromiso cutáneo), la rápida aparición de compromiso de órganos no-Raynaud, el sexo masculino, la presencia de anticuerpos anticentrómero y anti Scl-70, así como el patrón tardío y el cambio rápido del patrón en la CLU, junto con alteraciones en la disfunción endotelial macrovascular (menor dilatación mediada por flujo), aterosclerosis periférica e hipercolesterolemia²¹⁻²³.

Abordaje clínico del paciente con ES y UD

Siempre hay que tener en mente, como ocurre con el FR refractario, descartar una enfermedad macrovascular (arterias comprometidas: cubital y poplítea, entre las más comunes, que es más frecuente en los pacientes con ES que en la

Tabla 2 – Patrones capilaroscópicos en la esclerosis sistémica

Características	Temprano	Activo	Tardío
Disposición	Bien conservada	Ligeramente desordenada	Desordenada
Pérdida local de capilares	+	++	+++
Áreas avasculares	–	–	+++
Hemorragias	+	+++	(+)
Megacapilares	+	+++	(+)
Capilares elongados	+	++	+++
Capilares ramificados	–	+	+++

población general)¹⁷. Para establecer este diagnóstico, el médico debe indagar sobre la presencia de factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica. Otros aspectos críticos para identificar en la anamnesis son: el aumento de la frecuencia, la duración y la severidad de los ataques de FR, la decoloración permanente de los dedos (signo de isquemia crítica inminente); adicionalmente, se debe preguntar si los síntomas afectan las actividades diarias y sobre la persistencia del dolor en la noche¹⁹.

En el examen físico, es fundamental identificar los factores agravantes locales como: esclerodactilia, calcinosis y capilares prominentes en la CLU; la evaluación de los pulsos periféricos para la detección temprana de la enfermedad macrovascular es crítica. Las UD afectan con mayor frecuencia los siguientes sitios anatómicos: yemas de los dedos, superficies extensoras y cualquier ubicación en los dedos de las manos y los pies¹⁹.

También se debe contar con ayudas diagnósticas tales como las radiografías simples, que a menudo evidencian la presencia de acroosteólisis, osteomielitis o calcinosis; en algunos casos, se debe solicitar una RM si existe una sospecha temprana de osteomielitis¹⁹.

Tratamiento farmacológico de las úlceras digitales en la esclerosis sistémica

Se deben considerar dos aspectos para tomar la decisión de utilizar medicamentos específicos: si se va a hacer prevención o a establecer un tratamiento activo. En el primer escenario, los antagonistas de los receptores de endotelina son la primera línea; en la segunda situación, del mismo modo que en el FR, los antagonistas del calcio están respaldados por evidencia más sólida y constituyen la primera línea; las terapias combinadas también son una estrategia común; los ensayos aleatorizados respaldan a los antagonistas de los receptores de endotelina como una alternativa de segunda o tercera línea²⁴⁻²⁷.

Otro factor que influye en la decisión de utilizar fármacos específicos es la severidad de las UD, que se puede determinar por el número de UD que se presentan en un año (cuatro en situaciones leves y más de 10 en situaciones graves)^{28,29}.

La evidencia reciente respalda terapias farmacológicas adicionales: el trinitrato de glicerilo tópico, mostrando una mejoría de la perfusión en el centro de la úlcera digital y del flujo sanguíneo en las úlceras de las yemas de los dedos y en las úlceras en las zonas de extensión digital³⁰. Adicionalmente, el iloprost intravenoso es considerado por varios autores como la opción de tratamiento de primera línea para el manejo agudo de la vasculopatía digital relacionada con la esclerosis sistémica, con una reducción significativa de la fre-

cuencia, así como con un aumento en el número de sujetos libres de nuevas úlceras digitales³¹.

Conclusiones

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune en la que la vasculopatía y su traducción clínica, el fenómeno de Raynaud, son eventos centinela que preceden, en años, al compromiso visceral. La identificación temprana del Raynaud secundario, así como la identificación de patrones específicos en la videocapilaroscopia del lecho ungüeal y un inicio temprano y oportuno de la terapia combinada pueden prevenir el desarrollo de complicaciones y de manera infalible, la isquemia digital irreversible.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. *Presse Med.* 2014;43 10 Pt 2:e267–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.08.001>.
- Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1953–62, <http://dx.doi.org/10.1002/art.37988>.
- Pautaso M. Ten simple rules for writing a literature review. *PLoS Comput Biol.* 2013;9:e1003149, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003149>.
- Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Immunotargets Ther.* 2016;5:21–35, <http://dx.doi.org/10.2147/ITT.S82037>.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2737–47, <http://dx.doi.org/10.1002/art.38098>.
- Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med.* 2016;375:556–65, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1507638>.
- Maverakis E, Patel A, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D, Allano Y, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun.* 2014;48–49:60–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.020>.

8. Linnemann B, Erbe M. Raynaud's phenomenon: assessment and differential diagnoses. *Vasa*. 2015;44:166-77, <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000426>.
9. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:112-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.04.001>.
10. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirájk L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2087-93, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203716>.
11. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, Piette Y, et al. Nailfold Capillaroscopy and Clinical Applications in Systemic Sclerosis. *Microcirculation*. 2016;23:364-72, <http://dx.doi.org/10.1111/micc.12281>.
12. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, Decuman S, Deschepper E, Bonroy C, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40:2023-8, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130528>.
13. Jung P, Trautinger F. Capillaroscopy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11:731-6, <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12137>.
14. García de la Peña Lefebvre P, Nishishinya MB, Pereda CA, Loza E, Sifuentes Giraldo WA, Román Ivorra JA, et al. Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2015;35:1447-59, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-015-3241-1>.
15. Sinnathurai P, Schrieber L. Treatment of Raynaud phenomenon in systemic sclerosis. *Int Med J*. 2013;43:476-83, <http://dx.doi.org/10.1111/imj.12082>.
16. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails: a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:42-55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.01.003>.
17. Doutrelon C, Skopinski S, Boulon C, Constans J. Macrovascular complications of systemic sclerosis: prospective descriptive Doppler ultrasound study in 20 patients. *J Mal Vasc*. 2016;41:253-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmv.2016.04.001>.
18. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Carpentier P, et al. Nailfold videocapillaroscopic features and other clinical risk factors for digital ulcers in systemic sclerosis: a multicenter, prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2527-39, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39718>.
19. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Guiducci S, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology*. 2010;49:1374-82.
20. Bergersen TK, Hoffmann-Vold AM, Midtvedt Ø, Gran JT, Mørk C, Toska K, et al. Dysfunctional arteriovenous anastomoses in hands of systemic sclerosis patients with digital ulcers. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32 6 Suppl 86:S53-9.
21. Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev*. 2015;14:140-52.
22. Silva I, Loureiro T, Teixeira A, Almeida I, Mansilha A, Vasconcelos C, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: role of flow-mediated dilatation and capillaroscopy as risk assessment tools. *Eur J Dermatol*. 2015;25:444-51.
23. Caramaschi P, Biasi D, Caimmi C, Barausse G, Sabbagh D, Tinazzi I, et al. Digital amputation in systemic sclerosis: prevalence and clinical associations. A retrospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 2012;39:1648-53.
24. Cappelli L, Wigley FM. Management of Raynaud phenomenon and digital ulcers in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:419-38.
25. Nitsche A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reumatol Clin*. 2012;8:270-7.
26. Abraham S, Steen V. Optimal management of digital ulcers in systemic sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:939-47.
27. Lee JJ, Pope JE. Diagnosis and management of systemic sclerosis: a practical approach. *Drugs*. 2016;76:203-13.
28. Herrick AL. Recent advances in the pathogenesis and management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:577-85.
29. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2016;55:1906-10.
30. Hughes M, Moore T, Manning J, Wilkinson J, Dinsdale G, Roberts C, et al. Reduced perfusion in systemic sclerosis digital ulcers (both fingertip and extensor) can be increased by topical application of glyceryl trinitrate. *Microvasc Res*. 2017;111:32-6.
31. Foti R, Visalli E, Amato G, Benenati A, Converso G, Farina A, et al. Long-term clinical stabilization of scleroderma patients treated with a chronic and intensive IV iloprost regimen. *Rheumatol Int*. 2017;37:245-9.