

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Sede regional Rosario



TRABAJO FINAL

“Fenómeno de Raynaud en varones”

*Similitudes y diferencias con el sexo femenino.*

Agosto 2013

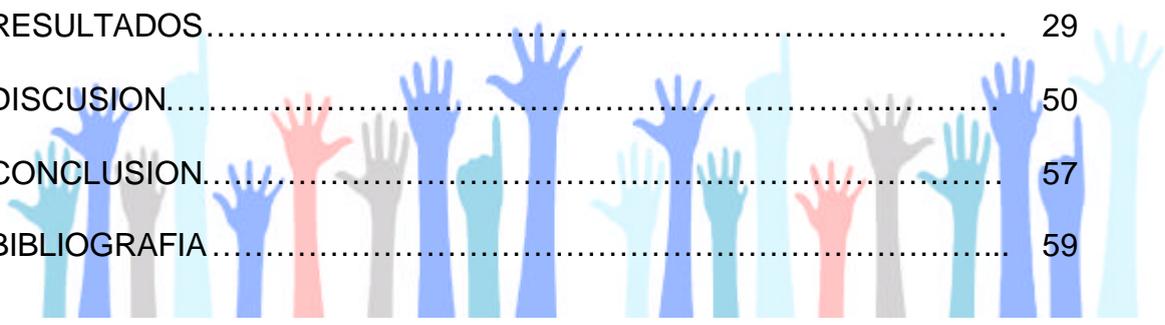
Alumna: Paula Bosch

Tutora: Silvia Barraza

[lbosch\\_paula@hotmail.com](mailto:lbosch_paula@hotmail.com)

INDICE

RESUMEN.....	3
DEFINICION.....	5
INTRODUCCION.....	6
MARCO TEORICO.....	9
Clasificación.....	9
Presentación clínica.....	13
Severidad.....	14
Fisiopatogenia.....	15
Métodos complementarios de diagnostico.....	18
Tratamiento.....	19
OBJETIVOS.....	23
MATERIAL Y METODOS.....	24
Diseño.....	24
Criterios de inclusión y exclusión.....	24
Variables en estudio.....	25
Menciones de las variables.....	25
Procesamiento de datos.....	26
RESULTADOS.....	29
DISCUSION.....	50
CONCLUSION.....	57
BIBLIOGRAFIA.....	59



## RESUMEN

El Fenómeno de Raynaud es un vasoespasmo paroxístico reversible, que afecta la circulación de las zonas acrales.

*Objetivo:* Estudiar las características clínicas y epidemiológicas del Raynaud en varones y establecer la existencia de similitudes y diferencias con los hallazgos obtenidos en mujeres.

*Material y métodos:* Se realizó un estudio descriptivo, observacional. Se analizaron los datos de pacientes que consultaron a un consultorio de dermatología en el periodo desde marzo del 2000 hasta diciembre del 2012. Quedó conformada una muestra de 506 pacientes con Raynaud, de ambos sexos, con edades entre 16 y 80 años.

*Resultados:* El 85,6% de los pacientes correspondió al sexo femenino y el 14,4% al masculino. En los varones la edad de comienzo para Raynaud primario fue  $30 \pm 11,4$  años y para el secundario,  $40,6 \pm 15,4$  años. El 20,5% de los varones refirieron cicatrices como signo asociado, siendo menor el porcentaje de mujeres. Las severidades de grado 2 y 3 fueron más frecuentes en el sexo masculino. El 3% presentó Raynaud unilateral, siendo más habitual en hombres. El 2% de los pacientes que sufrían Raynaud laboral eran varones. La esclerodermia sistémica es la patología que más se asoció a Raynaud, sin diferencias significativas entre ambos sexos.

*Conclusión:* La presentación del Fenómeno de Raynaud en varones adquiere, en determinados casos, características propias: su relación con la actividad

laboral, mayores reportes de afectación unilateral y de signos clínicos que revisten especial atención a causa de su severidad.

*Palabras clave:* Fenómeno de Raynaud, varones, características clínicas.

## DEFINICION

El fenómeno de Raynaud se define como episodios vasoespásticos agudos y reversibles localizados en zonas acrales del organismo que se acompaña de dolor y disestesias en el territorio afectado; que de forma característica se desencadena o agrava por la exposición al frío o situaciones de estrés y cursa con tres fases consecutivas de cambios de coloración. (1-4)



## INTRODUCCION

El Fenómeno de Raynaud es un vasoespasma paroxístico, reversible que afecta generalmente la circulación de las zonas acrales. En general es referido a manos y pies, pero puede darse en pabellones auriculares, nariz o lengua (1-13). Es producido por diferentes estímulos como el frío o estados emocionales, ocasionándose cambios en el color, temperatura y sensibilidad de la piel afectada (2, 4, 6, 9, 12).

Maurice Raynaud en 1862 describió el síndrome que hoy lleva su nombre. Observó un cambio de coloración en los dedos de las manos de un grupo de 25 pacientes con manifestaciones vasomotoras y las atribuyó a la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Desde entonces, hasta la actualidad no se ha podido definir con claridad la fisiopatología de esta afección. Huctchison, en 1901 encuentra una estrecha asociación entre este fenómeno y diversas enfermedades; y establece el término Enfermedad de Raynaud (Raynaud Primario) para los casos que no presentan asociación demostrable con otras patologías (3, 5, 8, 9, 13).

Las crisis comienzan en uno o varios dedos de la mano ante la exposición al frío o situaciones de estrés presentándose una alteración trifásica de la coloración de la piel: (2, 4, 14-16)

- I. Palidez: debido a vasoconstricción arterial.
- II. Cianosis: por enlentecimiento del flujo a nivel venoso.

III. Rubor o hiperemia: al retornar rápidamente el flujo arterial. Esta última fase se puede acompañar de sudoración a nivel de la piel.

Durante los ataques los pacientes refieren hormigueos, o sensación de adormecimiento de los dedos y más raramente dolor de las extremidades comprometidas. Su severidad es variable y a pesar de que, generalmente su carácter es benigno, puede causar molestias frecuentes a quien lo padece sobre todo en climas fríos. En ocasiones constituye el primer signo de enfermedad sistémica como por ejemplo Esclerodermia sistémica y estados relacionados. (2, 4, 6, 12, 14-18)

Es importante considerar que muchos pacientes no consultan o lo hacen por otros síntomas que consideran más graves o urgentes, por lo tanto el interrogatorio debe insistir específicamente sobre la presencia de alteraciones del color de los miembros, si se sospecha la existencia de esta patología.

La incidencia exacta en la población general no se conoce aún (3, 7, 8).

Numerosos estudios realizados en distintos países refieren que la prevalencia de este cuadro es del el 4 a 10% de la población general. En la literatura existe consenso para afirmar que el fenómeno de Raynaud afecta con gran predominancia al sexo femenino (5- 7, 18-25).

A causa de esta marcada diferencia, la gran parte de las estadísticas están referidas a la población femenina. Las variables estudiadas en la bibliografía no contemplan al sexo masculino de manera que los reportes de Raynaud en varones son muy escasos; hecho que genera interrogantes sobre el comportamiento de este trastorno vascular en el sexo masculino. Diversos

factores genéticos, biológicos o ambientales podrían generar una expresión clínica diferente del Raynaud en varones respecto de las mujeres. Por lo tanto, es de mi interés el estudio comparativo de diferentes variables en ambos sexos, con el objetivo de determinar si existen características propias de esta entidad cuando se presenta en la población masculina.

## MARCO TEORICO

En la introducción se ha descrito brevemente el concepto de Fenómeno de Raynaud, a continuación, mencionamos su clasificación:

### *Clasificación*

El fenómeno de Raynaud se clasifica como primario o secundario, dependiendo de si se presenta asociado o no a otras enfermedades.

El fenómeno de Raynaud primario o “Enfermedad de Raynaud” es por definición, aquel que no presenta enfermedades asociadas durante dos años a partir de los primeros ataques. Los criterios diagnósticos utilizados en la actualidad para la forma primaria, fueron propuestos por Allen y Brown en 1932 y modificados por Le Roy y Medsger, 60 años después (ver tabla nro. 1). Los pacientes con fenómeno de Raynaud primario tienen una edad de presentación más temprana (menos de 30 años), una historia familiar de esta afección hasta de 25% en parientes en primer grado, compromiso simétrico de todos los dedos y dolor de intensidad leve (1-5, 26, 27).

El Secundario también llamado “Síndrome de Raynaud” está siempre asociado a una enfermedad que actúa como factor causal o desencadenante (ver tabla nro. 2). En el contexto de enfermedades reumáticas puede constituir su manifestación inicial (esclerodermia sistémica) o como parte del cuadro clínico (lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, artritis reumatoide, entre otras).

**Criterios diagnósticos del fenómeno de Raynaud primario.**

Crisis vasoespásticas precipitadas por el frío o el estrés emocional.

Simetría de las crisis en ambas manos.

Ausencia de tejido necrótico o de gangrena.

Ausencia de historia indicativa de enfermedad secundaria.

Capilares del lecho ungueal normales.

Velocidad de eritrosedimentación normal.

Hallazgos serológicos negativos, en especial anticuerpos antinucleares negativos.

Tabla nro. 1

Además se ha descrito en enfermedades vasculares, hematológicas o secundario al empleo de fármacos, como betabloqueantes y antineoplásicos. Esta entidad suele cursar con compromiso bilateral. Sin embargo es importante conocer que la afectación del Raynaud puede ser unilateral, asociado a patología específica; independientemente de la edad y el sexo, cuando el fenómeno de Raynaud presenta distribución unilateral es necesario considerar una lesión arterial, el síndrome del túnel carpiano o enfermedad por herramientas vibratorias. (2-6, 15- 20, 25, 28)

El Raynaud de causa laboral que ha sido reconocido legalmente como una arteriopatía por enfermedad ocupacional, agrupa el síndrome vibratorio, el síndrome del túnel carpiano, la exposición a sílice y la intoxicación por policloruro de vinilo u otras sustancias nocivas. (29, 30)

Causas del fenómeno de Raynaud secundario	
Colagenopatías	Fármacos y tóxicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerodermia sistémica</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Enfermedad mixta del tejido conectivo</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Síndrome de Sjögren</li> <li>• Dermatomiositis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Betabloqueantes</li> <li>• Anfetaminas</li> <li>• Cocaína</li> <li>• Ergotamina</li> <li>• Bromocriptina</li> <li>• Ciclofosfamida y quimioterápicos</li> <li>• Policloruro de vinilo</li> <li>• Metales pesados</li> <li>• Tabaco</li> </ul>
Enfermedades hematológicas	Vasculopatías
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crioglobulinemia</li> <li>• Crioaglutininas</li> <li>• Paraproteinemias</li> <li>• Síndromes mieloproliferativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriopatías degenerativas</li> <li>• Arteriopatías inflamatorias</li> <li>• Compresiones neurovasculares</li> </ul>
Endocrinopatías	Enfermedades ocupacionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Feocromocitoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparatos vibratorios</li> <li>• Micro traumatismos localizados crónicos.</li> </ul>
Otras enfermedades: paraneoplasias, insuficiencia renal, hipovitaminosis, sarcoidosis, neurológicas.	

Tabla nro. 2

El síndrome vibratorio es un trastorno vasoespástico adquirido asociado al uso regular de herramientas neumáticas y oscilantes, incluyendo motosierras, amoladoras, martillos neumáticos y llaves de impacto. También incluye microtraumatismos localizados crónicos. En relación a la exposición a agentes químicos en determinadas industrias se mencionan la de la construcción, plásticos, calzados, textil, médico -hospitalarios, entre otras. Además se ha

descrito que los trabajadores en laboratorios médicos que manipulan solventes (xilol y tolueno) pueden desarrollar Raynaud.<sup>(31, 32)</sup>

Los pacientes con la forma secundaria comienzan su sintomatología a mayor edad; presentan un compromiso asimétrico y acompañado de dolor intenso. El curso de la enfermedad conduce a cambios isquémicos con úlceras digitales.

La distrofia de los tejidos puede complicarse, en forma severa con necrosis o gangrena. El pronóstico dependerá de la evolución de la patología de base. <sup>(2, 4,</sup>

8, 9, 11, 15, 16, 19, 21, 27, 28, 34, 35) (Ver tabla nro. 3)

#### Características Raynaud secundario

Crisis vasoespásticas precipitadas por una afección de base.

Asimetría de las crisis en ambas manos.

Presencia de tejido necrótico o de gangrena.

Presencia de historia indicativa de enfermedad secundaria.

Capilares del lecho ungueal anormales.

Velocidad de eritrosedimentación puede estar aumentada.

Hallazgos serológicos positivos.

Tabla nro. 3

Se han descrito las características del Raynaud primario y secundario. Sin embargo, en la práctica diaria, existe un grupo de pacientes con fenómeno de Raynaud que no pueden ser clasificados como primarios o secundarios. Estas personas presentan síntomas generales, anticuerpos antinucleares y/o cambios microvasculares detectados por capilaroscopia, pero no cumplen los criterios diagnósticos para una enfermedad determinada. El tiempo que trascurren sin diagnóstico de certeza promedia 5 años en casos de

esclerodermia sistémica. A éste grupo de personas, en la bibliografía se los nombra como Raynaud con sospecha de secundario o pre- enfermedad del colágeno, o indiferenciado. (35-37)

### *Presentación clínica*

El interrogatorio específico de la presentación de los ataques, síntomas y signos asociados es muy importante, ya que en el examen físico no siempre se podrá visualizar el fenómeno tricolor. El paciente deberá relatar por lo menos dos de las tres fases descritas en el orden de aparición para definirlo como Raynaud.

Los pacientes suelen relatar sensaciones diversas asociadas al cambio de coloración: insensibilidad, hormigueos, pinchazos o dolor. El dolor es una sensación que presenta un amplio espectro (desde una pequeña molestia hasta el dolor isquémico), sin embargo se debe reconocer que constituye el síntoma asociado más discapacitante. (2- 4, 38-42)

Se debe preguntar sobre otros acrosindromes tanto para hacer el diagnóstico diferencial como para considerarlos como asociaciones clínicas. La presencia de acrocianosis, perniosis, livedo reticularis y eritromelalgia suelen confundirse con Raynaud. El hecho de que frecuentemente se asocien al mismo, complica el diagnóstico. (2, 43)

Luego del interrogatorio es fundamental el examen físico completo, comprendiendo los cuatro miembros y otras zonas acrales. Se deberá consignar la presencia de otros problemas: procesos infecciosos, inflamatorios

o tumorales que pudieran coexistir y se haga necesario su diagnóstico diferencial. (2, 16, 43)

### *Severidad:*

La severidad del Raynaud se mide por la expresión clínica.

En la mayoría de los pacientes el fenómeno aparece sólo en meses invernales causando molestias mínimas que ceden con la exposición de los miembros al calor, por otro lado en pacientes con ataques recurrentes se puede observar pequeñas ulceraciones, descamación, y fisuras localizadas sobre todo en pulpejos. En ocasiones se observa isquemia crítica de los dedos que conduce a infartos y gangrena.

En los pacientes con Raynaud secundario a esclerodermia sistémica o síndromes de superposición, entre otros, se observan isquemia y daño de los tejidos con mayor frecuencia. Las vasculopatías que afectan vasos tanto de mayor tamaño así como la microcirculación cutánea son responsables de las distrofias y ulceraciones. (26, 44, 45) (Ver tabla nro. 4)

Severidad	
Grado:	Características clínicas :
0	Fenómeno de Raynaud que mejora con la exposición al calor. (ropa abrigada o ejercicio)
1	Fenómeno de Raynaud que requiere vasodilatadores. Ausencia de distrofia.
2	Fenómeno de Raynaud con cicatrices tipo "mordedura de rata."
3	Fenómeno de Raynaud con ulceración en el pulpejo de los dedos.
4	Fenómeno de Raynaud con necrosis digital.

Tabla nro. 4

### *Fisiopatogenia*

Si tenemos en cuenta que es una alteración caracterizada por un vasoespasmo episódico y reversible de las arterias y arteriolas periféricas, seguido de vasodilatación y reperfusión <sup>(47)</sup>, para poder entender su mecanismo fisiopatológico es necesario recordar algunas premisas sobre la circulación de las zonas acrales:

- La piel recibe su aporte sanguíneo de los vasos que trascurren por el músculo esquelético y la grasa subcutánea. A partir de los vasos subcutáneos se estructuran dos plexos ligados por vasos comunicantes. Ambos, el superficial y el profundo corren paralelos a la superficie cutánea mientras que los vasos comunicantes se orientan perpendicularmente.
- El plexo profundo se halla en la región de interface entre la dermis y la grasa subcutánea. La estructura de éste, consta de arterias pequeñas desde las que ascienden arteriolas hacia la dermis, donde se interconectan.
- El plexo superficial yace en la porción subpapilar de la dermis. Está formado por arteriolas de las que salen asas capilares en ángulo recto, mientras que otras se dividen como brazos de un candelabro, cada uno de los cuales da origen a varias asas capilares.
- Las papilas dérmicas se orientan de modo perpendicular a la superficie cutánea y cada papila alberga un asa capilar, que se puede visualizar, mediante lupas o microscopios, como un punto rojo que corresponde al extremo de la misma. Cada una de ellas posee una rama aferente (arteriola) y otra eferente (vénula) unidas por una porción transicional; éstas, se disponen

en forma lineal una respecto de la otra. La rama arterial es más fina que la venosa en una relación 1:1.5. La porción venosa termina en el plexo subpapilar de vénulas postcapilares y luego por medio de vénulas de mayor tamaño en el plexo subdérmico de venas pequeñas. (15,46-50)

En condiciones normales el flujo sanguíneo periférico está regulado por diversos factores, entre ellos: el tono vascular, el sistema nervioso simpático, hormonas circulantes, el endotelio y propiedades hemorreológicas de la sangre. (2, 4, 13,16)

Los pacientes con Raynaud reflejan un importante compromiso de la termorregulación. El efecto del frío en las arterias cutáneas está dramáticamente aumentado en estos sujetos, produciendo vasoconstricción amplificada a expensas del adrenoreceptor alfa 2. En sujetos sanos la inhibición local de este receptor impide la vasoconstricción de arterias cutáneas y previene los ataques de Raynaud. (2, 51-53)

En la figura nro. 1 se esquematizan los principales mecanismos de la patogenia del Raynaud. El delicado equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción se altera a favor de la vasoconstricción. La evidencia de la reducción de la vasodilatación dependiente del endotelio, es débil en Raynaud primario y franca en Raynaud secundario a Esclerodermia sistémica. La vasodilatación mediada por óxido nítrico en esta patología es muy compleja ya que intervienen mecanismos vasculares y neurales. La sobreproducción de vasoconstrictores por las células endoteliales - en particular endotelina 1 y angiotensina II- contribuye sobre todo a la forma asociada a esclerodermia. (2,

4)

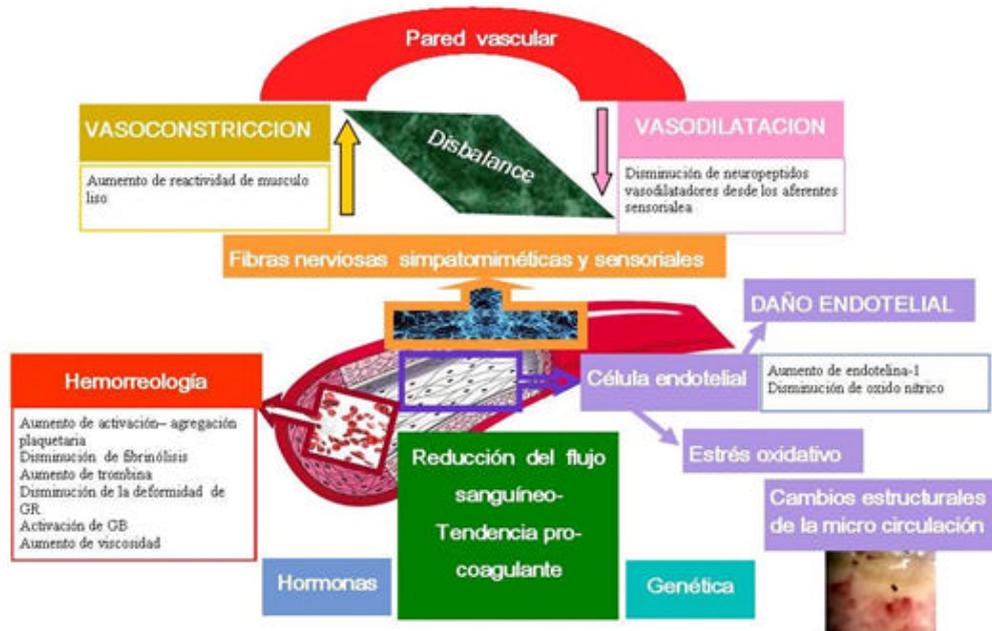


Figura nro. 1

El rol del SNC en pacientes con vasoespasmo desencadenado por estrés no está bien estudiado. (2,16)

El tabaco ha sido fuertemente asociado a una respuesta endotelial disfuncional, incluyendo alteración de vasoconstricción a corto y a largo plazo, el deterioro de la respuesta vasodilatadora intrínseca y la perfusión anormal durante el frío.

(31)

Las alteraciones hemorreológicas demuestran la interacción entre mecanismos vasculares e intravasculares. Entre estos últimos, la activación de plaquetas ha recibido la mayor atención, mientras que la fibrinólisis defectuosa, el aumento de la generación de trombina, la disminución de la deformabilidad de los glóbulos rojos, la activación de glóbulos blancos, y la mayor viscosidad contribuyen en menor grado al desarrollo del fenómeno de Raynaud. El estrés oxidativo que daña a las células endoteliales mediante peroxidación de las membranas celulares, está bien documentado en esclerodermia sistémica y

podría darse en Raynaud primario. Los ataques de isquemia repetidos, seguidos por reperfusión, también producen radicales libres de oxígeno que generan injuria del endotelio. (2, 54)

#### *Métodos complementarios de diagnóstico.*

Al estudiar el paciente con fenómeno de Raynaud se solicitará una analítica con hemograma y bioquímica completa que incluya: hormonas tiroideas, espectro electroforético, crioglobulinas, velocidad de eritrosedimentación, coagulograma, proteína C reactiva, factor reumatoide, estudio del complemento (C3 y C4), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y anticuerpos antifosfolípidos, entre otros. La presencia de anticuerpos frente a antígenos específicos es muy indicativa de una enfermedad secundaria.

La capilaroscopía tiene un papel relevante y ha demostrado ser un excelente predictor de Raynaud secundario; tal es así que algunos autores la consideran una técnica indispensable en el diagnóstico. Consiste en el examen de los capilares del lecho periungueal mediante microscopía óptica o digital. Sus hallazgos pueden correlacionarse con el grado de afección orgánica. Una capilaroscopía patológica se asocia fuertemente con el posterior desarrollo de una enfermedad autoinmune. (27, 16, 55) (Ver tabla n° 5)

Se considera que el 15-20% de los pacientes que presentan anticuerpos antinucleares positivos, alteraciones en la capilaroscopía o ambos, y que

inicialmente no cumplen los criterios para el diagnóstico de una colagenopatía definida, podrían evolucionar dentro de un plazo de 5 años. (54)

#### Exploraciones necesarias en el estudio del fenómeno de Raynaud

##### Hemograma

Velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva

##### Estudio de coagulación

Bioquímica general: glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, LDH

##### Hormonas tiroideas

Perfil hepático: transaminasas y bilirrubina

##### Proteinograma

Factor reumatoide

##### Estudio del complemento

Anticuerpos antinucleares

##### Anticuerpos antifosfolípidos

Radiografía de tórax

##### Capilaroscopia

Tabla nro. 5

En los pacientes con fenómeno de Raynaud unilateral o asimétrico se deben excluir enfermedades arteriales como ateromas, embolias periféricas, o vasculitis de grandes vasos, y las enfermedades traumáticas como las lesiones por vibración o el síndrome del desfiladero torácico. Ante la sospecha de estos cuadros, se debe realizar un estudio vascular con pletismografía digital, ecografía Doppler o angiografía. (38-41, 55)

#### *Tratamiento.*

El tratamiento del fenómeno de Raynaud está enfocado desde dos aspectos: por un lado, se debe alentar al paciente al cambio de hábitos y al el uso de medidas preventivas. Esto puede y debe ser acompañado de tratamiento farmacológico cuando el profesional así lo considere.

- Medidas terapéuticas generales.

La implementación de medidas que modifiquen el estilo de vida de los pacientes es el pilar básico del tratamiento de un fenómeno de Raynaud, sea éste primario o secundario. Debe evitarse la exposición a bajas temperaturas: el cuerpo entero, no sólo los dedos. Por lo tanto, el uso de guantes, sombrero, abrigo y calcetines gruesos se convierte en la primera medida que se ha de tomar. La práctica de deportes invernales o al aire libre en climas fríos no es recomendable para estos pacientes. Evitar tanto el hábito tabáquico, así como el uso de otras sustancias que induzcan vasoconstricción (beta bloqueantes, alcaloides ergóticos, anfetaminas, cocaína, cafeína). Se debe llevar a cabo una adecuada identificación de las circunstancias desencadenantes del ataque del fenómeno de Raynaud (cambios bruscos de temperatura y/o estrés)

Finalmente, el uso de técnicas de relajación puede formar parte del tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes en los que el estrés o los factores emocionales precipiten las crisis. (6, 57, 59)

En pacientes con Raynaud primario sobre todo mujeres jóvenes, se detecta un porcentaje considerable de las mismas que presentan baja masa corporal, estos pacientes, presentan una alteración en la regulación de la temperatura corporal, ya que no son capaces de retener el calor. En este contexto son extremadamente vulnerables a los mínimos cambios de temperatura

desencadenando así su fenómeno. Se podría recomendar el aumento de peso como medida preventiva. (20)

- Tratamiento farmacológico

El uso de bloqueantes de los canales del calcio (CCA) es el tratamiento farmacológico de primera línea. La nifedipina es la droga de elección. Es preferible el uso de preparados de liberación prolongada por una mejor tolerancia. Otras dihidropiridinas (como la amlodipina) y el diltiazem también son utilizados.

Los parches de liberación sostenida de nitratos son otra posibilidad para un alivio sintomático rápido.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los inhibidores de los receptores de angiotensina II (ARA II) son otra opción a considerar cuando los antagonistas de los canales de calcio no han sido efectivos.

Se tiene experiencia con el uso de fluoxetina, así como también con los inhibidores de la fosfodiesterasa (IF5) como el sildenafil o el vardenafil que actúan de forma eficaz al conseguir un efecto vasodilatador generalizado.

Las prostaglandinas endovenosas y análogos de prostaciclina, como el iloprost, mostraron utilidad en pacientes con esclerodermia y en las crisis isquémicas agudas. Para casos graves con ulceraciones recidivantes se aconseja el uso de Bosentan (antagonista dual de los receptores de endotelina). La bibliografía consultada apoya la utilización de otros fármacos como Blufomedil, Cilostazol y Gingko Biloba. Si bien, no se consideran de primera línea, se han obtenido resultados favorables. (2, 6,14, 55, 57-60)

En la figura nro. 2 se muestran las principales indicaciones farmacológicas:

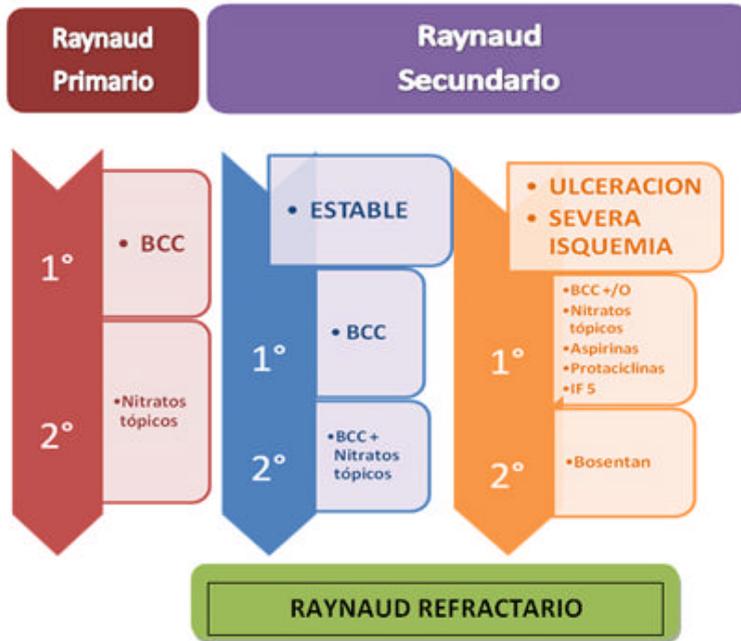


Figura nro. 2

Referencias: BCC: bloqueantes de canales de calcio IF 5: inhibidores de fosfodiesterasa 5

## OBJETIVOS

### *General*

- Estudiar las características clínicas y epidemiológicas del Fenómeno de Raynaud en varones y establecer la existencia de similitudes y diferencias con los hallazgos obtenidos en mujeres.

### *Específicos*

- Determinar la edad de comienzo del fenómeno de Raynaud primario y secundario en varones.
- Establecer si el sexo es un factor de riesgo que influya en la severidad de la afección.
- Determinar si la clínica asociada al fenómeno de Raynaud en pacientes de sexo masculino presenta diferencias significativas, con respecto de la clínica que presenta el sexo femenino.
- Estimar que tipo de actividad laboral pueden ser consideradas como un factor de riesgo para presentar el síndrome de Raynaud en varones.

## MATERIAL Y METODOS

### *Diseño:*

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, utilizando como material de revisión la base de datos del consultorio de referencia en colagenopatía a cargo de la Dra. María Bibiana Leroux, sito en la ciudad de Rosario, Santa Fe.

Los datos de los pacientes han sido extraídos de base de datos (*no se tuvo acceso a historias clínicas*) y luego transcriptos en una ficha, con la codificación adecuada para preservar el derecho a la confidencialidad acorde con lo dispuesto por la Ley N° 26.529<sup>(61)</sup>.

Se respetaron los criterios éticos vigentes, no han sido incluidos los nombres de los pacientes, ni sus iniciales, no se hizo revisiones de sus historias clínicas, ni se manipularon sus datos de filiación. Se guarda la debida reserva para proteger la intimidad de los pacientes.

La muestra quedó conformada por 506 pacientes con diagnóstico de Raynaud que consultaron o fueron derivados a la Dra. Leroux durante un periodo que abarca desde marzo del año 2000 hasta diciembre del 2012.

### *Criterios de inclusión y exclusión:*

- Criterios de inclusión:
  1. Personas de ambos sexos con edades entre 16 y 80 años.

2. Pacientes que cumplan con los criterios de Raynaud primario de Le Roy y Medsger.
3. Pacientes que presenten Raynaud asociado a una afección de base (Raynaud secundario.)
  - Criterio de exclusión:
    1. Pacientes con otros acrosindromes vasculares.

*Variables en estudio:*

Durante el transcurso del trabajo se analizaron las siguientes variables:

- Sexo
- Edad
- Edad de comienzo de la enfermedad
- Motivo de consulta
- Partes del cuerpo afectadas
- Síntomas y signos asociados
- Severidad de la enfermedad
- Presencia de enfermedades asociadas
- Tabaquismo
- Actividad laboral

*Mediciones de las variables*

- Edad: medida en años
- Sexo: femenino, masculino
- Edad de comienzo de la enfermedad: medida en años
- Severidad de la enfermedad: medida en grados: 0 (Fenómeno de Raynaud que mejora con abrigo o ejercicios de calentamiento) 1 (Fenómeno de Raynaud que requiere vasodilatadores, sin alteraciones tróficas) 2 (Fenómeno de Raynaud con cicatrices tipo “mordedura de rata”) 3 (Fenómeno de Raynaud con ulceraciones en los pulpejos de los dedos) 4 (Fenómeno de Raynaud con necrosis digital o gangrena) <sup>(26)</sup>.
- Partes del cuerpo afectadas: manos, pies, pabellones auriculares, nariz, labios, lengua, pezones.
- Motivo de consulta: se detallaron y luego se categorizaron para el estudio
- Síntomas y signos: síntomas: dolor, parestesias, sudoración, incapacidad funcional, etc. Signos: alteraciones tróficas, edema, cicatrices, etc.
- Presencia de enfermedades asociadas.
- Tabaquismo: si o no
- Actividad laboral: se describió la actividad laboral que realiza cada paciente.

*Procesamiento de datos:*

Los datos obtenidos de las bases de datos del consultorio dermatológico fueron transcritos en una planilla de Microsoft Excel, en la cual cada paciente está

representado por un código compuesto por un número de tres cifras y dos letras, de modo tal que la filiación del paciente y su derecho a la confidencialidad estén resguardados acorde con lo dispuesto por la ley N° 26.529. (61)

Luego fueron procesados y analizados:

1. Para el análisis estadístico se utilizaron los siguientes programas:
  - Microsoft Office Excel 2010 para el armado de la base de datos.
  - SPSS versión 11.5 y SAS versión 9.1 para el análisis estadístico de los datos.
  
2. Se utilizaron los siguientes test:
  - Test Chi cuadrado.
  - Test T-Student.

Para todos los test se utilizó un nivel de significación del 5% ( $\alpha=0,05$ ).

3. Técnicas Estadísticas descriptivas:

Las variables cuantitativas se describieron con sus promedios, desvíos estándares, mínimos y máximos. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

4. Técnicas gráficas:

Para describir las variables gráficamente se utilizaron gráficos de sectores, histogramas, Box Plot, gráficos de barras y barras comparativas.

## RESULTADOS

Se analizaron los datos pertenecientes a 506 pacientes de ambos sexos con Raynaud que asistieron por derivación a los consultorios privados de dermatología con la finalidad de realizar estudio de videocapilaroscopia periungueal.

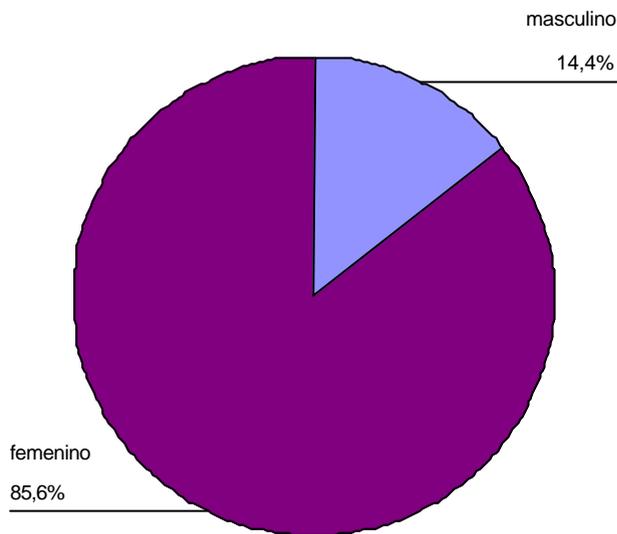
La información se obtuvo de la base de datos de dicho consultorio. La muestra quedó conformada por una selección de pacientes que consultaron entre marzo de año 2000 hasta diciembre de 2012.

Como se ha explicado anteriormente la videocapilaroscopia forma parte del estudio del paciente con Raynaud. En este consultorio privado se realiza dicha práctica desde marzo del año 2000. En estos años se han realizado más de 3800 videocapilaroscopías.

A continuación se desarrollan los resultados obtenidos del análisis de las distintas variables y el cruce de las mismas.

### 1. Sexo

El 85,6% (433) de los pacientes son de sexo femenino y el 14,4% (73) de sexo masculino.

Gráfico nro. 1: sexo de los pacientes**2. Edad****Edad de los pacientes:**

Sexo	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desvío estándar
Masculino	73	16	74	43,1	16,6
Femenino	433	16	80	42,8	15,8
Total	506	16	80	42,8	15,9

Tabla nro. 6

La edad promedio de los 73 pacientes masculinos es de  $43,1 \pm 16,6$  años, con una edad mínima de 16 y una edad máxima de 74 años.

La edad promedio de las 433 pacientes femeninas es de  $42,8 \pm 15,8$  años, con una edad mínima de 16 y una edad máxima de 80 años.

Sin discriminar por sexo, la edad promedio general es de  $42,8 \pm 15,9$  años, con una edad mínima de 16 y una edad máxima de 80 años. (Ver tabla nro. 6)

### 3. Edad de comienzo de la enfermedad

Edad de comienzo de la enfermedad:

Sexo	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desvío estándar
Masculino	73	13	71	38,9	16
Femenino	433	10	80	37	15,3
Total	506	10	80	37,3	15,4

Tabla nro. 7

Se observa en la tabla anterior que la edad promedio de comienzo de la enfermedad de los 73 pacientes masculinos es de  $38,9 \pm 16$  años, con una edad mínima de 13 y una edad máxima de 71 años.

La edad promedio de comienzo de la enfermedad de las 433 pacientes femeninas es de  $37 \pm 15,3$  años, con una edad mínima de 10 y una edad máxima de 80 años.

Sin discriminar por sexo, la edad promedio general es de  $37,3 \pm 15,4$  años, con una edad mínima de 10 y una edad máxima de 80 años.

Se encontró que 10 pacientes de sexo masculino presentaron Raynaud primario y 47, Raynaud secundario. Se les midió la edad de comienzo de la enfermedad obteniendo lo siguiente:

Edad de comienzo de la enfermedad en varones:

Clase de Raynaud	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desvío estándar
Raynaud primario	10	13	47	30	11,4
Raynaud secundario	47	14	71	40,6	15,4

Tabla nro. 8

En los pacientes con Raynaud primario se encontró que la edad promedio de comienzo fue a los  $30 \pm 11,4$  años, con una mínima de 13 años y una máxima de 47 años.

En aquellos con Raynaud secundario se encontró que la edad promedio de comienzo fue a los  $40,6 \pm 15,4$  años, con una edad de comienzo mínima de 14 años y una máxima de 71 años.

El promedio indica una diferencia de 10,6 años en la edad de aparición de los síntomas del Raynaud secundario con respecto al primario.

Se encontró que 93 pacientes de sexo femenino presentaron Raynaud primario y 255 presentaron Raynaud secundario. A estas pacientes se les midió la edad de comienzo de la enfermedad obteniendo lo siguiente:

## Edad de comienzo en mujeres:

Clase de Raynaud	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desvío estándar
Raynaud primario	93	12	78	35,1	15,9
Raynaud secundario	255	10	80	38,3	15,3

Tabla nro. 9

En las pacientes con Raynaud primario se encontró que la edad de comienzo fue a los  $35,06 \pm 15,9$  años, con una edad de comienzo mínima de 12 años y una máxima de 78 años.

En las que padecían Raynaud secundario se encontró que la edad de comienzo fue a los  $38,3 \pm 15,3$  años, con una edad de comienzo mínima de 10 años y una máxima de 80 años.

El promedio indica una diferencia de 3,2 años en la edad de aparición de los síntomas del Raynaud secundario con respecto al primario.

## Edad de comienzo promedio de varones y mujeres que presentaron Raynaud primario:

Sexo	N	Promedio	Desvío estándar
Masculino	10	30	11,4
Femenino	93	35,1	15,9

Tabla nro. 10

En base a la evidencia muestral y con una confianza del 95% se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas en el Raynaud primario entre la edad de comienzo y el sexo de los pacientes ( $p=0,313$ )

Edad de comienzo promedio de varones y mujeres que presentaron Raynaud secundario:

Sexo	N	Promedio	Desvío estándar
Masculino	47	40,6	15,4
Femenino	255	38,3	15,3

Tabla nro. 11

En base a la evidencia muestral y con una confianza del 95% se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas en el Raynaud secundario entre la edad de comienzo y el sexo de los pacientes ( $p=0,347$ )

#### 4. *Motivo de consulta*

En este apartado se considera que cada uno de los pacientes pueden expresar uno o más motivos de consulta. Se observa que los motivos de consulta más frecuentes son Raynaud en un 65,6% (332) y cambio de coloración en un 15,8% (80).

**Motivos de consulta de los pacientes:**

Motivos de consulta	Frecuencia	%
Raynaud	332	65,6
Cambio de coloración	80	15,8
Frialdad	45	8,9
Edema	30	5,9
Necrosis digital	21	4,2
Distrofia de piel	19	3,8
Raynaud unilateral	15	3,0
Dolor	14	2,8
Parestesias	11	2,2
Acrocianosis	1	0,2
Piel engrosada	1	0,2
Pérdida de fuerza	1	0,2

Tabla nro. 12

Si bien el la frecuencia del motivo de consulta: “Raynaud unilateral” es baja, resulta de interés su estudio por tener características específicas que lo diferencian de la forma bilateral de la afección:

**Raynaud unilateral según el sexo de los pacientes:**

Motivo de consulta	Sexo		Total
	masculino	Femenino	
Raynaud unilateral	N 6	9	15
	% 8,2%	2,1%	3%
Total	N 73	433	506
	% 100%	100%	100%

Tabla nro. 13

En la tabla anterior se observa que 15 de 506 pacientes consultaron por Raynaud unilateral.

Se destaca que 6 de 73 pacientes masculinos (el 8,2%) y 9 de 433 femeninas (el 2,1%) presentaron Raynaud unilateral.

Ambos porcentajes son bajos, pero puede observarse que el porcentaje de pacientes masculinos es casi 4 veces mayor que el de femeninas.

A continuación se analizó su relación con la actividad laboral:

Raynaud unilateral de causa laboral según el sexo de los pacientes:

Raynaud unilateral		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
De causa laboral	N	3	0	3
	%	50%	0%	20%
Otras causas	N	3	9	12
	%	50%	100%	80%
Total	N	6	9	15
	%	100%	100%	100%

Tabla nro. 14

De estos 15 pacientes se encontró que el 20% (3) presentó Raynaud de causa laboral y 80% (12) Raynaud debido a otras causas. En la tabla pueden leerse detalladamente los porcentajes discriminados para cada sexo.

En base a la evidencia muestral y con un nivel de confianza del 95% se

concluye que existen diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con Raynaud unilateral de causa laboral y el sexo de los mismos ( $p=0,04$ )

#### Raynaud de causa laboral según el sexo de los pacientes:

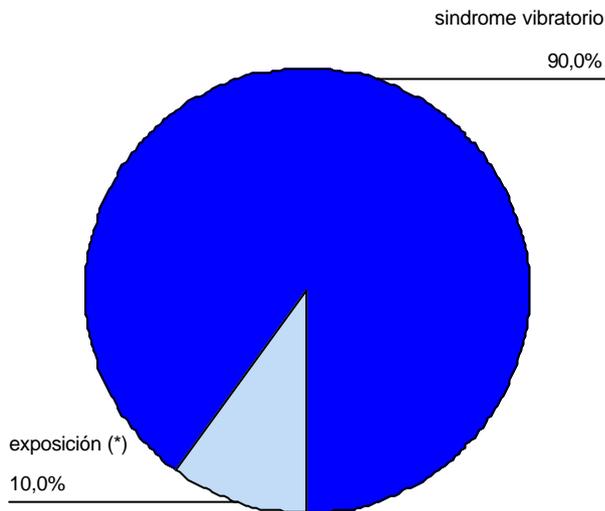
Raynaud Laboral		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
No	N	63	433	496
	%	86,3%	100%	98%
Si	N	10	0	10
	%	13,7%	0%	2%
Total	N	73	433	506
	%	100%	100%	100%

Tabla nro. 15

Se encontró que el 2% (10) de los pacientes (todos de sexo masculino) padecen Raynaud laboral.

En el gráfico nro. 2 se puede observar que las actividades que realizaban eran las siguientes: operario de maquinas o artefactos vibratorios (9) y empleado de una fábrica de zapatos (exposición laboral a policloruro de vinilo) (1).

Gráfico nro. 2: Causas de Raynaud laboral y su frecuencia:



(\*) exposición a policloruro de vinilo

### 5. Zonas Afectadas

A continuación pueden observarse las frecuencias y porcentajes de los diferentes territorios afectados que presentaron los pacientes en general y discriminados por sexo.

## Zonas afectadas según el sexo de los pacientes:

Zonas afectadas	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
Manos	98,6% (72)	96,5% (418)	0,34
Pies	31,5% (23)	44,3% (192)	0,04
Pabellones auriculares	5,5% (4)	7,9% (34)	0,47
Nariz	6,8% (5)	9,7% (42)	0,44
Labios	4,1% (3)	8,5% (37)	0,19
Lengua	0% (0)	0,5% (2)	0,56
Pezones	0% (0)	0,9% (4)	0,41

Tabla nro. 16

El mayor porcentaje corresponde al compromiso de manos, con un 96,8% (490) en general y porcentajes similares para hombres y mujeres: 98,6% (72) y 96,5% (418) respectivamente.

Se estudió la asociación entre las zonas afectadas y el sexo de los pacientes. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al compromiso de los pies con respecto al sexo.

En base a la evidencia muestral y con un confianza del 95% se puede concluir que existen diferencias estadísticamente significativas entre la cantidad de pacientes que poseen afectación a nivel de los pies y el sexo correspondiente ( $p=0,04$ ). El resto de las zonas comprometidas no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

## 6. Síntomas y signos

En la tabla nro. 17 pueden observarse las frecuencias y porcentajes de los diferentes síntomas y signos que presentaron los pacientes en general y discriminados por sexo.

Síntomas y signos según el sexo de los pacientes:

Síntomas y signos	Sexo	Total	P		
				masculino	Femenino
Parestesias	n	28	119	147	0,06
	%	38,4	27,5	29,1	
Sudación	n	13	42	55	0,04
	%	17,8	9,7	10,9	
Dolor	n	38	192	230	0,22
	%	52,1	44,3	45,5	
Incapacidad funcional	n	8	75	83	0,17
	%	11,0	17,3	16,4	
Alteraciones tróficas	n	19	102	121	0,65
	%	26,0	23,6	23,9	
Edemas	n	16	123	139	0,25
	%	21,9	28,4	27,5	
Cicatrices	n	15	49	64	0,03
	%	20,5	11,3	12,6	

Tabla nro. 17

Los mayores porcentajes generales se presentaron para: dolor en un 45,5% (230), parestesias en un 29,1% (147) y edemas en un 27,5% (139). En la tabla se pueden ver cada uno discriminado por sexo.

Se estudió la asociación entre cada síntoma y el sexo de los pacientes. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los pacientes que refirieron sudación y cicatrices con respecto al sexo: la presencia de ambas fue más frecuente en varones.

En base a la evidencia muestral y con un confianza del 95% se puede concluir que existen diferencias estadísticamente significativas entre la sudación y el sexo de los pacientes ( $p=0,04$ ); y entre las cicatrices y el sexo de los pacientes ( $p=0,03$ ).

El resto de los síntomas y signos no presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a su frecuencia en el sexo femenino y masculino.

### 7. Clasificación:

*Raynaud primario, secundario e indeterminado.*

Carácter de la enfermedad según sexo de los pacientes:

Carácter de la enfermedad		Sexo		Total
		Masculino	femenino	
Primario	N	10	93	103
	%	13,7%	21,5%	20,4%
Secundario	N	47	255	302
	%	64,4%	58,9%	59,7%
Indeterminado	N	16	85	101
	%	21,9%	19,6%	20%
Total	N	73	433	506
	%	100%	100%	100%

Tabla nro. 18

El 59,7% (302) presentó enfermedad asociada, es decir, Raynaud secundario, el 20,4% (103) Raynaud primario, y un 20% (101) Raynaud indeterminado. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a ambos sexos.

A esos 302 pacientes que presentaron enfermedades asociadas se les registró cuales fueron: artritis reumatoide, dermatomiositis, enfermedad mixta de tejido conectivo, esclerodermia sistémica, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, síndrome de Sjögren, síndrome anticuerpos antifosfolípidos, síndrome del túnel carpiano, síndrome paraneoplásico, vasculitis, síndrome vibratorio, enfermedad por cloruro de vinilo, Raynaud secundario a drogas inductoras, entre otras.

Las enfermedades asociadas más frecuentes fueron esclerodermia sistémica en un 45,7% (138) y Lupus eritematoso sistémico en un 15,6% (47). Estos resultados pueden observarse en la tabla nro. 24.

Debido a que un gran porcentaje de pacientes (230) refirieron dolor como síntoma asociado se estudiará a los mismos y si éstos padecían la forma primaria, secundaria o indeterminada de la enfermedad. Se los divide además por sexo.

## Presencia de dolor, según el carácter del Raynaud y el sexo de los mismos.

Carácter de la enfermedad		Sexo		Total
		Masculino	femenino	
Raynaud primario	n	5	37	42
	%	13,2%	19,3%	18,3%
Raynaud secundario	n	23	107	130
	%	60,5%	55,7%	56,5%
Indeterminado	n	10	48	58
	%	26,3%	25%	25,2%
Total	n	38	192	230
	%	100%	100%	100%

Tabla nro. 19

En la tabla anterior se observa de los pacientes que presentaron dolor cuáles de ellos padecían Raynaud primario, secundario o indeterminado y se discriminaron los resultados de acuerdo al sexo.

Los porcentajes son similares en el Raynaud primario entre ambos sexos (13,2% y 19,3%), tampoco hay diferencias significativas con respecto al sexo en el secundario (60,5% y 55,7%) y esta similitud se repite en el Raynaud indeterminado (26,3% y 25%); con lo cual podríamos estimar que el dolor no está relacionado con el sexo.

Sin embargo, puede observarse diferencia significativa con respecto al carácter de la enfermedad y la presencia de dolor, ya que un 56,5% de los pacientes que padecían este síntoma corresponden a Raynaud secundario.

A continuación se presentan las justificaciones estadísticas de lo explicado anteriormente:

En base a la evidencia muestral y con un nivel de confianza del 95% se concluye que con respecto al dolor no existen diferencias estadísticamente significativas dependientes del sexo de los pacientes, pero sí del carácter de su enfermedad ( $p=0,67$ ).

### 8. Tabaquismo

Frecuencia de tabaquismo según el sexo:

Hábito tabáquico		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
No	n	41	299	340
	%	56,2%	69,1%	67,2%
Si	n	32	134	166
	%	43,8%	30,9%	32,8%
Total	n	73	433	506
	%	100%	100%	100%

Tabla nro. 20

El 32,8% (166) de los pacientes tiene el hábito de tabaquismo y el 67,2% (340) no lo tiene. En la tabla anterior pueden observarse las frecuencias y porcentajes discriminados por sexo.

En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluye que existen diferencias estadísticamente significativas entre el fumar o no y el sexo de los pacientes ( $p=0,03$ ).

### 9. Severidad

Severidad de la enfermedad y el sexo de los pacientes:

Severidad		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
0	N	16	147	163
	%	21,9%	33,9%	32,2%
1	N	42	232	274
	%	57,5%	53,6%	54,2%
2	N	9	26	35
	%	12,3%	6,0%	6,9%
3	N	3	7	10
	%	4,1%	1,6%	2,0%
4	N	3	21	24
	%	4,1%	4,8%	4,7%
Total	N	73	433	506
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla nro. 21

En la tabla nro. 21 se puede observar que tanto para el sexo femenino como para el masculino el grado 1 de severidad es el más predominante, con un 57,5% (42) en el sexo masculino y un 53,6% (232) en el sexo femenino. Sin embargo, la información que arroja el análisis estadístico es que las

severidades 2 y 3 fueron más frecuentes en sujetos de sexo masculino (12,3% y 4,1% respectivamente)

Se buscó estudiar la influencia del hábito de fumar en la severidad de la afección.

Como se muestra a continuación en la tabla nro. 22: en base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas al medir severidad de la enfermedad y la presencia de tabaquismo ( $p=0,39$ )

Presencia de tabaquismo según la severidad de la patología:

Severidad	Tabaquismo		Total
	no	Si	
0	n 115	48	163
	% 33,8%	28,9%	32,2%
1	n 180	94	274
	% 52,9%	56,6%	54,2%
2	n 26	9	35
	% 7,6%	5,4%	6,9%
3	n 5	5	10
	% 1,5%	3,%	2,0%
4	n 14	10	24
	% 4,1%	6%	4,7%
Total	n 340	166	506
	% 100%	100%	100%

Tabla nro. 22

## Severidad según el carácter de la enfermedad:

Severidad	Carácter de la enfermedad			Total	
		Raynaud primario	Raynaud secundario		Raynaud indeterminado
0	n	66	60	37	163
	%	64,1%	19,9%	36,6%	32,2%
1	n	34	190	50	274
	%	33,0%	62,9%	49,5%	54,2%
2	n	3	25	7	35
	%	2,9%	8,3%	6,9%	6,9%
3	n	0	8	2	10
	%	0%	2,6%	2%	2,0%
4	n	0	19	5	24
	%	0%	6,3%	5,0%	4,7%
Total	n	103	302	101	506
	%	100%	100%	100%	100%

Tabla nro. 23

En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluye que existen diferencias estadísticamente significativas entre la severidad del paciente y el carácter de la patología ( $p < 0,0001$ ). En este caso la severidad del Raynaud está relacionada con el padecimiento de una enfermedad asociada (Raynaud secundario)

De los 302 pacientes que tiene Raynaud secundario se estudiaron las distintas causas del mismo y las frecuencias de la severidad que presentaron. (Ver tabla nro. 24)

Al estudiar a los pacientes con Raynaud secundario se observó que la enfermedad que con mayor frecuencia estuvo asociada al mismo fue la Esclerodermia Sistémica (45,7%). El análisis de los datos también nos arroja como resultado que esta entidad se asocia a un compromiso más severo, ya que el 72% de los pacientes con un Raynaud secundario de grado 2, el 75% de grado 3 y el 84, 2% de grado 4 padecen Esclerodermia Sistémica.

#### Enfermedades asociadas según la severidad de la afección:

Enfermedades asociadas		Severidad					Total
		0	1	2	3	4	
Artritis reumatoidea	N	4	18	0	0	1	23
	%	6,7%	9,5%	0%	0%	5,3%	7,6%
Dermatomiositis	N	0	1	0	0	0	1
	%	0%	0,5%	0%	0%	0%	3%
Dermatomiositis amiopatica	N	0	1	0	0	0	1
	%	0%	0,5%	0%	0%	,0%	3%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	N	4	9	1	0	1	15
	%	6,7%	4,7%	4%	0%	5,3%	5%
Esclerodermia sistémica	N	29	69	18	6	16	138
	%	48,3%	36,3%	72%	75%	84,2%	45,7%
Lupus eritematoso sistémico	N	10	35	1	0	1	47
	%	16,7%	18,4%	4,0%	0%	5,3%	15,6%
Policitemia vera	N	0	1	0	0	0	1
	%	0%	0,5%	0%	0%	0%	,3%
Ingesta de drogas	N	2	5	1	0	0	8
	%	3,3%	2,6%	4,0%	0%	0%	2,6%
Otros	N	1	10	0	1	0	12
	%						

	%	1,7%	5,3%	0%	12,5%	0%	4,0%
Exposición PVC	N	0	1	0	0	0	1
	%	0%	0,5%	0%	0%	0%	0,3%
Síndrome anticuerpo antifosfolipidos.	N	6	19	1	1	0	27
	%	10%	10%	4%	12,5%	0%	8,9%
Síndrome de Sjögren	N	1	12	1	0	0	14
	%	1,7%	6,3%	4,0%	0%	0%	4,6%
Síndrome del túnel carpiano	N	1	2	0	0	0	3
	%	1,7%	1,1%	0%	0%	0%	1%
Síndrome paraneoplásico	N	0	1	0	0	0	1
	%	0%	0,5%	0%	0%	0%	0,3%
Síndrome vibratorio	N	2	5	2	0	0	9
	%	3,3%	2,6%	8,0%	0%	0%	3,0%
Vasculitis	N	0	1	0	0	0	1
	%	0%	0,5%	0%	0%	0%	0,3%
Total	N	60	190	25	8	19	302
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabla nro. 24

## DISCUSION

De acuerdo con los objetivos planteados anteriormente, se analizaron las variables seleccionadas con la finalidad de describir y caracterizar la presentación del Raynaud en el paciente masculino. El análisis de los casos femeninos permitirá el estudio comparativo.

En el presente estudio se halló un fuerte predominio del sexo femenino sobre el masculino. El 85,6% de mujeres comparado con 14,4% de varones. En Italia se estudió la prevalencia en una muestra de 3664 sujetos, detectándose 45 personas que sufrían Raynaud, el 88% de las mismas eran mujeres. En Polonia, se analizaron 124 pacientes con Raynaud quienes habían sido derivados a una Clínica Vasculard, 20 de los mismos eran varones. Heidrich realizó un estudio retrospectivo sobre 900 pacientes, hallando el 77% de mujeres y 23% de varones. En un trabajo serbio publicado muy recientemente sobre una población de 3035 pacientes que padecían Raynaud el 89 % correspondía a mujeres y el 11 % a varones. En distintos países como Estados Unidos, Colombia, Grecia, Estonia, España, Italia, Nueva Zelanda, Alemania y Turquía, entre otros, se observaron resultados similares. Existe consenso entre los investigadores más reconocidos en Raynaud para afirmar que éste se presenta sobre todo en mujeres. (2, 4, 20, 33, 40, 60, 62-73) Debido a las características de la población estudiada no se determina ni incidencia ni prevalencia.

Al analizar la variable "edad", sin discriminar por sexo, la misma fue de  $37,3 \pm 15,4$  años, con una edad mínima de 10 y una edad máxima de 80 años. En un

estudio italiano, en el cual se analizaron 3664 sujetos y se detectaron 45 personas que sufrían Raynaud, se consignó una edad media de 57.5 ( $\pm 12.7$ ). Un grupo de investigadores en Turquía señalaron que la edad media, considerando tanto a varones como a mujeres fue de 24.78  $\pm$  5.71 años. En Polonia se refiere que la edad de comienzo general era 35.5 años con un rango de 9 a 69 años; se encontró similitud entre los resultados de aquel estudio y los del propio. Ante la comparación se observan diversidad de resultantes. Estas diferencias podrían deberse a los distintos criterios de inclusión, o a las características genéticas o ambientales de los estudios mencionados. (40, 67, 68)

La edad de comienzo es otra variable que fue estudiada. La edad promedio de comienzo de la enfermedad de los 73 pacientes masculinos es de 38,9  $\pm$  16 años, con una edad mínima de 13 y una edad máxima de 71 años. Mientras que en las 433 pacientes femeninas la primera es de 37  $\pm$  15,3 años, con una edad mínima de 10 y una edad máxima de 80 años. En base a los resultados estadísticos no hay una diferencia de jerarquía respecto de la edad de comienzo de la enfermedad en los pacientes según sean de sexo masculino o femenino ( $p=0,324$ ). Estos resultados son similares al estudio de 900 pacientes de Heidrich que ya se ha mencionado. (33)

En la observación de los motivos de consulta se puede mencionar que la gran mayoría de los pacientes estudiados tenía conocimiento de su problema médico denominado Raynaud, ya que fueron derivados por otros facultativos (como explicamos anteriormente), por lo cual es lógico que gran parte de los mismos mencione este motivo de consulta en primer lugar, alcanzando un

65,6%. Recordemos que estas personas han concurrido al consultorio mencionado a realizar el estudio de videocapilaroscopia.

Otro motivo de consulta que resulta de interés para el análisis es el Raynaud unilateral, el cual, en el presente estudio se encontró en una frecuencia del 3%; la misma alcanza el 8.6% en la muestra analizada por Heidrich, quien observó mas reportes en varones (14%) que en mujeres (6,9%). Este resultado es coincidente con nuestro estudio. El fenómeno de Raynaud distribución unilateral sugiere una lesión arterial que podría estar relacionada o no con la actividad laboral e incluso con un accidente de trabajo. Por lo cual la relación entre Raynaud unilateral y Raynaud de causa laboral fue un cruce a considerar. Se estudiaron los 15 pacientes que presentaron como motivo de consulta "Raynaud unilateral" con respecto al Raynaud laboral y el sexo de los mismos: se encontró que el 80% no presentó Raynaud laboral y el 20% si lo padecía, de los cuales eran en su totalidad, varones. (4, 29, 31, 33)

Desde hace muchos años, se conoce que las zonas más afectadas por el Raynaud tanto primario como secundario, son las manos y en segundo lugar los pies. Esto se debe al compromiso de las arterias digitales de manos y pies. Los presentes hallazgos coinciden con el estudio realizado en Berlín por Heidrich et al quienes estudiaron 900 casos de Raynaud, en el cual, el compromiso de manos fue del 90.9%. Al estudiar la muestra, se analizó, además, la afectación de los pies y se encontraron diferencias significativas entre varones y mujeres, siendo más frecuente en estas últimas. No se han hallado referencias sobre este último tópico en la bibliografía consultada. (33, 73-77)

En cuanto a los síntomas asociados se han detectado en porcentajes generales: dolor en un 45,5% (230), parestesias en un 29,1% (147) y edemas en un 27,5% (139). El dolor y las parestesias figuran como síntomas asociados con 49.4% y 27.7% respectivamente, en la muestra de Heidrich, lo cual resultó semejante al presente estudio. Otra similitud con este reporte es la ausencia de diferencias significativas respecto del dolor entre varones y mujeres. Un hallazgo que cobra relevancia es la prevalencia de cicatrices y sudoración, como clínica asociada al Raynaud, en el sexo masculino; sin embargo no se han encontrado otros estudios que hagan referencia a esta premisa. (33, 78, 79)

En la mayoría de las series los autores consideran que el Raynaud asociado a dolor constituye un signo de gravedad. Según la clasificación de Raynaud planteada la distribución de los casos asociados a dolor es: en el Raynaud primario 20,4%, en el secundario 59,7% y en el indeterminado 20%. El hallazgo más frecuente fue en Raynaud secundario, lo cual concuerda con la bibliografía: Heidrich encontró que de los sujetos que padecían Raynaud secundario un 64,6% refirieron dolor. Lo que no pudo ser comparado por falta de reportes en la bibliografía es la existencia o no de relación entre el dolor y el sexo de los pacientes; al cruzar ambas variables se concluyó que con respecto al dolor no hay diferencias estadísticamente significativas entre un sexo u otro ( $p=0,67$ ). (33)

Respecto de las enfermedades asociadas que configuran el espectro del Raynaud secundario nos remitimos a la tabla nro. 2: Causas del fenómeno de Raynaud secundario, donde se plantean las distintas entidades. En la misma,

se hayan mencionadas las patologías que se han presentado en la muestra. Las enfermedades asociadas más frecuentes fueron esclerodermia sistémica en un 45,7% (138) y lupus eritematoso sistémico en un 15,6% (47). En el estudio de Heidrich sobre 48 pacientes con Raynaud secundario, se detectó como etiología más frecuente la esclerodermia sistémica (50%), hallazgo que resulta coincidente. (2, 4, 8, 9, 11, 15, 16, 19, 21, 27, 28, 33-35, 72)

En la muestra estudiada se encontró relación entre el hábito de fumar con relación al sexo. El 32,8% (166) de los pacientes tenía el hábito tabáquico y el 67,2% (340) no. De los fumadores, el 43,8% eran varones. Según un informe argentino de la Secretaria de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la lucha contra el narcotráfico en la población general los varones tienen mayor frecuencia de tabaquismo que las mujeres. Por lo cual nuestro análisis podría ser reflejo de lo que ocurre en la población general. En el estudio de Fraenkel en 1999, se menciona la prevalencia de Raynaud en sujetos fumadores, aunque sin significación estadística. Debido a que en el presente estudio la totalidad de la muestra padecía Raynaud, es decir, no hubo comparación con población sana, no se puede establecer dicha relación; se advierte además, que la variable “tabaquismo” fue estudiada cualitativamente, ambos factores generan un impedimento en el estudio del tabaco como factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. (20, 80, 81)

El síndrome vibratorio se conoce desde principios del siglo pasado. El mismo se ha establecido en base a numerosos estudios epidemiológicos. En los últimos años se ha analizado diferentes variables como la duración total de la exposición, y la magnitud de la vibración en relación con la aparición de esta

entidad. En la población estudiada, se encontró que de un total de 506 pacientes, 10 (todos de sexo masculino) padecen Raynaud laboral y 9 de los mismos, síndrome vibratorio. Debido a que los casos hallados constituyen un grupo muy reducido es difícil compararlo con otras series realizadas en gran número de trabajadores. Por ejemplo, un estudio longitudinal sueco, donde la muestra estaba conformada solo por varones, hace referencia a las condiciones de trabajo de los pacientes con síndrome vibratorio, la relación con el clima, la edad, el tabaquismo y el tiempo de exposición a la vibración; Aún así, se advierte que hay determinadas actividades que en nuestro medio no serían realizadas por las mujeres, como por ejemplo la utilización de maquinarias neumáticas u oscilantes en la industria de la construcción o metalúrgica, de manera que no estarían expuestas a desarrollar síndrome vibratorio. Sin embargo, aunque escasos, existen reportes de síndrome vibratorio en mujeres en la bibliografía extranjera. (81-86)

Al registrarse solo un caso de Raynaud laboral desencadenado ante la exposición al policloruro de vinilo se dificulta su comparación con la bibliografía consultada, ya que comprende extensos estudios longitudinales donde se observa la implicancia de distintas sustancias químicas en el desarrollo de la enfermedad.

Tanto Herrick como Galluccio han estudiado la presentación del Raynaud en la esclerodermia sistémica: ambos reportaron que los casos de mayor severidad se asociaban frecuentemente con esta entidad. Se pudo establecer esta misma relación en la muestra estudiada, ya que en el análisis de las distintas

enfermedades asociadas, la esclerodermia sistémica se presentó con mayores valores en severidad. Al cruzar las variables “severidad” con “tabaquismo”, no se halló relación estadísticamente significativa. Se sabe que el hábito de fumar empeora la condición de los pacientes con enfermedad vascular periférica, por lo cual se presupone que los pacientes con Raynaud que fuman deberían tener mayor severidad que los que no lo hacen, pero este último presupuesto no pudo probarse en este trabajo. (77, 87- 89)

De acuerdo a los objetivos, se indagó sobre la posible relación entre la severidad y el sexo de los pacientes: el análisis estadístico demostró que las severidades 2 (presencia de cicatrices tipo “mordedura de rata”) y 3 (ulceración en el pulpejo de los dedos) se presentaron con mayor frecuencia en varones, respecto de las mujeres. La severidad de grado 2 en la población masculina dobla en frecuencia a la femenina y el grado 3 es casi cuatro veces más habitual en varones. Las severidades de grado 1 y 4 se presentaron en un número de casos similar para ambos sexos. No se encontró bibliografía en la cual se hubiera realizado un análisis similar.

## CONCLUSION

A medida que se analizó la muestra se han comparado los resultados de los hallazgos obtenidos en ambos sexos.

Aproximadamente de cada 6 mujeres que sufren Raynaud, solo un varón padece la patología.

### Respecto a la presentación clínica:

- Con una distribución similar en ambos sexos, la edad de presentación del Raynaud secundario es tardía respecto del primario; el compromiso de las manos y el dolor como síntoma asociado son las afectaciones más características de la muestra.
- La sudoración y las cicatrices prevalecen en varones. Del segundo factor puede desprenderse el hecho de que reportes severos sean más habituales en varones. La severidad de grado 2 en la población masculina dobla en frecuencia a la femenina y el grado 3 es casi cuatro veces mayor.
- Si bien, la forma unilateral de la afección es poco frecuente y exclusiva del Raynaud secundario, predominó en la población masculina y se observó relación con la actividad laboral.

### Raynaud secundario:

- Tanto la presencia de dolor como la severidad están fuertemente ligadas al Raynaud secundario en ambos sexos, siendo la esclerodermia sistémica la enfermedad que con mayor frecuencia se vio asociada.

### Raynaud laboral:

- La totalidad de los reportes correspondieron al sexo masculino. El 90% de los casos se debieron al síndrome vibratorio y sólo el 10% a exposición al policloruro de vinilo. Se estima que estas actividades no serían habituales en el sexo femenino.

No se ha podido establecer relación entre la presencia de Raynaud y el tabaco. Sin embargo es una práctica que debe ser desalentada por el profesional.

*Si bien el Fenómeno de Raynaud es una entidad prevalente en el sexo femenino, se observó que su presentación en varones adquiere, en determinados casos, características propias: su relación con la actividad laboral, mayores reportes de afectación unilateral y de signos clínicos que revisten especial atención a causa de su severidad. Razón por la cual el estudio del Fenómeno de Raynaud en varones debería comprender la misma complejidad que el del sexo femenino.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Allen EV, Brown G.E. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *American Journal of the Medical Sciences* 1932; 183: 187-200
2. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nature Reviews Rheumatology* 2012; 8: 469-79
3. Spencer G. Raynaud Phenomenon. *Bulletin on the rheumatic diseases* 1984; 33: 1-8
4. Zapata K, Garcia L. Fenómeno de Raynaud. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2011; 19: 280-292.
5. Kallenberg CGM. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1990; 16: 11-30.
6. Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ* 2012; 344: 289- 297.
7. Kahl LE, Blair C, Ramsey Golman R, Steen UD. Pregnancy outcomes in women with Raynaud's Phenomenon. *Arthritis & Rheumatism* 1990; 33: 1249-1255.
8. Belch JJ. Raynaud's Phenomenon: Its relevance to scleroderma. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50: 839-845.
9. Belch JJ. Raynaud's phenomenon. *Current Opinion in Rheumatology* 1989; 1: 490-498.

10. Matucci CM, Generini S, Pignone A. New approaches to the treatment of Raynaud's phenomenon. *Current Opinion in Rheumatology* 1997; 9 (6): 544-556.
11. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter HP, Kundi M. Transition from Primary Raynaud's Phenomenon to Secondary Raynaud's Phenomenon identified by diagnosis of an associated disease results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54 (6): 1974-1981.
12. Gayraud, M. Raynaud's phenomenon. *Joint bone spine* 2007; 74: 1-8.
13. Page EH, Shear NH. Temperature-dependent skin disorders. *Journal of the American Academy Dermatology* 1998; 18: 1003-19.
14. Baumhäkel M, Böhm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 207–214.
15. Grigg MN, Wolfe JHN. Raynaud's Syndrome and similar conditions. *British Medical Journal* 1991; 303: 913- 916.
16. Parodi R, Galant PF, Greca A. El fenómeno de Raynaud. *Anuario Fundación Dr. J. R. Villavicencio* 2007; 15: 190-4.
17. Klippel JH. Raynaud's phenomenon. *Archives of Internal Medicine* 1991; 151: 2389-2393.
18. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Current Opinion in Rheumatology* 1993; 5 (6): 773-784.
19. Ruiz MJM, Rodriguez MJ, Juanola RX. Fenómeno de Raynaud. *Piel* 1988; 3:309-317.

20. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Maricq HR, Evans SR, Brand F, et al. Different factors influencing the expression of Raynaud's Phenomenon in men and women. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42 (2): 306-10.
21. Tan FK, Arnett FC. Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Current Opinion in Rheumatology* 2000; 12: 511-519.
22. Rooney BK, Silman AL. Epidemiology of the Rheumatic Diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 1999; 11: 91-97.
23. Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 1997; 9 (6): 557-61.
24. Çakâr N, Pamuk ON, Dönmez S, Barutçu A, Diril H, Odabao E, Kâlâçcâgi V. Prevalence of Raynaud's phenomenon in healthy Turkish medical students and hospital personnel. *Rheumatol Int* 2008; 29: 185–188.
25. Zeni S, Ingegnoli F. Il fenomeno di Raynaud (Raynaud's phenomenon). *Reumatismo* 2004; 56 (2): 77-81.
26. Bolster MC, Maricq HR, Leff RL. Office evaluation and treatment of Raynaud's phenomenon. *Cleve. Clin. J. Med* 1995; 62: 51-61.
27. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin. Exp. Rheumatol* 1992; 10:485-488.
28. Korn JH. Raynaud's phenomenon, scleroderma, overlap syndromes and other fibrosing syndromes. *Curr. Op. Rheum* 2000; 12:509-510.

29. Hachulla E, Hatron PY, Devulder B. [Arteriopathies as occupational diseases]. *Rev Med Intern.* 1993; 14(5):329-39.
30. Burt S, Deddens JA, Crombie K, Jin Y, Wurzelbacher S, Ramsey J.A prospective study of carpal tunnel syndrome: workplace and individual risk factors. *Occup Environ Med* 2013; 70(8):568-574.
31. Cherniack M, Clive J, Seidner A. Vibration exposure, smoking, and vascular Dysfunction. *Occup Environ Med* 2000; 57:341–347
32. Purdie GL, Purdie DJ, Harrison AA. Raynaud's phenomenon in medical laboratory workers who work with solvents. *J Rheumatol* 2011 Sep;38(9):1940-6
33. Heidrich H, Helmins J, Fahrig C, Hövelmann R, Martini N. Clinical characteristics of primary, secondary and suspected secondary Raynaud's syndrome and diagnostic transition in the long- term follow-up. *VASA* 2008; 73: 3-25.
34. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. The Incidence and Natural History of Raynaud's Phenomenon in the Community. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52 (4): 1259–1263.
35. Priollet P, Yeni P, Vayssairat M, Segond P, Tallon F, Housset E. Minimal etiological evaluation of Raynaud's phenomenon. 102 cases. *Presse Med.* 1985; 14(39):1999-2003.
36. Landry GJ, Edwards JM, McLafferty RB, Taylor LM Jr, Porter JM. Long-term outcome of Raynaud's syndrome in a prospectively analyzed patient cohort. *J Vasc Surg* 1996; 23(1):76-85.

37. Heidrich H. Definition and terminology of Raynaud's syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(34-35):1742-1744.
38. Viglioglia PA. Fenómeno y síndrome de Raynaud . *Act Terap Dermatol* 2008; 31: 18-21.
39. Kayser C, Uchôa Corrêa MJ, Coelho Andrade LE. Raynaud's phenomenon. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49(1):48-63.
40. Knapik-Kordecka M, Wysokinski WE. Clinical spectrum of Raynaud's phenomenon in patients referred to vascular clinic. *Cardiovasc Surg* 2000; 8(6):457-462.
41. Selmonosky CA, Poblete R. El diagnóstico del síndrome del opérculo torácico. Mitos y realidades. *Rev. Chilena de Cirugía* 2008; 60 (3): 255-261
42. Mercadera P, Rodríguez-Sernaa M, de Andrés J, García -Covisab N, Valiab JC, Fortea JM. Tratamiento del fenómeno de Raynaud mediante electroestimulación medular. *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94(7):450-453
43. Leroux MB, Lashak C, Berbotto G, Jorfen M, Pons EB, Bottai H, Leiva M. Acrosindromes primarios. *Arch. Argent. Dermatol* 2011; 61:109-114
44. Medsger TA. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Op Rheumatol* 2000; 12:545-548.
45. Herrick AL. Vascular function in systemic sclerosis. *Curr Op. Rheumatol.* 2000; 12:527-533

46. Cousseau M, Rios CA. Capilaroscopia. Método de estudio. En: Sormani de Fonseca M.L. Manual de Capilaroscopia. 1º ed. Buenos Aires: Producere McDowell S.A.; 2000. p. 35-51.
47. Lever WF, Shaumburg-Lever G. Histología de la piel. En: Lever W.F, Shaumburg-Lever G. Histopatología de la Piel. 7º ed. Buenos Aires: Intermédica; 1991. p. 11-41.
48. Silvers DN. La piel: fisiopatología Básica. En: Domonkos AN, Arnold HL, Odom RB. Andrews. Tratado de Dermatología. 3º ed. Barcelona: Ed. Salvat Editores S.A.; 1985. p. 1-14.
49. Cordero AA. Los vasos sanguíneos. En: Cordero A.A. Biología de la piel. Estructura y funciones. 1º ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1996. p. 57-59.
50. Ackerman AB. Embryologic, Histologic and Anatomic Aspects. En: Ackerman AB. Histologic Diagnosis of inflammatory skin disease. 2º ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 26-28.
51. Flavahan NA. Regulation of vascular reactivity in scleroderma: new insights into Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(1): 81-7.
52. Fonseca CA, Ponticos DM. Neuronal regulators and vascular dysfunction in Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7(1): 34-9.
53. Arig IA. El Fenómeno de Raynaud. *Revista médica de Costa Rica y Centroamerica* 2010; 67 (595): 497-501

54. Baumhäke M, Böhm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 207–214.
55. López-Sánchez MC, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda Filloy JA, González-Gay MA. Qué hacer ante un paciente con fenómeno de Raynaud. *JANO* 2009; 1.730: 21-4.
56. Fredrick M, Wigley MD. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med.* 2002; 347 (13): 1001-8
57. Fonollosa-Pla V, Simeón-Aznar PC, Vilardell-Tarrés M. Tratamiento del fenómeno de Raynaud. *Rev Clin Esp* 2009; 209(1):21-4.
58. Roman Ivorra J. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:499-500.
59. Leroux MB. Manejo de Raynaud primario y secundario a enfermedades reumáticas. *Act Terap Dermatol* 2012; 35: 166.
60. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ.* 1990; 301(6752): 590–592.
61. Ley 26.529 Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud. Sancionada: Octubre 21 de 2009, promulgada de Hecho: Noviembre 19 de 2009. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/160000-164999/160432/norma.htm>
62. Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, Papanikolaou C, Drosos AA. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population *Ann Rheum Dis* 2000;59:206–210

63. Tzilalis V, Panagiotopoulos N, Papatheodorou G, Rallis E, Kassimos D. Prevalence of Raynaud's phenomenon in young Greek males. *Clin Rheumatol* 2011; 30(1):57-9
64. Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud phenomenon in Tartu and Tartumaa, southern Estonia. *Scand J Rheumatol* 1997;26(2):117-24.
65. Brand FN, Larson MG, Kannel WB, McGuirk JM. The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vasc Med* 1997; 2(4):296-301.
66. Román Ivorra JA, González Perales JL, Fernández Carballido C, Graña J, Torres MJ. Prevalence of Raynaud's phenomenon in general practice in the east of Spain. *Clin Rheumatol* 2001; 20(2):88-90.
67. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clin Rheumatol* 2006; 25(4):506-10
68. Onbasi K, Sahin I, Onbasi O, Ustün Y, Koca D. Raynaud's phenomenon in a healthy Turkish population. *Clin Rheumatol* 2005; 24(4):365-9
69. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. The Incidence and Natural History of Raynaud's Phenomenon in the Community. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(4): 1259–1263.
70. Purdie G, Harrison A, Purdie D. Prevalence of Raynaud's phenomenon in the adult New Zealand population. *N Z Med J.* 2009; 122(1306):55-62.

71. Roquelaure Y, Ha C, Le Manac'h AP, Bodin J, Bodere A, Bosseau C, Descatha A, Leclerc A, Goldberg M, Imbernon E. Risk factors for Raynaud's phenomenon in the workforce. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(6):898-904.
72. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, Radunovic GL, Stojanovic RM, Babic D. Late appearance and exacerbation of primary Raynaud's phenomenon attacks can predict future development of connective tissue disease: a retrospective chart review of 3,035 patients *Rheumatol Int* 2013; 33:921–926
73. Jepson RP. Raynaud's phenomenon--a review of the clinical problem. *Ann R Coll Surg Engl*. 1951; 9(1):35-51.
74. Peacock JH. Vasodilatation in the human hand; observations on primary Raynaud's disease and acrocyanosis of the upper extremities. *Clin Sci (Lond)* 1958; 17(4):575-86.
75. Sunderkötter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45 (3:iii):33-5.
76. Nitsche A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reumatol Clin* 2012; 8(5):270-7.
77. Brown PJ, Zirwas MJ, English JC 3rd. The purple digit: an algorithmic approach to diagnosis. *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11(2):103-16
78. Devulder J, van Suijlekom H, van Dongen R, Diwan S, Mekhail N, van Kleef M, Huygen F. Ischemic pain in the extremities and Raynaud's phenomenon. *Pain Pract*. 2011; 11(5):483-91.

79. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48 (3:iii):19-24.
80. Observatorio argentino de drogas – SEDRONAR .Una mirada específica sobre la problemática del consumo y abuso de tabaco. Buenos Aires 2011. Disponible en:  
[http://www.observatorio.gov.ar/especificos/especificos-adicionales/Una\\_mirada\\_especifica\\_sobre\\_la\\_problematika\\_del\\_consumo\\_de\\_tabaco\\_2011.pdf](http://www.observatorio.gov.ar/especificos/especificos-adicionales/Una_mirada_especifica_sobre_la_problematika_del_consumo_de_tabaco_2011.pdf)
81. Palmer KT, Griffin MJ, Syddall J, 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; 57:448–452.
82. Freedman RR, Moten M, Migály P, Mayes M. Cold-induced potentiation of alpha 2-adrenergic vasoconstriction in primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(5):685-90.
83. Aiba Y, Yamamoto K, Ohshiba S, Ikeda K, Morioka K, Miyashita K, Shimizu H. A Longitudinal Study on Raynaud's Phenomenon in Workers Using an Impact Wrench. *J Occup Health* 2012; 54: 96–102
84. Yachi Y, Okada SSA, Yamashita T, Nagano C, Ikeda T. The origin of Raynaud's phenomenon of occupational Studies on the diagnosis and pathogenesis. *Occup. Environ. Med.* 1971;28;353-357
85. Griffin MJ, Bovenzi M, Nelson CM. Dose-response patterns for vibration-induced white finger *Occup Environ Med* 2003; 60:16–26.

86. Donati PM. Joël's breaker: forty years of European vibration prevention. *Ind Health.* 2012;50(5):370-6.
87. Akishima S, Matsushita S, Sato F, Hyodo K, Imazuru T, Enomoto Y, Noma M, Hiramatsu Y, Shigeta O, Sakakibara Y. Cigarette-Smoke-Induced Vasoconstriction of Peripheral Arteries Evaluation by Synchrotron Radiation Microangiography *Circ J* 2007; 71: 418–422.
88. Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(1):303.
89. Galluccio F, Matucci-Cerinic M. Two faces of the same coin: Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011; 10(5):241-3.