
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Síndrome de Raynaud secundario: disminución del flujo sanguíneo de la piel entre los episodios isquémicos y prolongación de la vasoconstricción con las maniobras respiratorias

Gabriela Ortiz-Nieva,* Bruno Estañol,* José Francisco Téllez-Zenteno,* Marcela García-Villa,* Vinicio Corona-Marco,* Joel Padilla-Rubio,* Mario Humberto Cardiel-Ríos,* Guillermo García-Ramos*

Resumen

El síndrome de Raynaud se caracteriza por isquemia cutánea digital episódica, manifestada por palidez, cianosis y rubor de los dedos de manos y pies expuestos al frío o cuando el paciente está sujeto a un estrés emocional. No se conoce el mecanismo fisiopatológico exacto; la hipótesis más invocada es una alteración autonómica en la inervación simpática de los vasos sanguíneos de la piel. **Objetivo:** Estudiar los cambios de la frecuencia cardíaca y el flujo sanguíneo de la piel (FSP) en sujetos sanos y en pacientes con síndrome de Raynaud durante las siguientes condiciones: 1. respiración espontánea (RE), 2. respiración rítmica (RR), 3. inspiración profunda repentina (IPR), 4. maniobra de Valsalva (MV). **Método:** Se estudiaron 22 sujetos sanos y 22 pacientes con síndrome de Raynaud secundario. Las variables medidas fueron: 1. intervalo R-R; 2. amplitud de FSP; 3. porcentaje de disminución de FSP; 4. latencia de la máxima disminución del FSP. **Resultados:** Los pacientes con síndrome de Raynaud presentaron mayor taquicardia basal. La amplitud del FSP se encontró disminuido durante la respiración espontánea y durante las maniobras respiratorias.

Summary

SECONDARY RAYNAUD'S SYNDROME: SKIN BLOOD FLOW DECREASE BETWEEN THE ISCHEMIC EPISODES AND PROLONGATION OF THE VASOCONSTRICTION DURING THE RESPIRATORY MANEUVERS

The Raynaud's syndrome is an episodic skin ischæmia manifested by pallor, cyanosis and erythema of the fingers in response to cold or emotional stress. The exact pathophysiology is unknown but it has been hypothesised that may be due to an autonomic alteration in the sympathetic innervation of skin blood vessels. **Objective:** To study the changes of heart rate and skin blood flow (SBF) in healthy subjects and in patients with secondary Raynaud's syndrome during different respiratory maneuvers: 1. spontaneous respiration; 2. rhythmic respirations (RR), 3. sudden inspirations (SI), and 4. Valsalva maneuver (VM). **Methods:** We studied 22 healthy subjects and 22 patients with secondary Raynaud's syndrome. The variables measured were: 1) RR intervals; 2) amplitudes of SBF; 3) percentage of decrease of SBF; 4) latency of the maximum decrease of SBF. **Results:** In all patients with secondary Raynaud's syndrome the SBF was decreased basally during spontaneous

* Departamento de Neurología y Psiquiatría, Laboratorio de Neurofisiología Clínica y Departamento de Reumatología (CRMH), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia: Dra. Gabriela Ortiz Nieva. Sur 79 A No. 255 Sinatel. CP 09470. México, D.F. E-mail: gonieva@hotmail.com

Recibido: 24 de febrero de 2003

Aceptado: 7 de abril de 2004

rias ($P < 0.001$). La vasoconstricción estuvo prolongada ya que la latencia promedio de recuperación del FSP estuvo prolongada en IPR y MV en comparación de los sujetos controles. **Conclusión:** La amplitud del FSP basal está disminuida en los pacientes con síndrome de Raynaud, durante períodos asintomáticos; esto sugiere daño endotelial. También se encontró disminuido con las diversas maniobras respiratorias (RR, IPR y MV). Este cambio dinámico sugiere hiperactividad simpática hacia los vasos sanguíneos de la piel.

respirations and during all respiratory maneuvers ($p < 0.001$). The mean latency of recovery of the SBF was prolonged during sudden deep inspiration. The patients with Raynaud also had significant basal tachycardia at rest ($p < 0.003$). **Conclusions:** The basal skin blood flow during spontaneous respirations and in asymptomatic periods is decreased in patients with Raynaud's syndrome; this may be related to endothelial arteriolar damage. The SBF was also significantly decreased dynamically during sudden inspirations (SI), rhythmic breathing (RR) and Valsalva maneuver (VM). This dynamic change suggests sympathetic hyperactivity.

(Arch Cardiol Mex 2004; 74:181-191).

Palabras clave: Respiración espontánea. Respiración rítmica. Maniobra de Valsalva. Respuesta simpática cutánea. Flujo sanguíneo pulsátil. Sistema nervioso autónomo. Lupus eritematoso sistémico.

Key words: Respiratory maneuvers. Spontaneous respiration. Rhythmic respiration. Valsalva maneuver. Skin blood flow. Autonomic nervous system. Systemic lupus erythematosus.

Introducción

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por isquemia digital cutánea *episódica*, manifestada clínicamente por el desarrollo secuencial de palidez digital, cianosis y por último rubor de los dedos de manos o pies expuestos al frío o a un estrés emocional.¹⁻⁴ Estas alteraciones son reversibles al calentar las extremidades.³ Se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto de la isquemia desencadenada por el frío en este síndrome. Una de las principales teorías es que la isquemia digital episódica inducida por frío es secundaria a un reflejo exagerado del sistema simpático vasoconstrictor.^{2,3} Se cree que esta hipótesis puede explicar su carácter episódico. Otra teoría postula una alteración local en el endotelio de los vasos sanguíneos digitales, o hipersensibilidad por denervación de los alfa-adrenorreceptores y de los receptores serotoninérgicos en los vasos sanguíneos de los dedos.² Aunque la fisiopatología no es clara puede involucrar también engrosamiento del endotelio, crioglobulinas, disminución de la presión arterial digital, adelgazamiento de la pared de los vasos sanguíneos, hipertrofia de la capa muscular y un incremento en la viscosidad sanguínea.³

El fenómeno de Raynaud se ha clasificado en dos grupos: el primario o idiopático, llamado también enfermedad de Raynaud; y el secundario el cual se relaciona con varias enfermedades principalmente del tejido conectivo: lupus eritematoso generalizado, esclerodermia, enfermedad

mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide, dermatomiositis y polimiositis.⁴

La enfermedad que se asocia con mayor frecuencia al síndrome de Raynaud es la esclerosis sistémica progresiva. En esta enfermedad las arterias digitales de los pacientes muestran marcada hiperplasia de la íntima.⁵ Entre los factores asociados a este engrosamiento se encuentra la actividad selectiva de receptores serotoninérgicos S2, la liberación de serotonina por las plaquetas y la activación plaquetaria con formación de productos inestables del metabolismo del ácido araquidónico (tromboxano A2), además de las influencias adrenérgicas.^{5,6}

También se ha encontrado evidencia histopatológica de cambios destructivos en los ganglios simpáticos periféricos y evidencia fisiológica de resistencia eléctrica disminuida de la piel en los pacientes con esclerosis sistémica.⁷ La disautonomía y la disfunción en los nervios periféricos son frecuentes en la esclerodermia.⁷

En 1948 Gilliat encontró en individuos sanos que una inspiración brusca repentina disminuía el flujo sanguíneo de la piel (FSP) de las yemas de los dedos por unos cuantos segundos.⁸ Pensó que la respuesta era un reflejo mediado por las descargas simpáticas de fibras nerviosas amielínicas C hacia las arteriolas de la piel que producían vasoconstricción. Esta descarga simpática era a su vez producida por actividad de las neuronas de la columna intermediolateral de la médula espinal.⁹ Delius encontró que el flujo sanguíneo de la piel de los dedos disminuía con la inmersión de la otra mano en agua fría y pos-

tuló esta respuesta como un reflejo espinal.^{10,11} Estudios recientes en los que se ha utilizado flujoímetría tipo láser Doppler para medir el flujo sanguíneo de la piel han mostrado que durante el tiempo de espiración forzada contra el cierre de la glotis de la maniobra de Valsalva (MV) el FSP disminuye durante el tiempo de espiración forzada.¹²⁻¹⁵ Estos cambios son producidos por la actividad de pequeñas fibras C simpáticas pobemente mielinizadas.^{16,17,35} Estas fibras en sus terminaciones simpáticas eferentes están involucradas en la regulación de la microcirculación, y en la respuesta simpático-cutánea (RSC) ya que esta última resulta de la activación del potencial de acción de las glándulas sudoríparas, producido por las fibras C eferentes simpáticas.¹⁷ Se ha descrito que antes de que se presenten cambios en las grandes fibras mielinizadas A (alfa) y B (beta) que se manifiestan como adormecimiento, hipoestesia, hiporreflexia y pérdida de la sensibilidad, ya existen cambios en las fibras simpáticas de pequeño calibre.¹⁸⁻²⁰ Por lo tanto, cuando los pacientes tienen manifestaciones francas de neuropatía somática es muy probable que tengan ya afección del sistema nervioso autónomo en su rama simpática hacia la piel.

Algunos estudios realizados en pacientes con síndrome de Raynaud han corroborado cambios en el flujo sanguíneo de los dedos por fotopletimografía infrarroja y por Doppler de láser. También se ha estudiado la disfunción endotelial y adrenérgica en el fenómeno de Raynaud y la esclerodermia en respuesta a diferentes fármacos.²¹ También se ha utilizado la medición de la presión sistólica de los dedos, la cual ha mostrado la disminución del flujo sanguíneo de la mano durante los episodios.²² Se han encontrado además alteraciones en el mecanismo de termorregulación medidas por medio de fotopletimografía

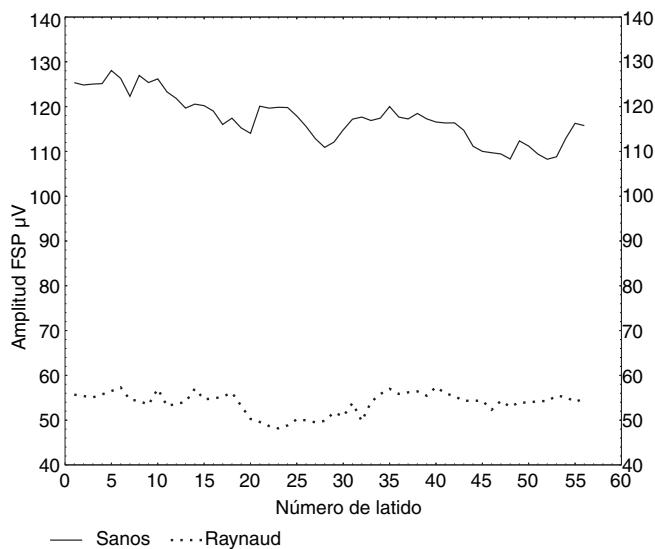
fía y termometría dérmica de alta resolución.²³ Sin embargo, son pocos los estudios existentes que analicen la alteración del sistema nervioso autónomo mediante métodos neurofisiológicos en el síndrome de Raynaud en los períodos asintomáticos entre las crisis,²⁴ particularmente sin un estímulo al frío. No se conoce la respuesta de los vasos sanguíneos de la piel a diferentes maniobras respiratorias en este trastorno.

Material y métodos

Sujetos de estudio. Se incluyeron 44 sujetos en total. Veintidós sujetos sanos y 22 sujetos con síndrome de Raynaud secundario. *Sujetos sanos.* Los criterios de inclusión fueron: tener de 20 a 60 años de edad, 48 horas de abstinencia a sustancias que contengan cafeína, no ingesta de medicamentos con efecto cardiovascular o sobre el sistema nervioso y no tener antecedentes de alcoholismo, tabaquismo y/o toxicomanías. Fueron excluidos aquellos pacientes con evidencia de enfermedad vascular periférica y/o neuropatías, ingesta de anticolinérgicos, embarazo, pacientes con neuropatías periféricas por diabetes mellitus, síndromes paraneoplásicos o neuropatías por otras causas. *Pacientes con síndrome de Raynaud secundario.* Se incluyeron a los sujetos que presentaban síndrome de Raynaud secundario de por lo menos dos años de evolución, manifestados clínicamente por el desarrollo secuencial de palidez digital, cianosis y rubor de los dedos de manos o pies por exposición al frío o a un estrés emocional diagnosticado por un reumatólogo del Instituto. La edad fluctuó de 20 a 55 años. Hubo 48 horas de abstinencia a sustancias como cafeína y alcohol. Se suspendió la ingesta de anticolinérgicos, medicamentos con efecto cardiovascular o sobre el sistema nervioso. Los medicamentos inmunomodulador

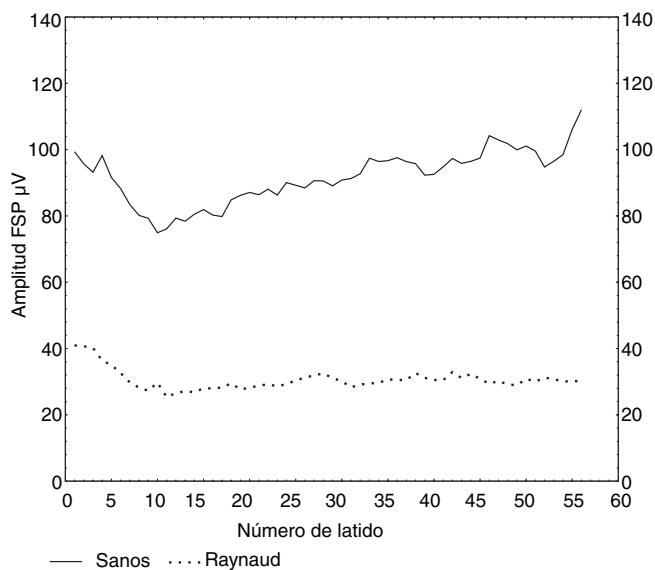
Tabla I. Amplitud FSP (μV) en diferentes maniobras respiratorias. Comparación entre sujetos sanos (n = 22) y pacientes con síndrome de Raynaud (n = 22).

	Sujetos sanos	Pacientes con Raynaud	% disminución FSP	P
RE	117.4 ± 16.6 (83.2 - 152.1)	54.2 ± 9.8 (31.3 - 72.2)	45.7%	< 0.001
RR	93.2 ± 21.5 (50.6 - 136.4)	31.2 ± 8.4 (16.3 - 53.9)	32.4%	< 0.001
IPR	84.7 ± 26.9 (36.7 - 123.8)	37.9 ± 10.5 (15.8 - 58.9)	39%	< 0.001
MV	82.4 ± 35.5 (25.5 - 138.2)	33.1 ± 13.2 (9.3 - 58.1)	33.6%	< 0.001



Serie de tiempo: promedio de la amplitud FSP (μ V) en la respiración espontánea en sujetos sanos (N:22) y pacientes con Raynaud (N:22).

Figura 1. Comportamiento de la amplitud del FSP promedio de 22 sujetos sanos y 22 pacientes con síndrome de Raynaud durante la respiración espontánea basal. La amplitud del FSP de los pacientes con síndrome de Raynaud fue significativamente menor (45.7%) que en los sujetos sanos ($P < 0.001$). No se observa relación del ritmo del FSP con la respiración.



Serie de tiempo: promedio de la amplitud FSP (μ V) en la respiración rítmica en sujetos sanos (N:22) y pacientes con Raynaud (N:22).

Figura 2. Comportamiento de la amplitud del FSP promedio de 22 sujetos sanos y 22 pacientes con síndrome de Raynaud durante la respiración rítmica. La amplitud del FSP de los pacientes con síndrome de Raynaud tuvo un porcentaje significativamente menor (32.4%) que en los sujetos sanos ($P < 0.001$). Los sujetos sanos presentaron a estas frecuencias una amplitud del FSP que variaba en relación con el ritmo respiratorio (10 Hz).

res como metotrexate, esteroides, azatioprina, no se suspendieron.

Objetivo. El objetivo general de este estudio fue determinar si existen diferencias entre los sujetos sanos y los sujetos con síndrome de Raynaud en la frecuencia cardíaca y en la amplitud del flujo sanguíneo pulsátil de la piel en el dominio del tiempo en 4 situaciones experimentales: 1. respiración basal espontánea, 2. ciclos respiratorios rítmicos de 10 s (6 ciclos por minuto), 3. inspiración profunda repentina, 4. maniobra de Val-salva.

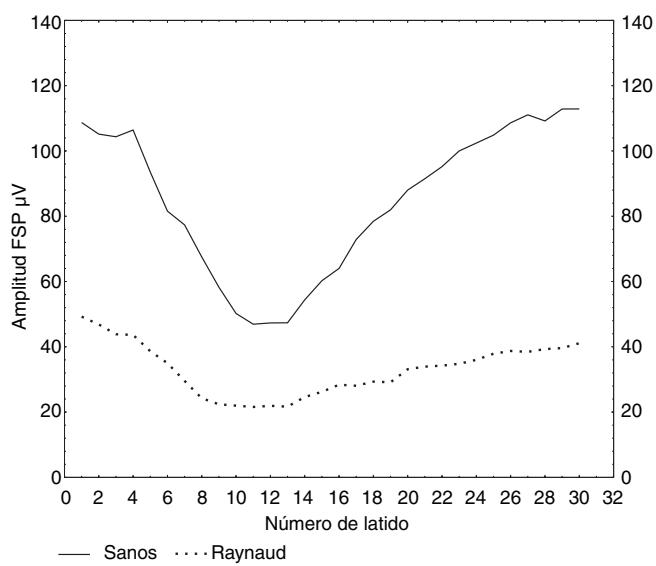
Descripción de la técnica. Para el registro se utilizó un polígrafo digital Cadwell con un convertidor analógico digital de 32 bytes y una tasa de muestreo de 200 Hz.

Registro electrocardiográfico. Se colocaron dos electrodos en la cabeza del esternón y un electrodo de tierra colocado en la clavícula.

FSP. Se utilizó un fotopletismógrafo infrarrojo construido y validado por Infante y cols. en el Departamento de Instrumentación del Instituto Nacional de Cardiología.²⁷ El fotopletismógrafo infrarrojo está integrado por 2 diodos de emisión de luz (DEL); uno de ellos infrarrojo y un fototransistor en medio de los dos para captar la luz reflejada por la hemoglobina y desoxihemoglobina. El fotopletismógrafo se colocó en el pulpejo del dedo medio de la mano izquierda, con la mano a la altura del corazón. La señal del fotopletismógrafo se conectó a dos entradas del preamplificador del polígrafo digital.

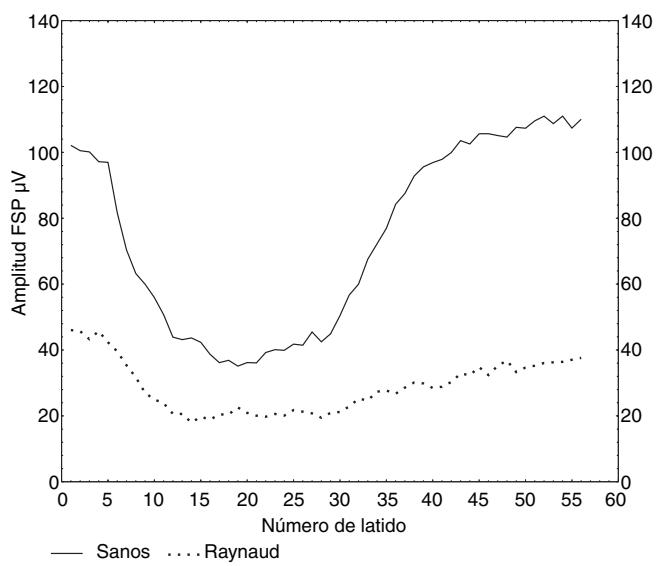
Frecuencia respiratoria. Se utilizó un neumógrafo adaptado con un cristal piezo-eléctrico para obtener el movimiento respiratorio, el cinturón del neumógrafo se colocó en el límite toraco-abdominal de cada paciente.

Las condiciones iniciales de los sujetos y pacientes que realizaron las maniobras fueron: posición sedente y en reposo; se pidió a los sujetos que se mantuvieran alerta a las indicaciones, la temperatura en las extremidades de los sujetos se mantuvo entre 25-35 grados centígrados. Las condiciones ambientales bajo las cuales se realizó el registro en el laboratorio de neurofisiología fueron: cuarto a media luz, silencio adecuado, temperatura ambiental 25-35 grados centígrados y piso antiestático. Tanto la temperatura de las extremidades de los sujetos como la ambiental se registró 30 minutos antes de comenzar el estudio y al inicio de cada maniobra respiratoria. El registro neurofisiológico tuvo una duración aproximada de 35 minutos,



Serie de tiempo: promedio de la amplitud FSP (μ V) en la inspiración profunda en sujetos sanos (N:22) y pacientes con Raynaud (N:22).

Figura 3. Comportamiento de la amplitud del FSP promedio de 22 sujetos sanos y 22 pacientes con síndrome de Raynaud en la inspiración profunda. La amplitud del FSP de los pacientes con síndrome de Raynaud tuvo un porcentaje significativamente menor (39%) que en los sujetos sanos ($P < 0.001$). Los dos grupos de estudio presentaron inicialmente una rápida disminución del FSP. Sin embargo, los sujetos sanos tuvieron una recuperación más rápida del FSP que los pacientes con síndrome de Raynaud.



Serie de tiempo: promedio de la amplitud FSP (μ V) en la maniobra de Valsalva en sujetos sanos (N:22) y pacientes con Raynaud (N:22).

Figura 4. Comportamiento de la amplitud del FSP promedio de 22 sujetos sanos y 22 pacientes con síndrome de Raynaud en la maniobra de Valsalva. La amplitud del FSP de los pacientes con síndrome de Raynaud tuvo un porcentaje significativamente menor (39%) que en los sujetos sanos. Los dos grupos de estudio presentaron inicialmente una gran disminución del FSP ($P < 0.001$). Los sujetos sanos tuvieron una recuperación más rápida que los pacientes con síndrome de Raynaud.

período en el cual se realizaron las cuatro maniobras respiratorias: 1. respiración espontánea (RE), que consistió en registrar 5 minutos de actividad basal; donde el sujeto respiró espontáneamente; 2. respiración rítmica (RR) en la que el sujeto realizó 6 ciclos respiratorios profundos rítmicos de 10 segundos de duración cada ciclo (cinco segundos de inspiración y cinco segundos de espiración), 3. inspiración profunda: el sujeto realizó una inspiración profunda repentina (IPR) de 3 segundos de duración; 4. maniobra de Valsalva (MV): respondiendo a una indicación el sujeto realizó una inspiración profunda seguida de una espiración forzada a través de una boquilla conectada a un esfigmomanómetro, elevando la presión de 30 a 40 mm Hg durante 15 segundos. Cada maniobra fue hecha en tres ocasiones, con dos minutos de descanso entre cada una de las maniobras 2 y 4, y un minuto entre cada una en la maniobra 3 (inspiración repentina). Las variables que se midieron fueron el intervalo R-R (ms), amplitud de señal del FSP (μ V), latencia de la máxima disminución del FSP (ms) en la maniobra 2, 3 y 4, latencia de recuperación del FSP (ms) en la maniobra 3 y 4, porcentaje de disminución del FSP de la piel, índice de Valsalva (intervalo R-R más largo al final de la Valsalva entre el intervalo R-R más corto durante la fase III). Todas las variables fueron medidas manualmente durante 60 segundos, excepto la IPR la cual fue medida durante 30 latidos. Se consideró un factor de error de las mediciones de ± 1.5 ms para el intervalo RR y 1 μ V de amplitud para el flujo sanguíneo de la piel. La sensibilidad utilizada fue de 7 mV, la velocidad del barrido se estableció en 30 mm/s pero para las mediciones del intervalo RR se utilizó la velocidad de 150 mm/s. Se utilizó un filtro de altas frecuencias de 15 Hz y una constante de tiempo de 0.016 ms en el registro general.

Análisis estadístico: Se obtuvo estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables, incluyendo intervalos de confianza, promedio, desviación estándar, y rangos. Para comparar los grupos dependiendo de la distribución de las variables se utilizó la prueba de t-Student (distribución normal) y la suma de rangos (distribución no normal). Para comparar las cuatro maniobras respiratorias se utilizaron la prueba de ANOVA y la prueba de Tukey. La significancia estadística se estableció a < 0.05 . Se obtuvieron gráficas de las series de tiempo del intervalo RR y de la amplitud

del FSP durante las cuatro maniobras durante el tiempo total de cada maniobra en los sujetos controles y en los pacientes.

Resultados

Características sociodemográficas

Estudiamos 22 sujetos sanos, 19 mujeres (86%) y 3 hombres (14%), con un promedio de edad de 34.8 ± 10.1 , con una talla promedio de 1.57 ± 6 y peso de 56.7 ± 9.4 . De los 22 pacientes con síndrome de Raynaud secundario, 14 tenían LES y 8 esclerodermia: Fueron 21 mujeres (95%) y 1 hombre (5%), con una edad promedio de 37 ± 10.8 , con una talla promedio de 1.57 y peso de 63.3 ± 8.7 .

Flujo sanguíneo pulsátil

Se hizo un análisis de los cambios del intervalo RR en ms y de las amplitudes del FSP en μ V en

el dominio del tiempo. Se obtuvieron promedios, desviaciones estándar, intervalos de confianza y rangos. También se obtuvieron las series de tiempo de los intervalos RR en ms y las amplitudes del FSP en μ V y se graficaron como variables dependientes en contra del número de latido como variable independiente para obtener una imagen dinámica de los cambios.

En todos los controles sanos la amplitud del FSP de la piel disminuyó en forma dinámica y transitoriamente con la RR, IPR y MV. Cuando se comparó esta disminución con los cambios basales observados durante la respiración espontánea en estos mismos individuos sanos se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P \leq 0.039$). Los promedios de las amplitudes y desviaciones estándar del FSP en las cuatro maniobras respiratorias fueron como sigue: (RE = $117.4 \pm 16.6 \mu$ V; RR = $93.2 \pm 21.5 \mu$ V; IPR = $87.4 \pm$

Tabla II. Amplitud FSP (μ V) en diferentes maniobras respiratorias. Comparación entre sujetos sanos (n = 22), pacientes con LES (n = 14) y pacientes con esclerodermia (n = 8).

	Sujetos sanos	LES con Raynaud	Esclerodermia con Raynaud	P
FSP RE	117.3 ± 48.3	$65.1 \pm 34.3^{**}$	$35 \pm 27.5^*$	< 0.001
FSP RR	96 (51.6 - 125.1)	30.3^{**} (23 - 48.8)	22.6^* (7.4 - 32.5)	< 0.001
FSP IPR	84.7 ± 36.4	$48.6 \pm 32.5^{**}$	$19.1 \pm 19.5^*$	< 0.001
FSP MV	82.4 ± 45.4	$39.1 \pm 29.8^{**}$	$22.6 \pm 19.1^*$	< 0.001

* En la RE se encontró mayor diferencia entre los sujetos sanos y los pacientes con esclerodermia $P = 0.001$.

** En la RE se encontró mayor diferencia entre los sujetos sanos y los pacientes con LES $P = 0.002$.

* En la RR se encontró mayor diferencia entre los sujetos sanos y los pacientes con esclerodermia $P < 0.050$.

** En la RR se encontró mayor diferencia entre los sujetos sanos y los pacientes con LES $P < 0.050$.

* En la IPR se encontró mayor diferencia entre los sujetos sanos y los pacientes con esclerodermia $P < 0.001$.

** En la IPR se encontró mayor diferencia entre los sujetos sanos y los pacientes con LES $P = 0.007$.

* En la MV se encontró mayor diferencia entre los sujetos sanos y los pacientes con esclerodermia $P < 0.001$.

** En la MV se encontró mayor diferencia entre los sujetos sanos y los pacientes con LES $P = 0.005$.

Tabla III. Latencia de recuperación de FSP (s). Comparación entre sujetos sanos (n = 22) y pacientes con síndrome de Raynaud (n = 22).

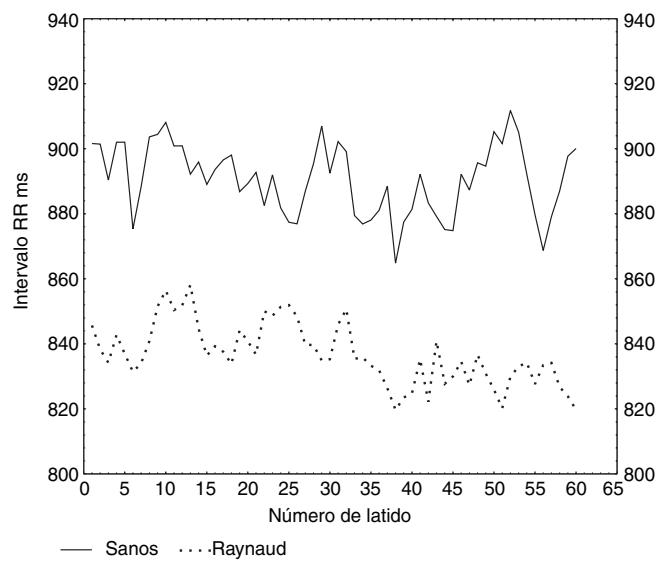
	Sujetos sanos	Pacientes con Raynaud	P
IPR	21.8 ± 10.4	31.7 ± 17.5	0.032
MV	32.8 ± 11.9	43.5 ± 18	0.031

* Entre los sujetos sanos se encontró diferencia entre la IPR y la MV ($P = 0.002$).

Tabla IV. Latencia de recuperación de FSP (s) en la IPR y MV. Comparación entre sujetos sanos (n = 22), pacientes con LES (n = 14) y pacientes con esclerodermia (n = 8).

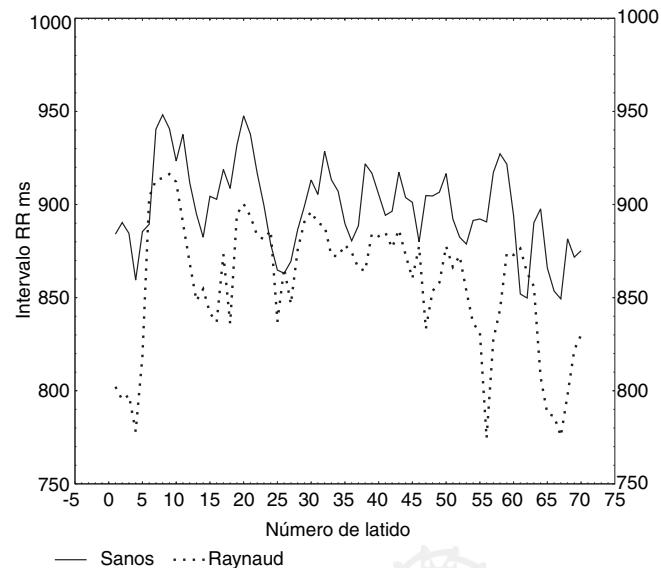
	Sanos	LES con Raynaud	Esclerodermia con Raynaud	P
IPR	21.8 ± 10.4	28.7 ± 13.6	$39.7 \pm 25.3^*$	0.034
MV	32.8 ± 11.9	45.6 ± 19.4	38.6 ± 14.9	0.070

* En la IPR se encontró mayor diferencia entre los pacientes con esclerodermia y los sujetos sanos $P = 0.034$.



Serie de tiempo: promedio de intervalo RR en la respiración espontánea en sujetos sanos (N:22) y pacientes con Raynaud (N:22).

Figura 5. Series de tiempo del intervalo RR promedio de 22 sujetos sanos y 22 pacientes con síndrome de Raynaud en la respiración espontánea. El intervalo RR de los pacientes con síndrome de Raynaud fue más corto que los sujetos sanos. Esta taquicardia basal puede ser consecuencia de daño cardiovagal o incremento de la actividad simpática al corazón.



Serie de tiempo: promedio de intervalo RR en la respiración rítmica en sujetos sanos (N:22) y pacientes con Raynaud (N:22).

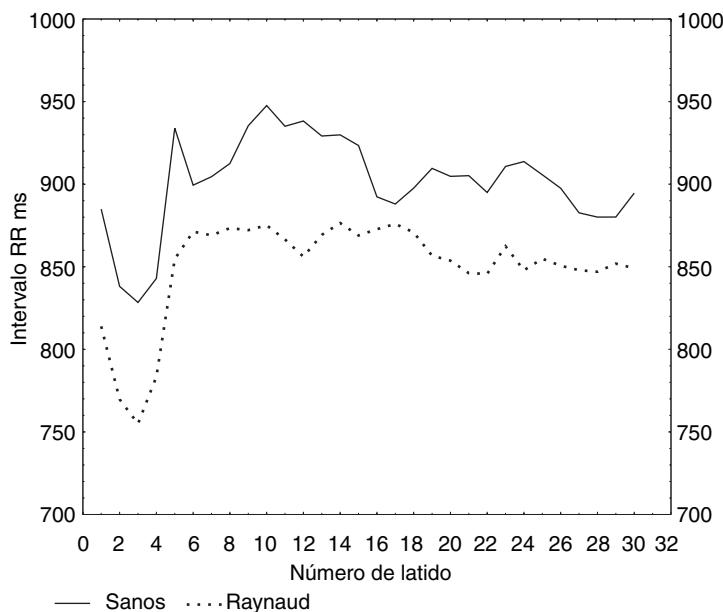
Figura 6. Series de tiempo del intervalo RR promedio de 22 sujetos sanos y 22 pacientes con síndrome de Raynaud en la respiración rítmica. El intervalo RR de los pacientes con síndrome de Raynaud fue más corto que los sujetos sanos (no estadísticamente significativo). El ritmo de la FC de los dos grupos va en relación con la respiración a esta frecuencia.

26.9 μ V; MV $82.4 \pm 35.5 \mu$ V). La mayor diferencia se encontró entre la RE vs MV ($P \leq 0.048$). En los pacientes con síndrome de Raynaud, se encontró diferencia entre la RR, IPR y MV vs RE ($P = 0.045$). Sin embargo, fue mayor la diferencia cuando se compararon los sujetos sanos con los pacientes. La amplitud del FSP se encontró disminuida en todas las maniobras respiratorias y en la respiración espontánea (RE = $54.2 + 9.8$, RR = $31.2 + 8.4$, IPR = $37.9 + 10.5$, MV = $33.1 + 13.2$) (*Tabla I*). El porcentaje de disminución del FSP en comparación de los sujetos sanos fue de 45.7% en RE, 32.4% en RR, 39% en IPR y 33.6% en MV. Es importante señalar que en la respiración espontánea no se observó una modulación del FSP tan importante en relación con la respiración (*Figs. 1, 2, 3 y 4*).

Cuando se comparó el FSP de los sujetos sanos con los pacientes desglosados en dos grupos: 1) lupus eritematoso sistémico y 2) esclerodermia, el FSP de la piel se encontró disminuido en los dos grupos durante la respiración espontánea (basal). Los pacientes con esclerodermia tuvieron mayor disminución que los pacientes con LES, teniendo entre los tres grupos una diferencia estadísticamente significativa en las cuatro maniobras respiratorias ($P < 0.001$). Se encontró la mayor diferencia entre los sujetos sanos vs pacientes con esclerodermia en RE, IPR, MV ($P < 0.001$) y en la RR ($P < 0.050$); y en los sujetos sanos vs pacientes con LES en RE ($P = 0.002$), RR, MV ($P = 0.050$) y en la IPR ($P = 0.007$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con LES y los pacientes con esclerodermia (*Tabla II*).

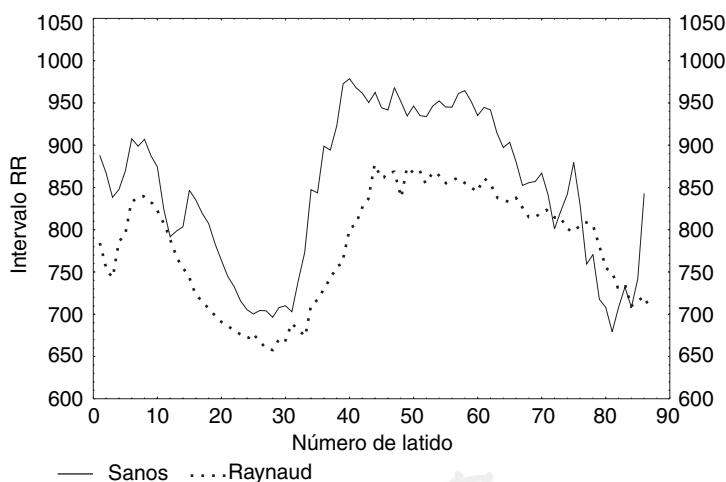
En los sujetos controles el promedio de la latencia de máxima disminución de FSP fue de 6.8 (5.5-8 s) para la RR, 8.3 (6.7-9 s) para IPR y 9.24 (6-12.3 s) para MV. En los pacientes con síndrome de Raynaud el promedio de latencia de máxima disminución del FSP fue de 9.15 + 4.3 s para la RR, 6.9 (5.5-10 s) para la IPR y 9.7 (7.4-15.8 s) para la MV. En comparación con los sujetos sanos se encontró diferencia en esta variable en la IPR ($P = 0.050$). En las demás variables no hubo diferencia significativa.

En la latencia de máxima disminución del FSP los pacientes con esclerodermia tuvieron una latencia más larga ($11.6 + 5.8$ s) que los sujetos sanos en la RR (8.3 ± 3 s) ($P = 0.016$).



Serie de tiempo: promedio intervalo RR en la inspiración profunda en sujetos sanos (N:22) y pacientes con Raynaud (N:22).

Figura 7. Series de tiempo del intervalo RR promedio de 22 sujetos sanos y 22 pacientes con síndrome de Raynaud en la inspiración profunda. El intervalo RR de los pacientes con síndrome de Raynaud fue más corto que los sujetos sanos (no estadísticamente significativo). Los dos grupos presentan una taquicardia inicial con una bradicardia secundaria que se mantiene varios segundos después hasta regresar a la basal.



Serie de tiempo: promedio de intervalo RR en la maniobra de Valsalva en sujetos sanos (N:22) y pacientes con Raynaud (N:22).

Figura 8. Series de tiempo del intervalo RR promedio de 22 sujetos sanos y 22 pacientes con síndrome de Raynaud con la maniobra de Valsalva. El intervalo RR de los pacientes con síndrome de Raynaud fue más corto que los sujetos sanos ($P = 0.003$). Los dos grupos presentan fases de taquicardia y bradicardia alternantes de características normales.

En la latencia promedio de recuperación del FSP en los sujetos sanos se encontró diferencia entre la IPR (21.8 ± 10.4 s) y la MV (32.8 ± 11.9 s) en los sujetos sanos. La latencia de recuperación del flujo fue más larga en los pacientes con síndrome de Raynaud secundario ($P = 0.002$). En los pacientes la latencia promedio de recuperación del FSP fue muy prolongada para la IPR (31.7 ± 17.5) y la MV (43.5 ± 18). Al comparar estas latencias con las de los sujetos sanos, éstas fueron significativamente prolongadas (IPR con $P = 0.032$, MV con $P = 0.031$) (*Tabla III*). En los pacientes con esclerodermia la latencia en la IPR fue más larga (39.7 ± 25.3 s) que en los sujetos sanos ($P = 0.034$) (*Tabla IV*).

Intervalo RR

En los sujetos sanos el promedio y la desviación estándar del intervalo RR en las cuatro maniobras respiratorias ($RE = 891.5 \pm 49.1$ ms; $RR = 904.7 \pm 103$ ms; $IPR = 901.3 \pm 80$ ms; $MV = 869.2 \pm 129.3$ ms) no tuvo diferencia cuando se compararon entre ellas ($P = 0.631$). En los pacientes con síndrome de Raynaud el promedio del intervalo RR entre las cuatro MR ($RE = 837 \pm 35.4$ ms, $RR = 867.6 \pm 92.9$ ms, $IPR = 850.2 \pm 59.9$ ms, $MV = 788.5 \pm 102.4$ ms) presentó diferencia significativa ($P = 0.032$), encontrándose un intervalo más corto en la MV con respecto a la RR ($P = 0.023$). En los pacientes con síndrome de Raynaud en comparación con los sujetos sanos también el intervalo RR fue más corto en la MV ($P = 0.003$) (*Figs. 5, 6, 7 y 8*).

En la comparación de sujetos sanos y pacientes con síndrome de Raynaud secundario a lupus eritematoso generalizado y a esclerodermia se encontró un intervalo RR más corto en la MV de los pacientes con LES (777.3 ± 86 ms) y esclerodermia (796.5 ± 74 ms) con respecto a la de los sujetos sanos (869 ± 95 ms) ($P = 0.011$), presentando mayor diferencia entre los pacientes con LEG vs los sujetos sanos ($P = 0.012$).

El índice de Valsalva calculado para los sujetos sanos fue de 1.8 ± 3 y para los pacientes con síndrome de Raynaud de 1.7 ± 3 y no se obtuvo diferencia significativa ($P = 0.369$). Estas cifras se encuentran dentro de límites normales.

Discusión

Se ha cuestionado si el síndrome de Raynaud es debido a una respuesta exagerada de los mecanismos vasoconstrictores normales o si existe alguna anormalidad estructural del vaso sanguíneo. El mecanismo que determina principalmente

la presencia del síndrome de Raynaud parece depender de una alteración en la regulación de varios factores y cofactores responsables del control del tono vascular. Este control está dado principalmente por tres mediadores vasculares que interactúan entre sí: 1) productos del sistema nervioso periférico simpático; 2) productos de la pared vascular, predominantemente del endotelio, y 3) la liberación de productos plaquetarios (serotonina, PF4, B tromboglobulina).²⁵ Una de las hipótesis postula que la falla en el mecanismo vasodilatador del sistema nervioso periférico simpático dejaría al endotelio vascular como el único regulador del tono vascular y cualquier daño endotelial subyacente aumentaría la tendencia vasoespástica.²⁶

El FSP es producido en forma dinámica por la inervación simpática de los vasos sanguíneos de la piel y la interacción de otros factores como los humorales y de la temperatura.²⁷ Registramos el FSP mediante un fotopletomógrafo infrarrojo colocado en el dedo medio; técnica que se ha realizado en estudios anteriores.²⁷ Los registros obtenidos fueron de alta calidad. Encontramos que los pacientes con síndrome de Raynaud (especialmente los pacientes con esclerodermia) tuvieron una mayor disminución del FSP que los sujetos sanos en forma basal (respiración espontánea) y en todas las maniobras respiratorias. Se observó la mayor disminución en la IPR y MV. Esta disminución del FSP puede ser debida a diversos factores entre ellos algunos propios de la enfermedad subyacente ya sea LES o esclerodermia. Entre los factores reportados en esta última enfermedad se encuentran: daño endotelial de los vasos con engrosamiento de la membrana basal, aumento de la agregación plaquetaria, alteración en la liberación de óxido nítrico, liberación de citocinas y aumento de la actividad serotonínergica. Sin embargo, se ha observado que en la esclerodermia puede existir una disfunción neurológica periférica de naturaleza sensorial además de una disfunción autonómica.²⁸ En la disfunción autonómica de la esclerodermia hay una disminución del péptido relacionado con el gen calcitonina y del péptido intestinal vasoactivo, los cuales actúan como vasodilatadores en la epidermis y alrededor de los capilares en la dermis papilar.²⁸ Al medir la latencia de máxima disminución de FSP, la cual nos habla del tiempo que tarda el impulso simpático en llegar al vaso, estimular el receptor adrenérgico, despolarizar el músculo liso y provocar la contracción mecá-

nica del músculo con consecuente vasoconstricción de la piel estuvo retardada en los pacientes con síndrome de Raynaud. Sin embargo, la mayor alteración la encontramos en la recuperación del FSP, momento en el que el efecto vasoconstrictor cesa y se recupera el FSP a los niveles previos a la realización de la maniobra, ya que estuvo prolongada significativamente en los pacientes con síndrome de Raynaud secundario. Al comparar esta variable entre los sujetos sanos y los pacientes con síndrome de Raynaud (sobre todo en los pacientes con esclerodermia) observamos que en estos últimos la latencia de recuperación del FSP (cese de la vasoconstricción) mayor se encontró en la IPR y en la MV. Esta disminución en la respuesta vasodilatadora (o prolongación de la vasoconstricción) es probable que sea debida a una alteración en la inervación simpática de los vasos sanguíneos de la piel.²⁹ El FSP basal disminuido durante los períodos asintomáticos en los pacientes con síndrome de Raynaud sugiere daño estructural endotelial. El FSP estuvo también disminuido en forma significativamente mayor durante las maniobras respiratorias, con un tiempo de vasoconstricción prolongado, lo cual sugiere hiperactividad simpática, ya sea en forma directa o por hipersensibilidad debida a denervación, manifestada por la prolongación de la vasoconstricción en las diversas maniobras respiratorias.

La variabilidad del intervalo RR es modulada por la inervación simpática y la parasimpática, por el reflejo barorreceptor y por otros factores como la temperatura y volumen sanguíneo que han sido objeto de estudio en los últimos años.^{30,31} Las pruebas con maniobras respiratorias han mostrado su utilidad para demostrar una disminución en la variabilidad del intervalo RR en pacientes con disfunción autonómica particularmente en la diabetes. Dentro de dichas pruebas la respiración rítmica y la maniobra de Valsalva, son las que más se han utilizado.³² Dentro del dominio del tiempo se ha encontrado más útil la desviación estándar con la respiración espontánea y rítmica.²⁴ Durante maniobras fásicas como ponerse de pie, la maniobra de Valsalva y la inspiración brusca repentina se han utilizado índices (intervalo RR más largo/intervalo RR más corto) ya que no cumplen condiciones de estacionariedad.²⁴ Encontramos que los pacientes con síndrome de Raynaud secundario, sobre todo los pacientes con LES, tuvieron un intervalo RR basal promedio más corto (taquicardia) que los

sujetos sanos. Esto puede ser debido a una sobreestimulación simpática al corazón, como se ha descrito en el síndrome de Raynaud o a daño cardiovagal.³³ Sin embargo el índice de Valsalva, el cual sirve para mostrar la integridad de la función adrenérgica (taquicardia en la etapa III) como de la función cardiovagal (bradicardia de la etapa IV),³⁴ no mostró diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos sanos y los pacientes con síndrome de Raynaud, lo que indica que los pacientes con síndrome de Raynaud secundaria tienen una regulación vagal más o menos adecuada de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, otros estudios en el futuro deberán estudiar las causas de la taquicardia basal en el síndrome de Raynaud secundario. También se requieren estudios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio de la frecuencia. Este estudio demuestra que la evaluación con series de tiempo de los cambios del ritmo cardíaco, y la amplitud del FSP de la piel después de una estimulación endógena autonómica, como es la respiración, puede ser utilizada para estudiar desde el punto de vista fisiopatológico

el síndrome de Raynaud.³⁵ Puede utilizarse como un método de diagnóstico temprano en el síndrome de Raynaud secundario (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia). Sin embargo, son necesarios estudios longitudinales para determinar el comportamiento de la disminución del flujo y su evolución y la respuesta a medicamentos. No se pueden extrapolar estos hallazgos al síndrome de Raynaud primario. Sería interesante en el futuro estudiar a los pacientes con Raynaud primario con la misma técnica para saber si presentan las mismas características fisiopatológicas. El FSP basal disminuido durante los períodos asintomáticos en los pacientes con síndrome de Raynaud sugiere daño estructural endotelial. Sin embargo, el hecho de que el FSP estuvo también disminuido en forma significativamente mayor durante las maniobras respiratorias, con un tiempo de vasoconstricción prolongado, sugiere hiperactividad simpática, ya sea directa o por hipersensibilidad por denervación, manifestada por la prolongación de la vasoconstricción con las maniobras respiratorias.

Referencias

1. KANZATO N, KOMINE Y: *Preserved sympathetic skin response at the distal phalanx in patients with carpal tunnel syndrome*. Clin Neurophysiol 2000; 111: 2057-2063.
2. COFFMAN JD, COHEN RA: *Alfa2 adrenergic and 5 HT2 receptor hypersensitivity in Raynaud's phenomenon*. J Vasc Med Biol 1990; 2: 100-106.
3. COFFMAN JD: *Raynaud's phenomenon: an update*. Hypertension 1991; 17: 593-602.
4. FRIEDMAN E, TAYLOR LL: *Late-onset Raynaud's syndrome: Diagnostic and therapeutic considerations*. Geriatrics 1988; 43(12): 59-63.
5. GENERINI S, KAHALEH BM: *Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis*. Ann Ital Med Int 1996; 11: 125-131.
6. PEARSON JD: *The endothelium; its role in systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis 1991; 50: 866-71.
7. KLIMIUK PS, TAYLOR L, BAKER RD: *Autonomic neuropathy in systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis 1998; 42: 542-545.
8. GILLIAT R: *Vasoconstriction in the finger after a deep inspiration*. J Physiol (London) 1948; 107: 70-88.
9. GREENSTEIN D, GUPTA N: *Impaired thermoregulation in Raynaud's phenomenon*. Vasc Dis 1995; 46(7): 603-611.
10. DELIUS DW: *Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human skin nerves*. Acta Physiol Scand 1972; 84: 82-94.
11. HAGBARTH K, HALLIN R: *General characteristics of sympathetic activity in human skin nerves*. Acta Physiol Scand 1972; 84: 162-165.
12. BENARROCH E, TONETTE L: *Use of Photoplethysmographic technique to Analyze the Valsalva manoeuvre in normal man*. Muscle Nerve 1991; 14: 1165-1172.
13. ASO Y, INUKAY T, TAKEMURA Y: *Evaluation of skin vasomotor reflexes in response to deep inspiration in diabetic patients by laser Doppler flowmetry*. Diabetes Care 1997; 20(8): 1324-1331.
14. LOW P, NEUMAN C, DYCK PJ, FEALEY RD, TUCK RRL: *Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry*. Mayo Clin Proc 1983; 14: 573-580.
15. BENNET T, HOSKING D: *Vasomotor responses to the Valsalva manoeuvre in subjects and patients with diabetes mellitus*. Br Heart J 1979; 42: 422-428.
16. MCLEOD JG: *Evaluation of the Autonomic Nervous System*. In: *Electrodiagnosis in clinical Neurology*. Aminoff MJ, editor. 3a. Edition New York, Churchill Livingstone Inc. 1992, pp 421-32.
17. GUYTON: *Tratado de Fisiología Médica*. New York Mc Graw-Hill. Novena edición. 1996: 525-535.
18. SHAHANI B, HALPERIN J: *Sympathetic skin response a method of unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47: 536-542.

19. TANJA B, HERMAN K: *Quantitative assessment and correlation of sympathetic, parasympathetic, and afferent small fiber function in peripheral neuropathy.* J Neurology 2000; 247: 267-272.
20. CACCIATORI V, DELLERA A: *Comparative assessment of peripheral sympathetic function by postural vasoconstriction arteriolar reflex and sympathetic skin response in NIDDM patients.* Am J Med 1997; 102: 365-370.
21. FREEDMAN R, GIRGIS R: *Endothelial and Adrenergic Dysfunction in Raynaud's Phenomenon and Scleroderma.* J Rheumatol 1999; 26(11): 2386-2388.
22. ALLEN J, DEVLIN M: *An objective test for the diagnosis and grading of vasospasm in patients with Raynaud's syndrome.* Clin Sci 1992; 82: 529-534.
23. GREENSTEIN D, GUPTA N: *Impaired thermoregulation in Raynaud's phenomenon.* J Vasc Dis 1995; 46(7): 603-611.
24. SUÁREZ GA, OPPER-GHERKING TL, OFFORD KP, ATKINSON EJ, O'BRIEN PC, LOW PA: *The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to asses autonomic symptoms.* Neurology 1999; 52(3): 523-528.
25. KAHALEH BM, MATUCCI-CERINIC M: *Endothelial injury and its implication.* En: Neri Semen GG, Gensini GF, Abbate R, Prisco D eds. Thrombosis: an update. Florencia. Florence Scientific Press. 1992, pp 649-58.
26. GENERINI S, KAHALEH BM, MATUCCI-CERINIC M: *Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis.* Ann Ital Med Int 1999; 11: 125-131.
27. INFANTE O, SÁNCHEZ-TORREZ G, MARTÍNEZ MR, FLORES-CHÁVEZ P, SÁNCHEZ MG: *Sistema para la medición no invasiva de la velocidad de pulso arterial en diferentes territorios vasculares.* Arch Inst Cardiol Méx 1999; 69: 330-7.
28. MATUCCI-CERINIC M, GENERINI S, KAHALEH BM, S PIGNONE A, CASALE R: *The nervous system in systemic sclerosis (scleroderma). Clinical features and pathogenetical mechanisms.* Rheum Dis Clin North Am In press 2003.
29. KOHOLIB B, MATUCCI-CERINIC M: *Raynaud's phenomenon and scleroderma: dysregulated neuroendothelial control vascular tone.* Arthritis Rheum 1995; 38(Suppl): 1083-1086.
30. ECKBERG DL: *Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results.* Am J Physiol 1980; 329: H581.
31. KORNÉI PI: *Central Nervous control of autonomic cardiovascular function.* In: Berne RM, Sperelakis N (eds): Handbook of physiology. Sect 2. The Cardiovascular system. Vol 1. The Heart. Bethesda, American Physiology Society, 1979. p 691.
32. BANNISTER R, SEVER P, GROSS M: *Cardiovascular reflexes and biochemical responses in progressive autonomic failure.* Brain 1977; 100: 327-335.
33. KHAN F, COFFMAN J: *Enhanced Cholinergic Cutaneous Vasodilation in Raynaud's Phenomenon.* Circulation 1994; 89 (3): 1183-1188.
34. STEWAR J: *Autonomic Nervous System dysfunction in Adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion.* Pediatr Res 2000; 28: 218-26.
35. MUNDO-LÓPEZ SJ, ESTAÑOL B, TÉLLEZ ZJF, PLASCENCIA AN, CORONA MV, INFANTE O: *Respuesta del flujo sanguíneo de la piel con diferentes maniobras respiratorias en sujetos sanos.* Arch Cardiol Méx 2002; 72(2): 115-124.