

Premio

Fenómeno de Raynaud, método diagnóstico y tratamiento con antagonistas del calcio de liberación prolongada. Ensayo clínico prospectivo a doble ciego*

Antonio Salomón Sánchez ,Lucio Pellarés Ferreres Salvador Martínez Meléndez .

Introducción

El fenómeno de Raynaud se define como la aparición de una isquemia aguda y reversible a nivel periférico tras la exposición al frío, y que deforma preferente afecta a la arteria digital de los dedos de las manos. De forma característica estos pacientes presentan, tras la exposición al frío, una primera fase de intensa palidez, para posteriormente cambiar con la recuperación del flujo arterial a una segunda fase de cianosis y finalmente a una fase de eritema. Si bien estas son las 3 fases clásicamente descritas, es más habitual observar únicamente 2 fases, una primera de palidez y una segunda de cianosis o eritema (1-2).

En ocasiones, la intensidad del vasoespasmismo condiciona que junto al cambio de

color, el paciente además refiera disestesias, entumecimiento y verdadero dolor de isquemia en los dedos de las manos. En aquellos casos de mayor intensidad y cronicidad, se puede llegar a desarrollar ulceraciones digitales y amputaciones isquémicas. Los dedos de las manos suelen estar siempre afectados, los dedos de los pies en menor grado, y más raramente otras áreas como la nariz o los pabellones auriculares (3-6).

Si bien alrededor del 20 % de la población puede referir algún tipo de intolerancia al frío, el Fenómeno de Raynaud propiamente dicho afecta aproximadamente al 5% de la población general. En la etiopatogenia de este fenómeno pueden intervenir diferentes factores, según exista o no una enfermedad de base asociada, pero en todos los casos hallamos un denominador común que es la presencia, en mayor o menor grado, de un vasoespasmismo.

Aproximadamente en la mitad de los pacientes con Fenómeno de Raynaud no se halla una causa específica, y se denomina primario o idiopático, o también "enfermedad de Raynaud". En la otra mitad, existe una larga lista de procesos asociados que incluye la patología del desfiladero torácico, las enfermedades del colágeno, vasculitis, discrasias sanguíneas, quimioterapia ingesta de fármacos betabloqueantes y derivados ergóticos, determinadas profesiones, y la patología vascular ateromatosa, como entidades más destacadas. En estos casos hablamos de Fenómeno de Raynaud asociado o secundario, o también "Síndrome de Raynaud".

El diagnóstico del Fenómeno Raynaud es fundamentalmente clínico. El uso del laboratorio se limita a definir subgrupos clínicos, una vez realizado el diagnóstico de Fenómeno de Raynaud. Las exploraciones a nivel del árbol vascular, incluyen la exploración de los pulsos, las maniobras para detectar patología del desfiladero torácico, el estudio del flujo vascular

* Premio Damián Carbó 1997 del Colegio Oficial de Médicos de Baleares .

periférico mediante la realización de una fotopleletismografía digital, y la medición del índice de presión digital (7-9).

Desde que se identificó esta patología vascular han sido numerosos los esfuerzos realizados, principalmente en el área terapéutica. El tratamiento del Fenómeno de Raynaud es complicado y generalmente poco agradecido. Los fármacos vasodilatadores, los inhibidores de la activación de las plaquetas, los bloqueadores de los canales del calcio, antagonistas de la serotonina, así como la perfusión de prostaglandinas, pueden mejorar en algunos casos las manifestaciones clínicas del trastorno vascular.

De todos los fármacos contrastados en diferentes ensayos, los antagonistas del calcio nifedipino (10-12), nicardipino(13) y diltiazem(14), son los principios activos que han tenido mayor uso en esta patología, especialmente en pacientes con Fenómeno de Raynaud leve-moderado, sobre todo si tenemos en consideración los efectos colaterales del resto de las terapias. Los ensayos terapéuticos con otros medicamentos, como las perfusiones de prostaciclina o de prostaglandinas, están dirigidos hacia aquellos casos graves, con complicaciones vasculares isquémicas. Excepcionalmente se han indicado simpatectomías y ablación del ganglio estrella-do, con resultados poco satisfactorios.

Recientemente, la nueva generación de antagonistas del calcio de liberación prolongada, con una acción más selectiva sobre el árbol vascular periférico, ha demostrado resultados esperanzadores en esta patología, con una menor aparición de efectos adversos. En este sentido, Civita y cols. (15) han observado en un ensayo a doble ciego en comparación con un placebo, una respuesta significativa del antagonista del calcio de liberación prolongada amlodipino, en un grupo de 20 pacientes con Fenómeno de Raynaud. No obstante, es necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos en series con un

número de pacientes que permitan extra-polar los resultados obtenidos.

Objetivos

En base a lo anteriormente comentado, se ha diseñado el presente trabajo, con los siguientes objetivos:

Estudiar la eficacia del antagonista del calcio de liberación prolongada felodipino, en el tratamiento del Fenómeno de Raynaud.

Determinar la dosis del principio activo más efectiva.

Analizar el patrón de respuesta vascular de estos pacientes, en los diferentes subgrupos clínicos e inmunológicos.

Pacientes y método

3.1 Descripción del estudio

Se ha realizado un ensayo clínico prospectivo, durante un período de 4 meses comprendido desde febrero hasta mayo de 1996, en un grupo de pacientes con Fenómeno de Raynaud, para determinar la utilidad terapéutica del antagonista del calcio de liberación prolongada, felodipino.

3.1.1 Criterios de inclusión

- Fenómeno de Raynaud primario o asociado a enfermedades del Colágeno.
- Posibilidad de control y seguimiento por parte del equipo investigador.
- Posibilidad de realizar la Fase de Pre-inclusión (ver apartado 3.6.4).

3.1.2. Criterios de Exclusión

- Fenómeno de Raynaud profesional, o asociado a otras etiologías distintas de las enfermedades del colágeno.
- No poder seguir el control y seguimiento adecuados (fases del ensayo).
- No poder realizar la fase de Preinclusión.

·No aceptación del Protocolo por parte del paciente.

·Embarazo o Lactancia.

·Enfermedad cardiovascular ateromatosa.

3.2. Pacientes con Fenómeno de Raynaud

Se han incluido en el estudio 40 pacientes afectos de Fenómeno de Raynaud, diagnosticados mediante los criterios clínicos que se exponen más adelante. Los pacientes provenían de centros Hospitalarios, y de Centros de Atención Primaria de la Isla de Mallorca.

3.3. Grupo Control

El grupo Control la constituían 15 voluntarios sanos, a los que previamente se había realizado una anamnesis y exploración física dirigidas a descartar la presencia de los principales factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial y dislipemia.

Asimismo, ninguno de ellos presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular conocida, ni seguía ningún tratamiento médico.

3.4. Criterios Diagnósticos de Fenómeno de Raynaud

El diagnóstico de Fenómeno de Raynaud se realizó en base a los siguientes criterios:

-*Diagnóstico de CERTEZA:*

·Cambio de color 3 fases (palidez-eritema-cianosis), tras la exposición al frío.

·Cambio de color 2 fases (palidez-eritema o cianosis), tras la exposición al frío.

-*Diagnóstico de SOSPECHA:*

·Cambio de color 1 fase (palidez) tras la exposición al frío, junto a la presencia de parestesias y/o entumecimiento de los dedos de las manos. La existencia de un índice de Presión Digital patológico confirma el diagnóstico en estos casos.

3.5. Medición del Índice de Presión Digital (IPD)

Se ha realizado el estudio del flujo vascular periférico mediante medición del Índice de Presión Digital (IPD). Para ello se ha determinado la presión arterial (PA) en la arteria humeral del brazo correspondiente, y seguidamente se determina la PA a nivel digital mediante manguitos de presión adaptados, a nivel de los dedos 2º, 3º y 4º de cada mano en estado basal, y postest de exposición al frío. El test consiste en sumergir ambas manos en agua fría, a 4º-6ºC, durante 5 minutos. Este test se denomina también test de provocación del vasoespasmo, ya que éste es el efecto buscado, simulando lo que ocurre en realidad.

Para cálculo del IPD, se realiza el cociente entre la PA digital obtenida y la PA humeral correspondiente. Así se obtiene un IPD para cada dedo, que oscilará entre un valor mínimo de 0, y máximo de 1. Este cálculo se realiza en estado basal, y se repite tras el test de exposición al frío.

3.6. Administración del tratamiento.

3.6.1. Proceso de Aleatorización

Se ha utilizado para el tratamiento una asignación aleatoria estratificada.

3.6.2. Tipo de Control y Diseño

El control utilizado corresponde a un placebo. El tipo de diseño corresponde al de un ensayo clínico.

Controlado con grupos paralelos.

3.6.3. Enmascaramiento

El tipo de enmascaramiento es el de doble ciego.

3.6.4. Perinclusión o Lavado

Para evitar interferencias con otros medicamentos y conocer el estado basal del paciente, éstos no han recibido ningún tratamiento que pudiera alterar el estudio durante las 4 semanas previas.

Valoración de la Respuesta al Tratamiento.

Se ha valorado como respuesta al tratamiento cualquiera de las dos situaciones:

A) La mejoría de las manifestaciones clínicas, como menor número de episodios/día y menor duración de los mismos (en minutos).

B) El aumento del IPD post exposición al frío durante el ensayo clínico, respecto a la determinación previa al inicio del ensayo. Este aumento deberá ser superior a 3 veces la desviación standar (DS) observada en el grupo de control sano.

3.8.Desarrollo y Fases del Ensayo

Tras la inclusión de los pacientes, y la fase de preinclusión o lavado, se inició el ensayo clínico que constaba de tres fases:

Fase 0: Recogida general de datos, exploración física y extracción de muestras para laboratorio de bioquímica y de inmunología. Se realiza a cada paciente un estudio mediante pletismografía con medición del IPD basal y post-test de provocación al frío. Posteriormente se inicia la medicación a dosis de 5 mg al día, (felodipino o placebo) de forma ramdomizada a doble ciego.

Fase 1: Tras 5 semanas de medicación , se realiza un control clínico con nueva recogida de datos, y nuevo estudio mediante pletismografía con medición del IPD basal y post test de provocación al frío. Posteriormente se aumenta la medicación, a dosis de 10 mg al día.

Fase 2: Tras otras 5 semanas de medicación, se realiza un nuevo control clínico con nueva recogida de datos, y nuevo estudio mediante pletismografía con medición del IPD basal y post test de provocación al frío. Posteriormente se da por finalizado el ensayo.

3.9.Criterios de Retirada

Se consideró la retirada del paciente del Ensayo ante la presencia de cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Solicitud por parte del paciente
- Desarrollo de efectos adversos que así lo requieran.
- Incumplimiento de las Fases del Ensayo.

Recogida de Datos:

La recogida de las variables clínicas y de laboratorio establecidas para este ensayo clínico se han registrado en un Cuaderno de Datos diseñado para este fin

Variabes Clínicas	Variabes Bioquímicas	Variabes inmunológicas
Antecedentes (Codificados)	VSG	AAN
Exploración (Codificada)	Fibrinógeno	Anti-DNA
Factor Riesgo Vascular	Hemograma	Complemento
Raynaud 1º o 2º	Coagulación	Factor Reumatoide
Enfermedad Asociada	Glicemia	Crioglobulinas
Fármacos Asociados	Creatinina	Anti-Ro
Tiempo Evol. Raynaud	Colesterol	Anti-La
Nº Episodios al día	Triglicéridos	Anti-RNP
Duración episodios	Fosfatasa Alcalina	Anti-Sm
Efecto Adverso(codificados)	Gamma-GT	Anti-Scl 70
	Proteinas totales	Anticentrómetro
	Proteinograma	Antifosfolípidos

VSG: *Velocidad de sedimentación globular*; AAN *Anticuerpos Antinucleares*.

3.11 Análisis Estadístico

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo mediante el cálculo de la Media y de la Desviación típica. Para el análisis de las variables cualitativas se ha utilizado el Test exacto de Fisher . Para el análisis de la variables cuantitativas se ha utilizado el Test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para el cálculo de las correlaciones se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman. Para el análisis de diferentes proporciones se ha utilizado el Test de comparación de frecuencias.

4. Resultados

4.1 Características Generales de la Serie

La serie general estaba constituida por 40 pacientes, 33 (82'2%) mujeres y 7 (17'5%) varones (ratio 4'7/1), todos ellos diagnosticados de Fenómeno de Raynaud, con una media de edad de 43'95+- 13'14 años, (límites 21-72 años).

El tiempo medio de evolución de la clínica de Raynaud al inicio del estudio era de 7'8 +- 7'57 años (limites 0'3-30 años).

En 21 (52'5%) casos se trataba de un Fenómeno de Raynaud primario, y en los 19 (47'5) restantes de un Raynaud asociado a una enfermedad del tejido conectivo. Las enfermedades del tejido conectivo

asociadas en este grupo fueron: 8 (42'2%) esclerosis sistémicas, 7 (36'8) lupus eritematosos sistémicos, 2 (10'5%) artritis reumatoideas y 2 (10'5%) síndromes de solapamiento.

Del total de pacientes, 23 (57'5%) referían los síntomas clínicos del Fenómeno de Raynaud únicamente en los meses de invierno, mientras que los 17 (42'5%) restantes desarrollaban la clínica durante todo el año, aunque con mayor intensidad durante el invierno.

Todos los datos anteriormente comentados de exponen en la Tabla I.

4.2.Grupo Control

El grupo control estaba constituido por 15 voluntarios sanos, 10 (66'6%) mujeres y 5 (33'3%) varones (ratio 2/1). La media de edad fue de 32'11+-10'2 años, con límites entre 28 y 38 años. Ninguno de los controles presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular, ningún hábito o factor de riesgo conocido (tabaco, hipertensión, diabetes, dislipemia), ni seguía ningún tratamiento médico.

4.3.Características Generales. Grupos Placebo y Felodipino

Se procedió a randomizar a los pacientes de forma aleatoria y estratificada, para la administración a doble ciego de felodipino versus placebo. Una vez finalizado el ensayo, se procedió a la comparación de

Nº Pacientes	40
Mujeres/Varones	33 (82'5%) / 7 (17'5%)
Media Edad	43'95+-13'14 años
Evolución Raynaud	7'80+-7'57 años
Raynaud primario	21 (52'5%)
Raynaud asociado	19 (47'5%)
Esclerodermia	8 (42'2%)
Lupus Eritematoso	7 (36'8%)
Artritis Reumatoidea	2 (10'5%)
Síndrome Solapamiento	2 (10'5%)

Tabla I. Características generales de la serie

los resultados obtenidos para cada grupo. Las características generales de ambos grupos, placebo y felodipino, se muestran en la Tabla II.

Ambos grupos estaban constituidos por 20 individuos, con ratios mujer /varón y media de edad similares. Asimismo, los factores de riesgo vasculares (tabaco, hipertensión arterial y dislipemia), se presentaron con prevalencias similares en ambos grupos. Las características del Fenómeno de Raynaud referentes al tiempo medio de evolución y asociación a enfermedades del colágeno, no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos.

En la tabla III se especifican de forma más detallada las principales características del Fenómeno de Raynaud en los dos grupos.

Las enfermedades del colágeno asociadas al Fenómeno de Raynaud observa-

das con mayor frecuencia, fueron la esclerodermia y el lupus eritematoso sistémico. Durante el ensayo clínico, la presencia de criterios de actividad, clínica y/o inmunológica, en estas entidades se observó con una frecuencia similar en ambos grupos (tabla III).

Al analizar el tratamiento que los individuos de la serie recibieron de forma concomitante durante el ensayo, se obtienen los siguientes resultados. En 13 (32'5%) casos no se administró ningún tratamiento, a parte del ensayo clínico. El resto de los pacientes, 27 (67'5%) recibían medicación prescrita para diferentes patologías, en su mayor parte, en relación a las enfermedades del colágeno ya comentadas, asociadas al Fenómeno de Raynaud. Así, de los 27 individuos con medicación asociada, 16 (59'2%) seguían tratamiento con prednisona e inmunodepresores (ciclofosfamida o azatioprina), solos o en combinación.

	Placebo	Felodipino
Pacientes	20	20
Mujeres/Varones	17 (85%)/3 (15%)	16 (80%)/4 (20%)
Media de Edad (años)	42'70+-14'61	45'20+-11'75
Factores de Riesgo Vascular	8 (40%)	10 (50%)
Tabaco	6 (30%)	7 (35%)
Hipertensión	1 (5%)	3 (15%)
Dislipemia	1 (5%)	2 (10%)

Tabla II. Características generales del grupo de pacientes con placebo y con felodipino.

	Placebo (n=20)	Felodipino (n=20)
Evolución Raynaud (años)	8'0+-7'27	7'68+-8'04
Clínica en Invierno	13(65%)	10(50%)
Cínica todo el año	7 (35%)	10(50%)
Raynaud primario	10(50%)	11 (55%)
Raynaud Asociado	10 (50%)	9 (45%)
Esclerodermia	3 (30%)	5 (55'5%)
Lupus Eritematoso	5 (50%)	2 (22'2%)
Artritis reumatoidea	2 (20%)	-
Síndrome de Overlap	-	2 (22'2%)
Enferm. Del Colágeno Activa	30%	33'3%

Tabla III. Características clínicas del Fenómeno de Raynaud en ambos grupos, placebo y felodipino.

En la Tabla IV se relaciona la medicación asociada durante el ensayo clínico, para cada uno de los dos grupos, placebo y felodipino.

No se observaron diferencias significativas respecto a la medicación asociada en ambos grupos.

4.4. Seguimiento del Ensayo Clínico

Del total de los 40 pacientes incluidos en este estudio, 38 finalizaron todas las fases previstas, lo que significa un seguimiento del 95%. Dos pacientes fueron retirados en la última fase, ante la sospecha de efecto adverso en un caso (posteriormente no confirmado), y por causas no relacionadas con el propio estudio en el otro.

4.5. Respuestas obtenidas en los Grupos Placebo y Felodipino

Al analizar la respuesta obtenida en ambos grupos, placebo y felodipino, se ha diferenciado entre la mejoría observada en las manifestaciones clínicas (número de episodios y tiempo de duración) variables todas ellas muy sugestivas a pesar de poderse cuantificar, y entre la mejoría observada en la exploración vascular, concretamente en el Índice de Presión Digital, que refleja el grado de perfusión distal. Esta variable es totalmente objetiva e independiente de la interpretación del paciente.

En la Tabla V se exponen los resultados generales.

Tratamiento	Placebo (n=20)	felodipino (n=20)
Sin tratamiento	5 (25%)	8 (40%)
Prednisona Monoterapia	2 (10%)	3 (15%)
Prednisona + Inmunodepresores	5 (25%)	4 (20%)
Inmunodepresores Monoterapia	1 (5%)	1 (5%)
Antiagregantes	8 (10%)	-
AINEs	1 (5%)	1 (5%)
Cloroquina	1 (5%)	-
Antiácidos	1(5%)	1 (5%)
Hipolipemiantes	1 (5%)	1 (5%)
Anticoncepción oral	1 (5%)	1 (5%)
Hormonas Tiroideas	1 (5%)	1 (5%)

Tabla IV. Medicación asociada durante el desarrollo del ensayo clínico, en cada uno de los grupos, placebo y felodipino.

Respuesta al tratamiento	Placebo (n=20)	Felodipino (n=20)	p
Ninguna respuesta	6(30%)	3 (15%)	n.s.
Respuesta favorable	14 (70%)	17 (85%)	n.s
Manifestaciones Clínicas	11 (55%)	15 (75%)	n.s
Pletismografía (IPD)	4 (20%)	12 (60%)	<0.01

IPD: Índice de Presión Digital; n.s.: no significativo

Tabla V. Frecuencia de respuesta clínica y pletismográfica observada para cada grupo, placebo y felodipino.

Al valorar la respuesta favorable general, es decir evidencia de mejoría clínica y/o pletismográfica, se obtienen frecuencias similares en ambos grupos (70% y 85%). Sin embargo, al diferenciar entre ambos tipos de respuesta, es decir, mejoría en las manifestaciones clínicas, y mejoría en el IPD, se obtienen diferencias significativas.

4.6 Mejoría de las Manifestaciones Clínicas

La prevalencia de mejoría en las manifestaciones clínicas, aunque mayor en el grupo de felodipino (55 y 75%), no alcanza la diferencia significativa. Esta mejoría viene definida por la referencia por parte del paciente, de mejora en cualquiera de los parámetros valorados, como el número de episodios al día y la duración de los mismos. Son variables referidas por el propio paciente, y aunque algunas sean cuantitativas, no se pueden medir directamente por el facultativo.

En las figuras 1y2 se muestra la evolución paralela de las variables clínicas durante el ensayo, para cada uno de los dos grupos.

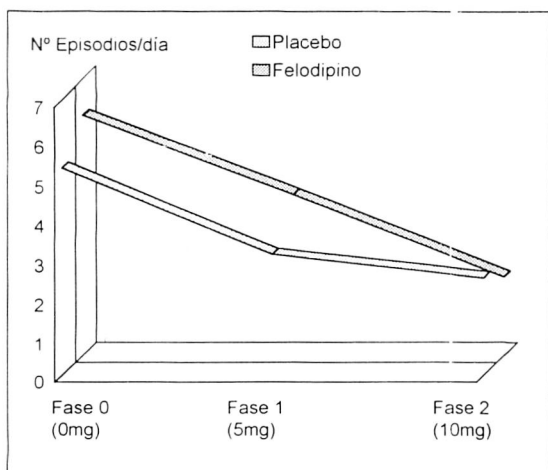


Figura 1. Evolución del número de episodios diarios de Fenómeno de Raynaud en relación con las fases del ensayo clínico.

4.7 Mejoría en el Índice de Presión Digital (IPD)

Al valorar la respuesta mediante la determinación de los índices de presiones digitales, se observa una respuesta significativamente mayor en el grupo con felodipino. Las figuras 3y4 muestran los IPD en condiciones basales y post-test de exposición al frío obtenidos en el grupo control de personas sanas, y en la serie general de pacientes con Fenómeno de Raynaud. En ambas situaciones, basal y post-test, se obtienen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes con Raynaud.

Cuando comparamos las frecuencias de mejoría observada en los IPD post-test durante el desarrollo del ensayo clínico en ambos grupos, placebo y felodipino, se obtiene una mejoría en el grupo de felodipino significativamente mayor (60%), respecto al grupo placebo (20%) ($p < 0.01$) (tabla V). La figura 5 muestra la gráfica correspondiente a la evolución de los índices de presión digital post-test en ambos grupos.

En la tabla VI se muestran los valores medios de IPD post-test en cada fase del ensayo, para cada grupo de pacientes.

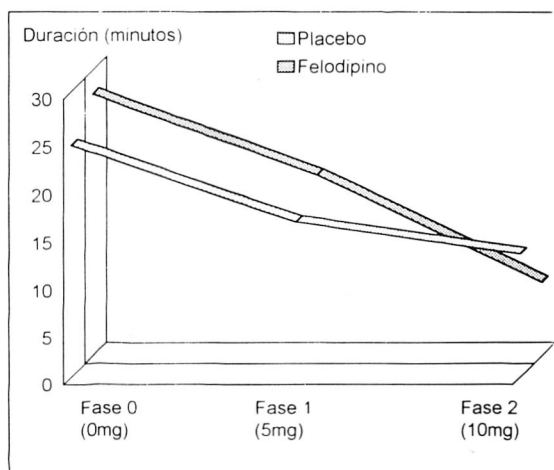


Figura 2. Evolución de la duración media de los episodios diarios de Fenómeno de Raynaud en relación con las fases del ensayo clínico.

Fase	Placebo (n=20)	Felodipino (n=20)	p
Inicio (0mg)	0'8+-0'27	0'22+-0'26	n.s.
1ªfase (5 mg)	0'29+-0'34	0'33+-0'30	n.s.
2ªfase (10 mg)	0'22+-0'27	0'45+-0'35	0.03

Tabla VI. Valores medios de IPD post-test obtenidos en las distintas fases del ensayo, en el grupo placebo y felodipino.

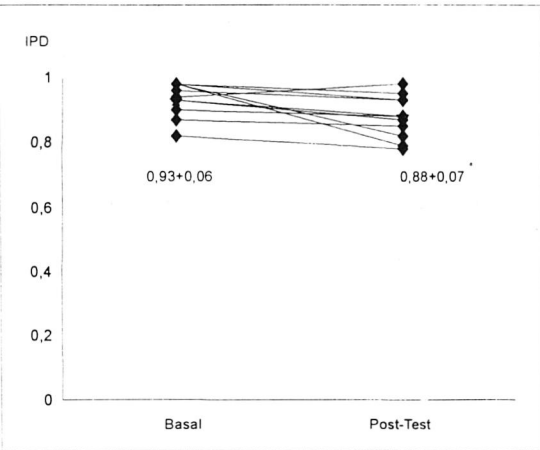


Figura 3. Valores del Índice de Presión Digital (IPD) en estado basal, y postest de exposición al frío en el Grupo control de individuos sanos

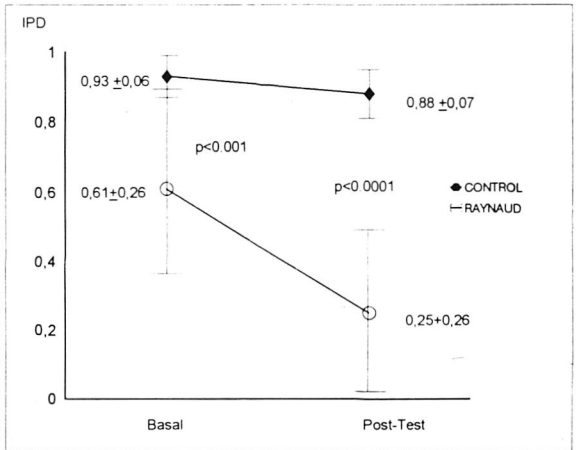


Figura 4. Valores medios del Índice de Presión Digital (IPD) en estado basal, y postest de exposición al frío, en el grupo control de individuos sanos, y en la serie general de pacientes con Fenómeno de Raynaud.

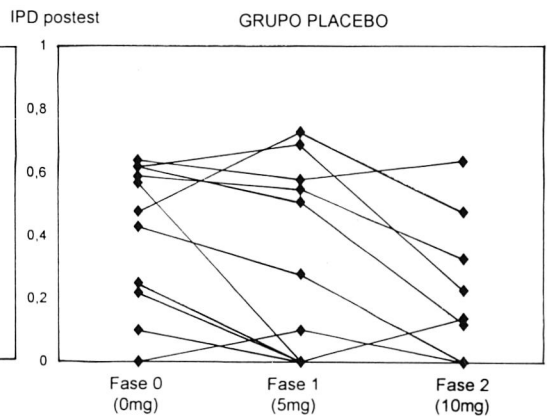
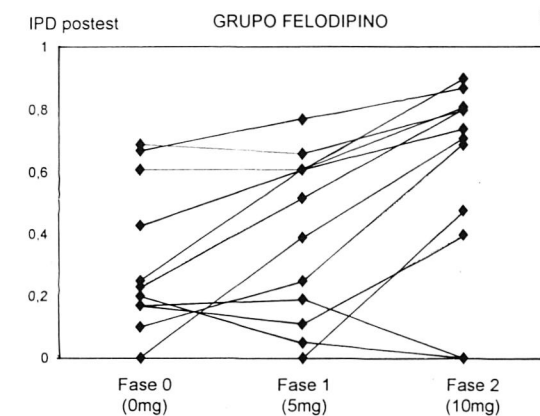


Figura 5. Evolución de los Índices de Presión Digital (IPD) postest de exposición en frío, en los pacientes con Fenómeno de Raynaud que recibieron Felodipino, y en los que recibieron placebo, en cada Fase de ensayo clínico.

Los valores medios de IPD aumentan en el grupo felodipino, y alcanzan la mayor diferencia en la 2ª fase, con dosis de 10 mg (=0.03) (tabla VI)-. Esta diferencia es estadísticamente significativa, a pesar de incluir a los 8 pacientes que no presentaron respuesta en sus IPD, y representa la respuesta global en este grupo. Si excluimos los 8 casos sin respuesta, y analizamos los IPD medios de los 12 pacientes de este grupo con respuesta favorable, obtenemos unos IPD de 0'41+-0'26 y de 0'71+-0'14 en las fases 1ª (5 mg) y 2ª(10 mg) respectivamente ($p<0.001$). Estos valores representan la magnitud real de la respuesta al felodipino.

En la figura 6 se representan de forma gráfica los valores medios de IPD para el grupo placebo, el grupo felodipino, y el subgrupo de 12 pacientes del grupo felodipino con respuesta positiva.

4.8 Respuesta dosis-dependiente

De los 12 pacientes del grupo felodipino que presentaron una respuesta favorable en el índice de presión digital, en 6

(50%) casos esta respuesta se presentó con la dosis de 5 mg (fase 1). En los 6 (50%) casos restantes, la mejoría apareció al aumentar la dosis a 10 mg diarios (fase 2). Además, los 6 pacientes que presentaron respuesta con la dosis de 5 mg, todos mejoraron los índices de presión al aumentar la dosis a 10 mg. La figura 7 muestra esta respuesta dosis-dependiente.

Al analizar la correlación entre el IPD post-test y la dosis administrada (0mg, 5 mg, 10mg), se obtiene una correlación positiva en el grupo felodipino ($r=0'56$) ($p<0.001$). No se ha hallado ninguna correlación en el grupo que recibió el placebo ($r=-0.08$) ($p:ns$).

4.9. Subgrupos Clínico-Immunológicos y Respuesta Terapéutica

Se ha estudiado la posible relación de los subgrupos clínicos e inmunológicos de la serie, con los diferentes patrones de respuesta al tratamiento, definida ésta a través de la mejoría en el IPD post-test de exposición al frío. Las variables clínicas

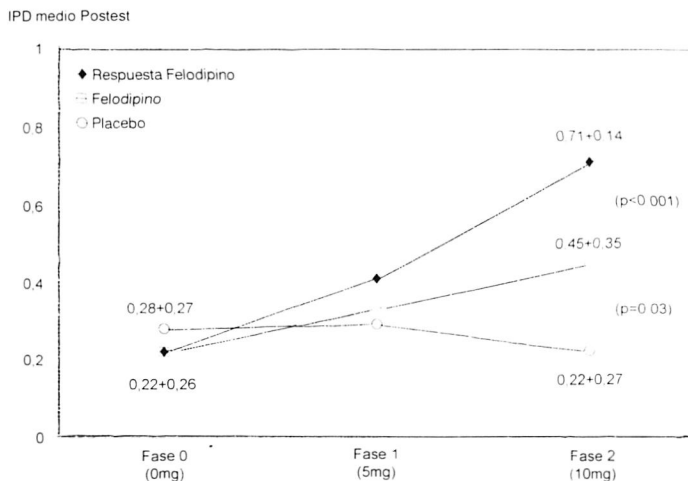


Figura 6. Evolución de los índices de Presión Digital (IPD) medios posttest de exposición al frío, en los pacientes con fenómeno de Raynaud que recibieron Felodipino, en los que recibieron placebo, y en el subgrupo de pacientes con respuesta favorable al Felodipino, en cada fase del ensayo clínico

analizadas son la edad, el sexo, el tiempo de evolución del fenómeno Raynaud, el tipo de Raynaud (1º o 2º), el tratamiento asociado, y la actividad de la enfermedad base. Las variables inmunológicas analizadas, en aquellos casos de fenómeno de Raynaud asociado, son los anticuerpos antinucleares (AAN), el complemento, el factor reumatoide, las crioglobulinas, los anticuerpos anti-Ro, anti-La, antiRNP, anti Sm, anti Scl70, anticentrómero, y los anticuerpos antifosfolípido.

En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con placebo, únicamente 4 casos presentaron mejoría en el IPD

post-test, mientras que el resto no presentó ninguna respuesta. En este caso, el pequeño número de individuos con respuesta positiva no hace posible sacar conclusiones de la comparación estadística con el resto del grupo.

En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con felodipino, se obtiene una respuesta positiva en 12 casos, y ausencia de respuesta en los 8 restantes. Se han analizado las características clínicas e inmunológicas en cada grupo, cuyos resultados se exponen en las tablas VII y VIII.

Variabes	Felodipino Respuesta +	Felodipino Respuesta -	p
Edad (años)	45'50+- 14'48	44'75+-6'67	n.s.
Sexo (M/V)	9/3	7/1	n.s.
Raynaud 1º	50%	62'5%	n.s.
Raynaud 2º	50%	37'5%	n.s.
Tiempo Evol. Raynaud (años)	6'75+-6'14	9'08+-10'6	n.s.
Tratamiento Asociado	58'3%	62'5%	n.s.
Actividad Enf. De Base	33'3%	-	

M/V: mujer/varón; n.s.: no significativo

Tabla VII. Prevalencia de las variables clínicas en el subgrupo de pacientes tratados con felodipino y con respuesta positiva, y en aquellos con respuesta negativa.

Variabes	Felodipino Respuesta +	Felodipino Respuesta -	p
AAN	83%	75%	n.s.
Hipocomplementemia	-	-	
Reumatoide	-	-	
Crioglobulinas	-	-	
Anti-Ro	33'3%	33'3%	n.s.
Anti-La	16'6%	-	n.s.
Anti-RNP	33'3%	33'3%	n.s.
Anti-Sm	-	-	
Anti-Scl70	16'6%	-	n.s.
Anticentrómero	16'6 %	33'3%	n.s.

AAN: anticuerpos antinucleares.

Tabla VIII. Prevalencia de las variables inmunológicas en el subgrupo de pacientes con Fenómeno de Raynaud secundario, tratados con felodipino y con respuesta positiva, y en aquellos con respuesta negativa.

No se han observado diferencias estadísticas significativas entre las prevalencias obtenidas para las variables clínicas e inmunológicas, entre los subgrupos de pacientes que recibieron tratamiento con felodipino, con respuesta positiva y con respuesta negativa.

4.10 Influencia de la Temperatura Ambiente

Para evitar un error en la interpretación de los resultados, se han determinado las

temperaturas máxima, mínima y media, de todos los días durante el desarrollo del ensayo clínico, y se ha estudiado la posible correlación entre las diferentes temperaturas observadas durante el estudio, y los parámetros clínicos y pletismográficos estudiados.

En la tabla IX se muestran los índices de correlación obtenidos entre las variables estudiadas y la temperatura ambiente, en cada uno de los grupos, placebo y felodipino.

Variables	Placebo		Felodipino	
	r	p	r	p
Nº Episodios/Temperatura	-0'18	n.s.	-43	<0.001
Duración/Temperatura	-0'18	n.s.	-0'43	<0.001
IPD pre-test/Temperatura	0'03	n.s.	0'25	n.s.
IPD post-test/Temperatura	-0'18	n.s.	0'36	<0.01

r: Coeficiente de correlación; n.s.: no significativo.

Tabla IX. Correlación entre las variables clínicas, los IPD post-test y la temperatura ambiente en cada grupo, placebo y felodipino.

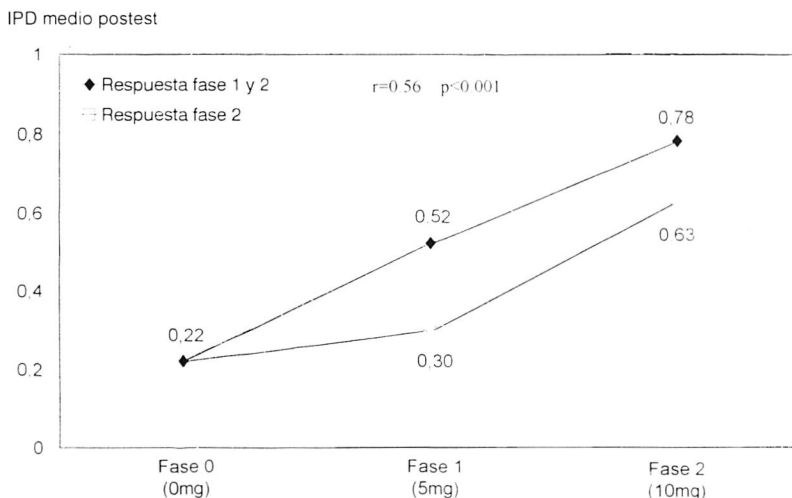


Figura 7. Patrón de respuesta dosis-dependiente del Índice de Presión Digital (IPD) posttest de exposición al frío, en el subgrupo que recibió tratamiento con felodipino y presentó respuesta favorable. Se aprecia un primer grupo con respuesta en fase 1 (5mg) y que aumenta en la fase 2 (10mg), y otro con ausencia de respuesta en fase 1 (5mg), pero con respuesta en fase 2 (10mg)

En el grupo placebo no se ha obtenido ninguna correlación entre las variables clínicas (número de episodios/día, duración de los episodios), y los valores medios de temperatura ambiente tomada durante el estudio. Tampoco se ha hallado ninguna correlación entre el IPD basal, y post-test de exposición al frío, y los valores medios de temperatura ambiente.

Al analizar el grupo de pacientes que recibieron felodipino, se obtienen correlaciones entre las variables clínicas y la temperatura, con signo negativo (a mayor temperatura menos episodios y menor duración). También se obtiene una corre-

lación entre la temperatura y el IPD post-test (éste aumenta al aumentar la temperatura).

En las figuras 8 y 9 se muestran las gráficas de puntos y rectas de regresión, obtenidas para los IPD post-test de exposición al frío, y la temperatura ambiente, para cada uno de ambos grupos, placebo y felodipino.

Se han comparado además en cada grupo, placebo y felodipino, la temperatura ambiental media global, y durante cada fase del estudio, sin que se hayan observado diferencias. Estos resultados se exponen en la tabla X.

Fase	Placebo	Felodipino	p
Temperatura Media Global	14'41 ^º ±2'75 ^º	14'10±2'95 ^º	n.s.
Inicio (0 mg)	11'50 ^º ±2'28 ^º	11'17 ^º ±2'69 ^º	n.s.
1 ^a fase (5 mg)	15'70 ^º ±1'15 ^º	14'90 ^º ±0'87 ^º	n.s.
2 ^a fase (10 mg)	16'13 ^º ±1'79 ^º	16'31 ^º ±2'04 ^º	n.s.

Tabla X. Temperaturas (°C) medias observadas en cada fase del ensayo clínico, para cada grupo, placebo y felodipino.

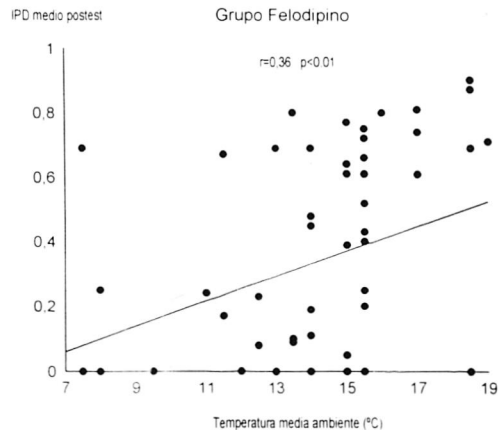
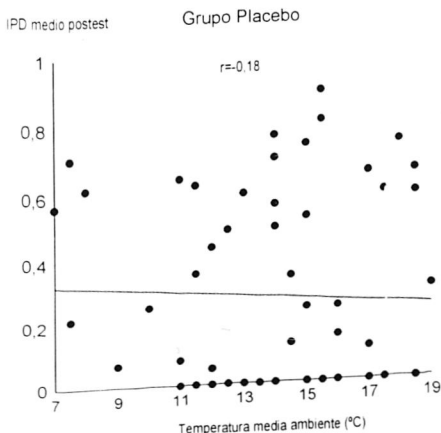


Figura 8. Correlación entre la Temperatura Media Ambiental y el Índice de Presión Digital (IPD) posttest de provocación al frío en el grupo que recibió placebo.

Figura 9. Correlación entre la Temperatura Media Ambiental y el Índice de Presión Digital (IPD) posttest de provocación al frío en el grupo que recibió tratamiento con Felodipino.

Estos resultados excluyen la hipótesis de que la mejoría clínica y del IPD pudiera ser debido al aumento de la temperatura, ya que en ausencia de la variable felodipino (grupo placebo), no se obtiene ninguna correlación.

4.11 Efectos Adversos de la medicación

Se han recogido los efectos adversos comunicados de forma espontánea por los pacientes, o en la anamnesis dirigida realizada en cada control.

Un total de 7 (35%) casos del grupo felodipino, y 1 (5%) caso del grupo placebo refirieron uno o más efectos adversos. El efecto adverso presentado con mayor frecuencia fue el "eritema facial o flushing".

En las tablas XI y XII se relacionan los efectos presentados, y la relación con la dosis de felodipino.

Con excepción de 2 casos (10% de la serie, y 28'5% del total de efectos adversos) cuyos síntomas se presentaron durante las 2 fases del estudio (5 mg y 10 mg), en el resto de los 5 casos (25% de la serie, y 71'5% del total de efectos adversos) la clínica referida se autolimitó en el tiempo, durante las primeras 2 semanas de iniciar el tratamiento. En todos los casos, la intensidad de los síntomas fue leve, y no condicionó ninguna actitud especial por parte de los investigadores.

En la figura 10 se representan de forma gráfica los resultados comentados en este apartado.

Efecto adverso	Placebo (n=20)	felodipino (n=20)
Total Casos	1 (5%)	7 (35%)
Flushing-Eritema facial	1 (5%)	4 (20%)
Palpitaciones	-	2 (10%)
Cefalea Pulsátil	-	2 (10%)

Tabla XI. Relación de efectos adversos observados durante el ensayo.

Paciente	Felodipino (5 mg)	Felodipino (10 mg)
Caso 1	Flushing/Eritema facial	-
Caso 2	Flushing/Eritema facial	Flushing/Eritema facial
Caso 3	Flushing/Eritema facial +	Flushing/Eritema facial +
	Palpitaciones	Palpitaciones
Caso 4	-	Flushing/Eritema facial
Caso 5	-	Palpitaciones
Caso 6	Cefalea Pulsátil	-
Caso 7	Cefalea Pulsátil	-

Tabla XII. Efectos adversos observados en el grupo felodipino y su relación con la dosis administrada.

5. Discusión

Los antagonistas del calcio, han sido los fármacos más empleados en el tratamiento del Fenómeno de Raynaud (16-20). No obstante, su principal obstáculo ha sido el desarrollo de efectos adversos al no poseer una acción selectiva en el árbol vascular. Los nuevos calcioantagonistas de liberación prolongada representan, respecto al resto de terapias propuestas en la literatura, una alternativa de fácil manejo, con una acción vascular periférica más selectiva y una menor prevalencia de efectos colaterales (15).

En relación al principio activo felodipino, seleccionado para este ensayo clínico, existen pocos trabajos en la literatura en relación a su utilidad en el Fenómeno de Raynaud, con muestras de pacientes pequeñas, y algunos de ellos con resultados discordantes (21-23). En los trabajos realizados con otros principios activos, se incluían en unos casos pacientes con Fenómeno de Raynaud idiopático, y en

otros pacientes con Raynaud asociado a enfermedades del tejido conectivo, por lo que, dadas las distintas características de estos pacientes en cada caso, es arriesgado comparar o extrapolar los datos o conclusiones de los diferentes autores.

Al analizar nuestros resultados, observamos que no se obtienen diferencias en la prevalencia de respuestas positivas entre ambos grupos, placebo y felodipino, al comparar variables clínicas como el número de episodios diarios y su duración.

Sin embargo, al comparar la evolución de los IPD post exposición al frío, se obtiene una mejoría significativamente mayor en el grupo que ha recibido felodipino, respecto al grupo placebo. Así, de los 14 pacientes del grupo placebo con mejoría del Raynaud durante el ensayo, sólo 4 (28'57%) presentaron una mejoría del IPD. Por el contrario, de los 17 casos del grupo felodipino que referían mejoría del Raynaud, 12 (70'58%) presentaron también mejoría en los IPD ($p < 0.01$).

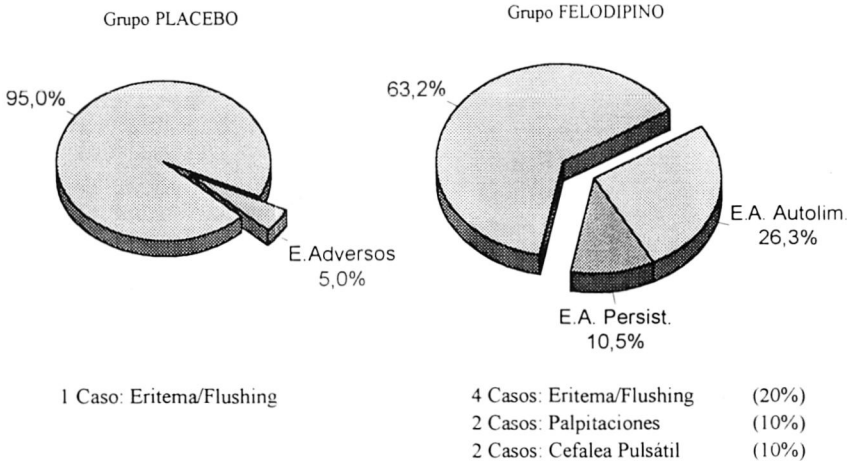


Figura 10. Relación y prevalencia de los efectos adversos observados en el grupo placebo y en el grupo tratado con felodipino

De todo ello podemos deducir que en el grupo placebo, la mejoría clínica (subjetivo) no se asocia con una mejoría real de la circulación arterial a nivel distal representada por el IPD (objetivo), al contrario del grupo con felodipino, que sí presenta una mejoría objetiva de la circulación digital periférica. En este sentido, la medición del índice de presión digital, realizada en iguales condiciones físicas en todos los casos, y con una variable cuantitativa que puede medirse (presión digital en mmHg), nos permite valorar con mayor seguridad la verdadera mejoría del vasoespasmo. Estos resultados tienen un gran interés, puesto que el IPD es la única variable de todas las registradas, que refleja de forma directa y mensurable, el trastorno vascular en estos pacientes. La mejoría en este índice, refleja la verdadera respuesta vascular periférica al tratamiento suministrado.

Hay que tener en cuenta una serie de factores "externos" difíciles de controlar, o de estandarizar. Por ejemplo, el tipo de vida y la actividad que realiza cada paciente (en domicilio, o laboral activa, exposición a cambios de temperaturas, lugar de residencia, etc.). Ello dificulta poder valorar el buen resultado terapéutico, únicamente mediante las variables clínicas, como el número y duración diarios de los episodios.

No es fácil, pues, poder definir o demostrar una correlación fija o constante, entre las variables clínicas y la exploración vascular mediante el IPD. Si bien es obvio que una reducción en el vasoespasmo observado mediante el IPD, debe acompañarse de una mejoría paralela de las variables clínicas comentadas, el grado de correlación estadística puede variar por lo anteriormente comentado.

Además de la variable tratamiento (placebo o felodipino), existe otra variable no controlable e independiente, que es la temperatura ambiente. Es conocida la relación del Fenómeno Raynaud con las bajas temperaturas, y su mejoría en las épocas más calurosas.

Dado que el ensayo se realizó de forma paralela y simultánea en ambos grupos, placebo y felodipino, es obvio que todos los pacientes estaban sometidos en cada momento a la misma temperatura ambiente, tal como se ha demostrado en la exposición de los resultados. La asociación observada en el grupo de felodipino con la temperatura ambiente, y ausente en el grupo placebo, está en relación con la administración del fármaco, siendo la temperatura una variable "secundaria". Esto se explica al observar que las dosis del fármaco se aumentan a lo largo del estudio, y que las temperaturas medias medidas en cada fase (basal, 5mg y 10 mg) aumentan de forma paralela, tal como se muestra en la tabla X. De ser la temperatura ambiente la causa directa de la mejoría, ésta se hubiera observado en ambos grupos.

Al analizar de forma detallada la respuesta obtenida en el grupo que recibió felodipino, una vez demostrado que este fármaco es la causa directa de mejoría del IPD post-test en estos pacientes, no se ha podido relacionar la buena o mala respuesta observada en algunos casos, con los diferentes subgrupos clínicos ni inmunológicos. Es conocido que algunas enfermedades del tejido conectivo, presentan subgrupos o "subsets" de pacientes definidos por variables clínicas, (edad, sexo) e inmunológicas, (factor reumatoide, anti-DNA, anti-Ro, etc). El interés de definir estos subgrupos de pacientes radica en las diferencias observadas en las manifestaciones clínicas, evolución, pronóstico, así como en la respuesta al tratamiento. El análisis realizado en los pacientes que recibieron tratamiento con felodipino, respecto a estas variables clínico-inmunológicas, no ha obtenido ninguna asociación que permitiera predecir la buena o mala respuesta a la administración del fármaco.

De los resultados obtenidos puede concluirse que ambos grupos de pacientes con Fenómeno de Raynaud, los que

recibieron placebo y los que recibieron felodipino, son homogéneos y están constituidos por individuos de características similares. Ello permite comparar los resultados obtenidos, y relacionar las posibles diferencias en la respuesta con la única variable no común y bien diferenciada, que fue el recibir el placebo, o el principio activo felodipino.

Son necesarios futuros estudios para identificar en estos pacientes aquellas variables predictivas de buena o mala respuesta a la medicación, así como de la evolución y pronóstico.

6. Conclusiones

De los resultados expuestos, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

6.1. Las manifestaciones clínicas referidas por los pacientes no son parámetros

fiabiles para controlar la respuesta terapéutica y la mejoría del vasoespasmio.

6.2. La administración de felodipino ha demostrado su eficacia en la mejoría de los síntomas, con su acción a nivel vascular periférico, mediante el aumento significativo del índice de presión digital.

6.3. La eficacia del felodipino en estos pacientes es dosis-dependiente, y los efectos terapéuticos se consiguen con dosis de 5-10 mg al día.

6.4. No se ha observado ninguna asociación entre las características clínicas e inmunológicas de los pacientes de la serie, con el patrón de respuesta al tratamiento con felodipino.

6.5. La tolerancia del fármaco es buena, con efectos adversos en el 35% de los casos, pero en la mayoría de las veces autolimitados en el tiempo, y todos ellos de intensidad leve.

Bibliografía

- 1.UK Scleroderma Study Group. Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1993;32:257-261
- 2.Mariq HR, Weinrich MC. Diagnosis of Raynaud's phenomenon assisted by colour charts. *J Rheumatol* 1988;15:454-459.
- 3.Belch JJf. The clinical assessment of the scleroderma spectrum disorders. *Br J Rheumatol* 1993;32:353-356.
- 4.Mariq HR Raynaud's phenomenon and microvascular abnormalities in scleroderma (systemic sclerosis). In: Jayson MIV, Black CM, eds. *Systemic sclerosis: scleroderma*. Chichester: John Wiley 1988:151-166.
- 5.Varon J, Gasman JD. Raynaud's disease: an update. *Hosp Pract* 1991;26:157-159
- 6.Herrick AL, Jayson MI. Primary Raynaud's phenomenon in early childhood. *Br J Rheumatol* 1991;30:223-225.
- 7.Nielsen SL, Lassen NA. Measurement of digital blood pressure after local cooling. *J Appl Physiol* 1977;43:907-910.
- 8.Carter SA, Dean E, Kroeger EA. Apparent finger systolic pressures during cooling in pa-

tients with Raynaud's syndrome. *Circulation* 1988;77:988-996.

9.Sumner DS. Diagnosis of upper extremity vasospastic disease. In: Ernst & Stanley, eds. *Current Therapy in Vascular Surgery*. St Louis, Mosby 1995:145-151.

10.Rodeheffer RJ, Romer JA, Wigley F, Smith CR. Controlled doubleblind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983;308:880-883.

11.Smith CD, McKendry RJR Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1982;ii:1299-1301.

12.Kahan A, Weber S, Amor B, et al. Nifedipine and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 1981;94:546.

13.The French Cooperative Multicenter Group for Raynaud Phenomenon. Controlled multicenter double-blind trial of nifedipine in the treatment of primary Raynaud phenomenon. *Am Heart J* 1991;122:352-355.

14.Rhedda A, McCans J, Willan AR, Ford PM. A double-blind placebo-controlled crossover randomized trial of diltiazem in Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1985;12:724-727.

15. La Civita L, Pitaro N, Rossi M, et al. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1993;32 (suppl 6):524-525.
16. Fisher M, Grotta J. New uses for calcium channel blockers. Therapeutic implications. *Drugs* 1993;46:961-975.
17. Adee AC. Managing Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Am Fam Physician* 1993;47:823-829.
18. Smit AJ. Medical treatment of peripheral vascular disease: Are there new perspectives?. *Vasa J Vasc Dis* 1992;21 (suppl 34):20-24.
19. Grisanti JM. Raynaud's phenomenon. *Am Fam Physician* 1990;41:134-142.
20. Vayssairat M, Capron L, Fiessinger JN, et al. Calcium channel blockers and Raynaud's disease. *Ann Intern Med* 1981;95:243.
21. Gradman AH. Treatment of hypertension with felodipine in patients with concomitant diseases. *Clin Cardiol* 1993;16:294-301.
22. Nilsson H, Blychert E, Jonasson T, Leppert J, Ringqvist I. The effect of felodipine on cold-induced digital vasospasm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15 (suppl 4):108-110.
23. Schmidt JF, Valentin N, Nielsen SL. Clinical Effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:191-192.