



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE"**

**"EFICACIA DE TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES
CON FENÓMENO DE RAYNAUD SECUNDARIO,
REFRACTARIO A TERAPIAS CONVENCIONALES"**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
ESPECIALIDAD DE**

REUMATOLOGIA

**PRESENTA:
DRA. ANA PATRICIA CASTILLO HERRERA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. VICTOR MANUEL ROSALES DON PABLO
DRA. LUCIA ACHELL NAVA**

NUMERO DE REGISTRO 425.2022

CIUDAD DE MEXICO, MAYO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFICACIA DE TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES CON FENÓMENO DE RAYNAUD
SECUNDARIO, REFRACTARIO A TERAPIAS CONVENCIONALES**

NUMERO DE REGISTRO 425.2022



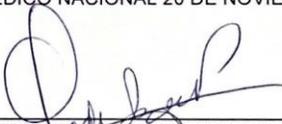
DRA. DENISSE ANORVE BAILÓN
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



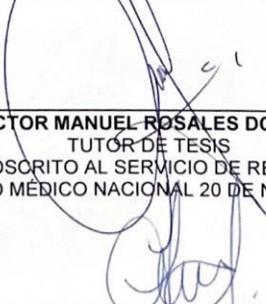
DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DR. PAUL MONDRAGÓN CONTRERAS
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DR. VICTOR MANUEL ROSALES DON PABLO
TUTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. ANA PATRICIA CASTILLO HERRERA
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA Y AUTORA DE LA TESIS



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SALUD SOCIAL DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE

NOVIEMBRE"

Dirección

Subdirección de Enseñanza e Investigación

Coordinación de Investigación

Oficio: No. 96.230.1.3.2/1981/2022

Asunto: Protocolo Aprobado

Ciudad de México a 29 de septiembre del 2022

Dr. Víctor Manuel Rosales Don Pablo
Responsable del Proyecto
Servicio Reumatología
Presente.

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación Titulado: **Eficacia de toxina botulínica en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, refractario a terapias convencionales**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio de **Reumatología**. Del residente: **Dra. Ana Patricia Castillo Herrera**.

El cual ha sido evaluado por los comités de Investigación. Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **425.2022**

Por lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo, deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

ATENTAMENTE

Vo. Bo.


Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación


Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.
PMT/yfc

Av. Félix Cuevas No. 540 Col. Del Valle. C.P. 03229, Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX
Teléfono: 52005003 Extensión: 14465 www.issste.gob.mx



INDICE

RESUMEN.....	4
ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	16
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	16
MATERIAL Y METODOS.....	16
DESCRIPCION DE VARIABLES.....	18
TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS.....	21
PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO.....	22
ASPECTOS ETICOS.....	22
RECURSOS.....	28
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIONES.....	48
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	49
REFERENCIAS.....	51

RESUMEN

EFICACIA DE TOXINA BOTULINICA EN PACIENTES CON FENÓMENO DE RAYNAUD SECUNDARIO, REFRACTARIO A TERAPIAS CONVENCIONALES

Resumen

El fenómeno de Raynaud secundario es un trastorno clínico producido por vasoespasmos recurrentes de las arterias digitales ocasionando en dolor intenso, limitación en la movilidad y lesiones ulcerosas que pueden llegar a requerir amputación. La fisiopatología básica de esta patología consiste en constricción de los vasos sanguíneos, respuestas neurogénicas e inflamatorias. La toxina botulínica bloquea la respuesta neurotransmisora, inhibe la vasoconstricción de la vasculatura lisa vascular y reduce la actividad de las fibras C de dolor mostrando seguridad y eficacia en el control de neuralgias, isquemia por constricción muscular y recuperación de colgajos cutáneos por vasodilatación vascular arterial. En pacientes con fenómeno de Raynaud secundario con sintomatología severa refractarios a tratamiento convencional, la aplicación tópica de toxina Botulínica tipo A podrían inhibir los procesos fisiopatológicos de esta patología y mejorar la sintomatología.

Objetivos. Evaluar la eficacia de la toxina botulínica en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, refractario a terapias convencionales.

Metodología. Se propone un ensayo clínico cuasiexperimental. Con la autorización por comités de Investigación, Ética y Bioseguridad de la institución y firma de consentimiento informado, a los pacientes se realizará capilaroscopia y fotografía basal. Con medidas de bioseguridad para el paciente y para el investigador se aplicarán 2 unidades de toxina botulínica tipo A en cada pliegue interdigital de la mano derecha (Total 40 UI) y 15 días después se evaluará el resultado clínico. En el caso de que el resultado clínico sea satisfactorio se realizará el mismo procedimiento en la mano izquierda. El resultado clínico se evaluará con el cuestionario de Cochin para funcionalidad de la mano y el cuestionario HAQ para calidad de vida. Los eventos adversos serán vigilados permanentemente por vía telefónica y en la consulta externa del servicio de Reumatología por los investigadores del estudio que se propone.

Resultados: Evaluamos 10 pacientes , de los cuales 90% fueron del sexo femenino y 10% fue del género masculino. La edad promedio fue de 47.1 ± 17.9 años. El 50% padecía esclerosis sistémica limitada, 30 % lupus eritematoso sistémico, 10% esclerosis sistémica difusa y 10 % enfermedad mixta del tejido conectivo. Los valores medianos de HAQ inicial

fueron de 1.5 y final 0.7. Se aplicó la prueba pareada de Wilcoxon para medir la significancia estadística de la diferencia observada en HAQ ($p = 0.005062$); para el test de Cochran se obtuvo mediana inicial 20 ,final 13.50 ($p = 0.017961$). Con respecto al número de ataques al día y duración de los mismos también se observaron diferencias estadísticamente significativas del pre al post tratamiento ($p= 0.0117$, $p = 0.011719$ respectivamente).

Conclusiones: El tratamiento con toxina botulínica tipo A es una alternativa que promete mejoría de muchas manifestaciones clínicas relacionadas al Raynaud severo, es segura y podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya que se observó mejoría clínica y estadística significativas en test HAQ y Cochran. Por lo que esta investigación sirve de base para ampliar el número de pacientes beneficiados y sacar conclusiones estadísticas de mayor peso, además para que en futuras investigaciones se valore el tiempo del beneficio y la frecuencia de aplicación del tratamiento así como para valorar si existen diferentes grados de respuesta según la enfermedad de base.

Palabras clave: Toxina botulínica , Fenómeno de Raynaud , HAQ , test de Cochran.

ABREVIATURAS:

Health Assesment Questionnaire (HAQ)

Fenómeno de Raynaud (FR)

Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)

Toxina botulínica tipo A (Btx-A)

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de Raynaud secundario se caracteriza por espasmos episódicos de las arterias digitales produciendo dolor intenso, parestesias, ulceración y en algunos casos gangrena de los dedos que finalizan en amputación, influyendo negativamente en la calidad de vida y en la capacidad funcional de los pacientes. El fenómeno de Raynaud secundario idiopático es causado por enfermedades difusas del tejido conectivo como esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y vasculitis, entre otras (1-2).

Las opciones terapéuticas farmacológicas de primera línea son los bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, vasodilatadores, análogos de las prostaglandinas, antagonistas de los receptores de la angiotensina, estatinas y los antagonistas de los receptores de la endotelina, todos con respuestas variables y reacciones adversas que limitan su uso e incluso con respuesta refractaria de los pacientes. (3,7)

La fisiopatología básica de esta patología consiste en constricción de los vasos sanguíneos, respuestas neurogénicas e inflamatorias. La toxina botulínica bloquea la respuesta neurotransmisora, inhibe la vasoconstricción de la vasculatura lisa vascular y reduce la actividad de las fibras C de dolor mostrando seguridad y eficacia en el control de neuralgias, isquemia por constricción muscular y recuperación de colgajos cutáneos por vasodilatación vascular arterial. En pacientes con fenómeno de Raynaud secundario con sintomatología severa refractarios a tratamiento convencional, la aplicación tópica de toxina Botulínica tipo A podrían inhibir los procesos fisiopatológicos de esta patología y mejorar la sintomatología, por lo que proponemos la presente investigación para identificar una posible alternativa terapéutica que coadyuve con la sintomatología severa de pacientes con esta condición patológica.

ANTECEDENTES

Definición y epidemiología del fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud (FR) se caracteriza por vasoconstricción de las arterias digitales y arteriolas cutáneas, considerándose como una respuesta vasoconstrictora transitoria y periférica aumentada por estimulación excesiva del sistema nervioso simpático, así como por la activación local de los receptores adrenérgicos α_{2C} (α_{2C} -AR). (1–3)

La prevalencia del fenómeno de Raynaud (FR) en la mayoría de los estudios de la población general está entre el 3 y el 5 %, ocurriendo con mayor frecuencia en mujeres entre 20% y 30%, especialmente en adolescentes con una proporción de mujeres a hombres de 9 a 1. El FR primario consiste en un vasoespasmo reversible en las arterias periféricas que ocurre en ausencia de una enfermedad subyacente y representa el 80-90 % de los casos. En contraste el FR secundario se desarrolla en asociación con un trastorno subyacente y, a menudo, se caracteriza por anomalías vasculares estructurales y oclusión vascular irreversible. (1,4–6)

Fisiopatología y etiología del fenómeno de Raynaud

La forma primaria no tiene una causa conocida y la secundaria se relaciona frecuentemente con enfermedades autoinmunes agresivas, más comúnmente con trastornos del tejido conectivo como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistemático, el síndrome de Sjogren y el síndrome antifosfolípido; a medicamentos contra la migraña, el interferón alfa y beta, la ciclosporina y los bloqueadores beta no selectivos; a tromboangitis obliterante, microembolo, angiopatía diabética o aterosclerosis y a infecciones virales por parvovirus B19, citomegalovirus, hepatitis B y hepatitis C. (7,8)

Existen tres mecanismos que contribuyen al fenómeno de Raynaud: disminución del flujo sanguíneo, constricción de los vasos sanguíneos, respuestas neurogénicas y respuestas inflamatorias e inmunitarias. Las fibras nerviosas aferentes estimuladas activan las fibras A-delta y C no mielinizadas conduciendo a la activación del receptor TRPM8 (canal de iones potenciales del receptor transitorio), dando como resultado vasoconstricción cutánea. El sistema nervioso simpático provoca la liberación de neuropéptidos vasoconstrictores y norepinefrina, lo que conlleva a la vasoconstricción del musculo liso de las arteriolas y a una disminución del flujo de la sangre a la piel. Las células endoteliales liberan endotelina-1 que intensifica la vasoconstricción. (9,10)

Manifestaciones clínicas

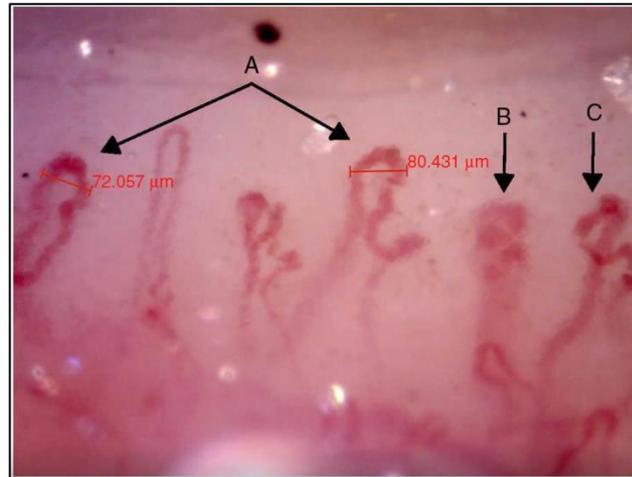
Por lo general afecta las manos, pero también puede afectar los dedos de los pies, la nariz, los lóbulos de las orejas o los pezones. Puede comenzar en un dedo y extenderse simétricamente a otros dedos y posteriormente a la mano. Un ataque típico puede durar menos de una hora, pero también es capaz de persistir durante horas, como lo muestra la siguiente figura de un paciente afectado de esclerosis sistémica (A y B), observándose áreas isquémicas y cianóticas intercaladas con zonas no afectadas. La asimetría de las manifestaciones clínicas y el edema de las manos son indicativos de un FR secundario. Los pies, más raramente afectados, presentan una evidente zona eritematosa y cianótica, obsérvese la presencia de distrofia ungueal y el resultado de úlcera acral dolorosa a nivel del 2° radio indicando lesión vascular persistente (C, D). (11)



Diagnóstico

La capilaroscopia del pliegue ungueal es una técnica de examen económica, rápida y no invasiva que puede ayudar a diferenciar el fenómeno de Raynaud primario del secundario. La técnica consiste en que se coloca lubricante en los pliegues ungueales y los capilares del lecho ungueal, lo cual se puede ver usando un oftalmoscopio ajustado de 10 a 40 dioptrías. Los dedos cuarto y quinto tienen la mayor translucidez de la piel, pero deben de visualizarse todos los dedos. Esta técnica analiza los cambios microvasculares y morfológicos en los vasos periféricos, así como cambios en la arquitectura, el tamaño capilar, la densidad capilar, la presencia de hemorragia y las áreas avasculares sin asas

capilares. Los hallazgos anormales se observan cuando los bucles capilares aparecen agrandados o hay una pérdida de bucles capilares, observándose en la siguiente figura capilares gigantes (A), capilar tortuoso (B) y capilares entrecruzados (C). (12 y 13)



Impacto del Fenómeno de Raynaud secundario

La pérdida de la funcionalidad de la mano afecta el rendimiento laboral, los desplazamientos y la calidad del sueño por estrés emocional, síntomas que exacerbaban la sintomatología y condición clínica subyacente que desencadena este fenómeno, especialmente en pacientes que finalizan con amputación de alguno o varios de los dedos de la mano y el pie, lo cual condiciona pérdida de movilidad corporal y reducción de la capacidad autosostenible del paciente. (14, 15) El cuestionario HAQ es un instrumento específico para evaluar calidad de vida de pacientes con enfermedades reumáticas con alta fiabilidad, validez y sensibilidad. Es un cuestionario auto aplicado de 20 ítems que evalúan el grado de dificultad física auto percibida para realizar 20 actividades de la vida diaria agrupadas en 8 áreas: a) vestirse y asearse (2 ítems), b) levantarse (2 ítems), c) comer (3 ítems), d) caminar o pasear (2 ítems), e) higiene personal (3 ítems), f) alcanzar (2 ítems), g) prensión (3 ítems) y h) otras actividades (3 ítems). Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0= sin dificultad, 1= con alguna dificultad, 2= con mucha dificultad y 3= incapaz de hacerlo. La puntuación final del HAQ es un promedio de las 8 áreas por lo que la puntuación varía entre 0 (no discapacidad) y 3 (máxima discapacidad). A continuación, se muestran los ítems correspondientes al cuestionario HAQ. (16–19)

El cuestionario de Cochin evalúa la funcionalidad global de las manos validado por la asociación para artritis reumatoide, osteoartritis y esclerodermia. Es un cuestionario auto administrado de 18 ítems sobre la realización de actividades diarias. Las principales cualidades de esta escala, es su sencillez, ya que se requiere menos de 3 minutos para completarlo y la puntuación es fácil de obtener, únicamente se suma el puntaje de cada ítem calificado en una Escala Likert de 0 (realizado sin dificultad) a 5 (imposible de realizar), tiene un resultado máximo posible de 90. Su validez ha sido demostrada mediante una prueba estadística de alfa de Cronbach. (20-22) (Anexos)

Tratamiento de Fenómeno de Raynaud

Tratamientos médicos

Dependiendo de la causa de sus síntomas, los medicamentos pueden ayudar. Para ensanchar los vasos sanguíneos y aumentar el flujo sanguíneo, generalmente los medicamentos más comunes son los que se describen a continuación:

- **Bloqueadores de los canales de calcio.** Estos medicamentos relajan y abren pequeños vasos sanguíneos en las manos y los pies, lo que reduce la gravedad y la cantidad de ataques en la mayoría de las personas con el fenómeno de Raynaud. Así también, pueden ayudar a curar las úlceras de la piel en los dedos de las manos o de los pies. Se ha confirmado que los bloqueadores de los canales de calcio, como la nifedipina, son útiles para reducir la frecuencia, la duración, la gravedad de los ataques, el dolor y la discapacidad asociados con el fenómeno de Raynaud. (23)
- **Vasodilatadores.** Estos medicamentos relajan los vasos sanguíneos, incluyen crema de nitroglicerina que se aplica en la base de los dedos para ayudar a curar las úlceras de la piel. Otros vasodilatadores incluyen el medicamento para la presión arterial alta losartan, el medicamento para la disfunción eréctil sildenafil, el antidepresivo fluoxetina y una clase de medicamentos llamados prostaglandinas. (24)
- **Cirugía de nervios.** Los nervios simpáticos de las manos y los pies controlan la apertura y el estrechamiento de los vasos sanguíneos de la piel. Cortar estos nervios interrumpe sus respuestas exageradas. A través de pequeñas incisiones en las manos o los pies afectados, un médico extrae estos pequeños nervios alrededor de los vasos sanguíneos. Esta cirugía, si tiene éxito, podría provocar menos ataques

y con menor duración.

- **Inyección química.** Los médicos pueden inyectar sustancias químicas como anestésicos locales para bloquear los nervios simpáticos en las manos o los pies afectados. Es posible que deba repetir el procedimiento si los síntomas regresan o persisten. (25)

Toxina botulínica

La toxina botulínica es una exotoxina producida a partir de la bacteria *Clostridium botulinum* la cual es anaerobia y gram positiva. Esta bacteria produce 7 serotipos diferentes de neurotoxina: tipo A, B, C1, D, E, F y G y más de 40 subtipos, de todos los tipos conocidos el tipo A es el más potente para el ser humano y fue el primero en ser comercial. La toxina botulínica es una proteína grande (150 kDa), consta de una cadena ligera N-terminal (50 kilodaltons), una metaloproteasa y una cadena pesada C-terminal (100 kilodaltons). Hay 3 presentaciones de toxina botulínica tipo A aprobadas por la FDA para uso clínico estas son AbobotulinumtoxinA, OnabotulinumtoxinA e incobotulinumtoxinA. (26, 27)

El efecto que causa la toxina botulínica es disminuir el tono muscular y esto lo hace al bloquear la respuesta neurotransmisora a través de la placa neuromuscular, inhibiendo la liberación de vesículas de acetilcolina a este nivel y subsecuentemente inhibe la vasoconstricción mediada por el músculo liso vascular reduciendo la hiperactividad muscular; además, otros mecanismos por los cuales actúa son bloqueando la transmisión de vesículas de norepinefrina, previniendo vasoconstricción mediada por vía simpática; y bloquea el reclutamiento específico de receptores adrenérgicos α_2C , lo que disminuye la actividad de fibras C del dolor; todo esto lleva a reducción de vasoconstricción inducida por frío y estrés, así como del dolor (16,22).

La inyección de BoNT-A en músculos seleccionados, produce una denervación química y es dependiente de la dosis resultando en una actividad muscular reducida. La duración de la eficacia clínica asociada con el tratamiento con BTX depende del retorno funcional de la conducción en las uniones neurosecretoras y neuromusculares. Esto está mediado por la germinación y la regeneración de las uniones sinápticas. Después de 7 días, se restaura el 20% de la actividad neuronal previa, posterior a que broten nuevas terminales nerviosas, los músculos afectados se recuperan. Aunque existe evidencia de que las uniones neuromusculares parcialmente funcionales se restablecen en 4 semanas, las sinapsis

completamente funcionales se restauran en un plazo de 3 a 6 meses, y los brotes neuronales temporales retroceden.

Dentro de los usos clínicos actuales de la toxina botulínica tipo A se incluyen manejo de espasticidad, distonías focales como blefaroespasma, espasmo hemifacial, cefalea migrañosa, distonía cervical, así como vejiga neurogénica, sialorrea, dolor, reducción de arrugas, estrabismo, acalasia e hiperhidrosis. Dichos usos se aplican tanto a niños como adultos. (25, 27)

Los efectos adversos que se describen en la literatura tras la aplicación de la toxina botulínica son de leves a moderados, así como transitorios puesto que las dosis aplicadas son generalmente pequeñas, las molestias más comunes son dolor leve e inflamación o hematomas en el sitio de aplicación, leve debilidad en la zona de aplicación y salpullido local. Cuando se aplica en esófago, glándulas salivales se puede presentar disfagia y disfonía, boca seca y mareo. Solo cuando se administra por vía endovenosa dosis grandes se puede presentar debilidad muscular generalizada y dificultad respiratoria. En la literatura médica no se han descrito interacciones farmacológicas graves, únicamente se ha hipotetizado interacción con efecto aditivo de la toxina con fármacos que interfieran en la transmisión neuromuscular, como agentes bloqueantes neuromusculares. (25-32)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El fenómeno de Raynaud secundario es un trastorno clínico producido por vasoespasmos recurrentes de las arterias digitales ocasionando en dolor intenso, limitación en la movilidad y lesiones ulcerosas que pueden llegar a requerir amputación. La fisiopatología básica de esta patología consiste en constricción de los vasos sanguíneos, respuestas neurogénicas e inflamatorias. La toxina botulínica bloquea la respuesta neurotransmisora, inhibe la vasoconstricción de la vasculatura lisa vascular y reduce la actividad de las fibras C de dolor mostrando seguridad y eficacia en el control de neuralgias, isquemia por constricción muscular y recuperación de colgajos cutáneos por vasodilatación vascular arterial. En pacientes con fenómeno de Raynaud secundario con sintomatología severa refractarios a tratamiento convencional, la aplicación tópica de toxina Botulínica tipo A podrían inhibir los procesos fisiopatológicos de esta patología y mejorar la sintomatología, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia de la toxina botulínica en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, refractario a terapias convencionales?

JUSTIFICACIÓN

El fenómeno de Raynaud secundario se caracteriza por espasmos episódicos de las arterias digitales produciendo dolor intenso, parestesias, ulceración y en algunos casos gangrena de los dedos que finalizan en amputación, influyendo negativamente en la calidad de vida y en la capacidad funcional de los pacientes. El fenómeno de Raynaud secundario idiopático es causado por enfermedades difusas del tejido conectivo como esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y vasculitis, entre otras (1-2).

Las opciones terapéuticas farmacológicas de primera línea son los bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, vasodilatadores, análogos de las prostaglandinas, antagonistas de los receptores de la angiotensina, estatinas y los antagonistas de los receptores de la endotelina, todos con respuestas variables y reacciones adversas que limitan su uso e incluso con respuesta refractaria de los pacientes. (3,7)

La fisiopatología básica de esta patología consiste en constricción de los vasos sanguíneos, respuestas neurogénicas e inflamatorias. La toxina botulínica bloquea la respuesta neurotransmisora, inhibe la vasoconstricción de la vasculatura lisa vascular y reduce la actividad de las fibras C de dolor mostrando seguridad y eficacia en el control de neuralgias, isquemia por constricción muscular y recuperación de colgajos cutáneos por vasodilatación vascular arterial. En pacientes con fenómeno de Raynaud secundario con sintomatología severa refractarios a tratamiento convencional, la aplicación tópica de toxina Botulínica tipo A podrían inhibir los procesos fisiopatológicos de esta patología y mejorar la sintomatología, por lo que proponemos la presente investigación para identificar una posible alternativa terapéutica que coadyuve con la sintomatología severa de pacientes con esta condición patológica.

HIPÓTESIS

H1: La toxina botulínica tipo A en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, refractario a terapias convencionales es significativamente eficaz.

Ho: La toxina botulínica tipo A en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, refractario a terapias convencionales no es eficaz.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de la toxina botulínica tipo A en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, refractario a terapias convencionales

Objetivos específicos

En pacientes con Síndrome de Raynaud sometidos a la aplicación de toxina botulínica tipo A:

1. Describir las características demográficas de los pacientes.
2. Conocer las patologías asociadas
3. Conocer el tiempo de evolución del fenómeno de Raynaud y la patología de base.
4. Conocer las puntuaciones HAQ pre y postratamiento.
5. Conocer la funcionalidad de la mano pre y post- tratamiento con el test de Cochin.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio

Ensayo clínico cuasiexperimental con autocontroles

Población de estudio

Pacientes con fenómeno de Raynaud secundario refractarios a tratamiento convencional atendidos en el servicio de Reumatología del CMN 20 de Noviembre de octubre de 2022 a marzo de 2023

Universo de trabajo

Pacientes con enfermedad reumatológica atendidos en el CMN 20 de Noviembre

Tiempo de ejecución

Septiembre 2022 – Marzo 2023

Definición del grupo control

En la primera etapa de la investigación la mano izquierda será considerada como control y en la segunda etapa como autocontrol.

Definición del grupo a intervenir

Pacientes con fenómeno de Raynaud secundario refractarios a tratamiento convencional que recibirán aplicación de toxina botulínica tipo A en la mano derecha y de acuerdo con el resultado se aplicará en la mano izquierda.

Criterios de inclusión

- Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con fenómeno de Raynaud secundario refractario a terapias convencionales
- Que acepten su participación mediante firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes alérgicos a la toxina botulínica
- Pacientes con enfermedades neuromusculares
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia

Criterios de eliminación

- Pacientes con deseo de retirar su consentimiento informado
- Pacientes que no completen las evaluaciones consideradas en el seguimiento

Metodología para el tamaño de la muestra

Se realizará un muestreo por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección.

Se propone un estudio invasivo, aunque con posibilidades de presentar eventos adversos no graves, se plantea una muestra piloto de 10 pacientes para evaluar eficacia, donde la mano derecha e izquierda representan una población de estudio de 20 sujetos.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición	Tipo de Variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad del paciente al momento del estudio.	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Diferencia física y de características sexuales que distinguen al hombre de la mujer y permiten denominar al individuo como masculino o femenino.	Clasificación del paciente en masculino o femenino.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
Patología de base	Enfermedad principal por la que se está tratando el paciente.	Patología de base del paciente que padece al momento de la investigación.	Esclerosis sistémica Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Enfermedad mixta del tejido conectivo Miopatía inflamatoria Otras	Cualitativa nominal
Puntuación HAQ pretratamiento	Instrumento de evaluación que mide la capacidad funcional del paciente en la última semana.	Cuestionario autoaplicado de 20 ítems que evalúan el grado de dificultad física auto percibida para realizar 20 actividades de la vida diaria agrupadas en 8 áreas: a) vestirse y asearse (2 ítems), b) levantarse (2), c) comer (3), d) caminar/pasear (2),	Puntos	Cuantitativa discreta

		<p>e) higiene personal (3), f) alcanzar (2), g) prensión (3) y h) otras actividades (3). Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0 = sin dificultad, 1 = con alguna dificultad, 2 = con mucha dificultad, 3 = incapaz de hacerlo. La puntuación final del HAQ es una media de las 8 áreas por lo que su recorrido varía entre 0 (no discapacidad) y 3 (máxima discapacidad).</p>		
Puntuación HAQ postratamiento	Instrumento de evaluación que mide la capacidad funcional del paciente en la última semana.	<p>Cuestionario autoaplicado de 20 ítems que evalúan el grado de dificultad física autopercebida para realizar 20 actividades de la vida diaria agrupadas en 8 áreas: a) vestirse y asearse (2 ítems), b) levantarse (2), c) comer (3), d) caminar/pasear (2), e) higiene personal (3), f) alcanzar (2), g) prensión (3) y h) otras actividades (3). Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0 = sin dificultad, 1 = con alguna dificultad, 2 = con mucha dificultad, 3 = incapaz de hacerlo. La puntuación final del HAQ es una media de las 8 áreas por lo que su recorrido varía entre 0 (no discapacidad) y 3</p>	Puntos	Cuantitativa discreta

		(máxima discapacidad).		
Patrón capilaroscópico pretratamiento y post-tratamiento	Análisis de las alteraciones estructurales de los capilares y desorden del lecho capilar.	Patrón capilaroscópico patológico del paciente, antes y después del tratamiento.	No Ectasias Capilares gigantes Hemorragias patológicas Áreas avasculares Neoangiogénesis	Cualitativa nominal
Funcionalidad de la mano (Determinado por el test de Cochin) pretatamiento y post-tratamiento	Instrumento específico que determina la funcionalidad global de las manos.	Consiste en un cuestionario auto administrado de 18 ítems sobre la realización de actividades diarias. La puntuación es fácil de obtener, únicamente se suma el puntaje de cada ítem calificado en una Escala Likert de 0 (realizado sin dificultad) a 5 (imposible de realizar), tiene un resultado máximo posible de 90.	Puntos	Cuantitativa discreta
Tiempo de duración del fenómeno de Raynaud (pre y post-tratamiento)	Medición en minutos de la duración del fenómeno de Raynaud	Tiempo transcurrido en minutos de la duración del fenómeno de Raynaud antes y después del tratamiento	<10 minutos 10-15 minutos 15-30 minutos 30-60 minutos >60 minutos	Cuantitativa discreta
Números de ataque al día (pre y post-tratamiento)	Cantidad de eventos del fenómeno de Raynaud al día	Número de eventos al día del fenómeno de Raynaud ,antes y después del tratamiento	1 2 a 3 3 a 5 >5	Cuantitativa discreta

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR

Este estudio será sometido a revisión por el Comité de Bioética e Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Posterior a la aprobación el investigador responsable del estudio invitará a participar a pacientes solicitando la firma de consentimiento informado y convenio de confidencialidad. Todos los pacientes recibirán el tratamiento estándar a pesar de ser refractarios al mismo que consiste en administración de inhibidores de canales de calcio (Nifedipino), inhibidores de fosfodiesterasa (Sildenafil) y parches de nitroglicerina.

Mediciones

Basales: Historia clínica completa, capilaroscopia, fotografía de ambas manos y aplicación de cuestionario Cochin y HAQ.

A 15 días postratamiento con toxina botulínica tipo A: capilaroscopia, fotografía de ambas manos y aplicación de cuestionarios Cochin y HAQ

Aplicación de cuestionarios: En consultorio 204 ubicado en el tercer piso de la torre de consulta externa el investigador asociado aplicará el cuestionario de manera privada.

Aplicación de toxina botulínica tipo A

En el consultorio 204, previa asepsia y antisepsia de la región palmar de la mano derecha (Caso) con aguja de 6 mm se les aplicarán 2 unidades de toxina botulínica en cada espacio interdigital proximal y medio de la mano derecha (en total 40 UI) porque en otras patologías dosis mayores se han asociado a eventos adversos severos.

Eventos adversos

La toxina botulínica tipo A ha mostrado seguridad en su administración en seres humanos, contando con registro sanitario en México 240M2016 SSA. La presentación utilizada en el CMN 20 de Noviembre es Disport con registro 218M2004 SSA. Los eventos adversos informados en la literatura médica cuando se aplica la toxina botulínica tipo A en músculos periféricos únicamente se han referido como leves y moderados caracterizados por adormecimiento local, dolor leve e inflamación o hematomas en el sitio de aplicación, leve debilidad en la zona de aplicación y salpullido local. Para la investigación que se propone los investigadores mantendrán vigilancia estrecha mediante comunicación telefónica y seguimiento en la consulta externa del servicio de Reumatología del CMN 20 de Noviembre ubicada en el consultorio 204 del tercer piso.

La presencia de algún evento adverso relacionado con la toxina botulínica tipo A de acuerdo con la normatividad establecida en la NOM-220-SSA1-2012 será informado inmediatamente a departamento de farmacovigilancia del CMN 20 de Noviembre y a la Coordinación de Investigación en apego a los lineamientos y normas establecidos en la NOM-220-SSA1-2016 para la operación de la farmacovigilancia referente a estudios clínicos y los investigadores se comprometen a otorgar tratamiento específico y vigilar al pacientes hasta la solución del evento adverso en la consulta externa o en hospitalización del servicio de Reumatología ubicado en el 2do piso primera sección del edificio A del CMN 20 de Noviembre. En el caso de que los resultados positivos esperados no se presenten y los eventos adversos los superen se suspenderá el estudio y se realizara el informe final con los motivos de la suspensión a la Coordinación de Investigación.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- En este análisis descriptivo para la comparación de las respuestas promedio se emplearán los métodos estadísticos: Análisis No Paramétrico: Pruebas de Wilcoxon y del Signo, análisis de varianza (ANOVA Paramétrico) de Fisher, prueba Post Hoc o Post ANOVA de Tukey para las comparaciones múltiples, prueba t – Student para dos muestras dependientes.
- Un valor de $p < 0.05$ será considerado significativo.
- Se utilizará el paquete estadístico Statistica 13.5, Minitab 20.4 y hoja electrónica Excel para el procesamiento de los datos.

Prueba piloto (si es el caso)

Ver descripción en cálculo de tamaño de muestra

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación que se propone se apegará a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial actualizada en Helsinki en 1964 y Taipei en 2016, al código de Neurenberg y al código Bioético Beauchamp y Childress que establece los Principios Éticos para la investigación médica en Seres Humanos y los principios de respeto, beneficencia, no maleficencia y justicia.

El presente proyecto de investigación se someterá a evaluación por los Comités Locales de Investigación, Ética y Bioseguridad del CMN 20 de Noviembre y se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud y la NOM-004-SSA3-2012 apartados 5.4, 5.5 y 5.7, en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, ya que esta investigación

se califica con riesgo bajo en consideración de que la inyección de la toxina botulínica puede producir un pequeño dolor local y producir un pequeño hematoma que generalmente desaparece en menos de 48 hrs.

Los eventos adversos informados en la literatura médica cuando se aplica la toxina botulínica tipo A en tejido periférico únicamente se han referido como leves y moderados caracterizados por adormecimiento local, dolor leve e inflamación o hematomas en el sitio de aplicación, leve debilidad en la zona de aplicación y salpullido local. Para la investigación que se propone los investigadores mantendrán vigilancia estrecha mediante comunicación telefónica y seguimiento en la consulta externa del servicio de Reumatología del CMN 20 de Noviembre ubicada en el consultorio 204 del tercer piso.

La presencia de algún evento adverso relacionado con la toxina botulínica tipo A de acuerdo con la normatividad establecida en la NOM-220-SSA1-2012 será informado inmediatamente a departamento de farmacovigilancia del CMN 20 de Noviembre y a la Coordinación de Investigación en apego a los lineamientos y normas establecidos en la NOM-220-SSA1-2016 para la operación de la farmacovigilancia referente a estudios clínicos y los investigadores se comprometen a otorgar tratamiento específico y vigilar al paciente hasta la solución del evento adverso en la consulta externa o en hospitalización del servicio de Reumatología ubicado en el 3er piso primera sección del edificio A del CMN 20 de Noviembre. En el caso de que los resultados positivos no se observen en los primeros 3 casos y los eventos adversos los superen se suspenderá el estudio y se realizará el informe final y los motivos de la suspensión.

El investigador responsable de la investigación que se propone invitará a los pacientes que cumplan con los criterios de selección, explicándoles las características del estudio, riesgos y beneficios, solicitando la firma de consentimiento informado y aviso de confidencialidad.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: Eficacia de toxina botulínica en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, refractario a terapias convencionales

Lugar y fecha.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el de evaluar la eficacia de la toxina botulínica en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, refractario a terapias convencionales Lo anterior con la finalidad de buscar una alternativa de tratamiento para pacientes que padecen fenómeno de Raynaud secundario que no responden bien al tratamiento que usualmente se les aplica, como es el que usted también padece.

Su participación en el estudio consiste en que se le inyectará un medicamento conocido como toxina botulínica tipo A entre sus dedos de la mano, así como en áreas de su mano que se encuentren afectadas por el trastorno que usted padece conocido como fenómeno de Raynaud. Esta inyección la realizará un médico especialista con experiencia en la inyección de este medicamento en condiciones de esterilidad para evitar infecciones en el sitio de la inyección. Igualmente usted mantendrá comunicación telefónica con el investigador responsable del estudio para que en caso de presentar algún trastorno relacionado con la inyección usted pueda informarle oportunamente y así el investigador pueda indicarle la forma en que se resolverá este trastorno.

BENEFICIOS: la intención de la inyección del medicamento toxina botulínica tipo A consiste en reducir los síntomas de dolor en las articulaciones de sus dedos y en sus manos, mejorar los cambios de coloración en sus manos y mejorar la movilidad de los dedos y de sus manos, Gracias a su participación altruista se podrá identificar una alternativa de tratamiento para pacientes, que como usted padecen los síntomas del fenómeno de Raynaud y que también no responden adecuadamente al tratamiento convencional.

RIESGOS: Su participación puede representar los siguientes riesgos: En el sitio donde se inyectará el medicamento toxina botulínica usted puede llegar a presentar dolor leve en el momento de la inyección, así como el desarrollo de un pequeño hematoma el cual generalmente desaparece en menos de 48 horas. Estos eventos son considerados de bajo riesgo. Posterior a la inyección usted puede llegar a presentar adormecimiento, salpullido y debilidad leve en los sitios donde se inyectó la toxina botulínica, los cuales suelen ser de intensidad leve a moderada, los cuales serán atendidos por los investigadores del estudio hasta la solución de estos eventos.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO: En caso de que el tratamiento con la toxina botulínica tipo A no produzca los efectos positivos esperados, usted continuará recibiendo los tratamientos conocidos para atender los síntomas y alteraciones producidas por el fenómeno de Raynaud, siempre bajo la vigilancia de los investigadores del estudio, quienes se comprometen a mantener comunicación telefónica con usted y proporcionarle la atención médica que usted requiera para la atención de su enfermedad, misma que usted recibirá en la institución aunque decida retirarse del estudio.

PARTICIPACIÓN

Su participación es **VOLUNTARIA**, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse

del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley: Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, ni contendrán ninguna información personal y sus datos se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____ Parentesco : _____

Domicilio: _____ Domicilio: _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: Dr. Víctor Manuel Rosales Don Pablo

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre y firma

Teléfono de contacto: 55 5200 5003

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Eficacia de toxina botulínica en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, refractario a terapias convencionales

Número de registro:

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Dr. Víctor Manuel Rosales Don Pablo

Domicilio: Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle, Alcaldía Benito Juárez, CP 03229

Teléfono: 55 5200 5003 Correo electrónico: cas.herrera21@gmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de conocer el efecto del tratamiento de su padecimiento conocido como fenómeno de Raynaud secundario con toxina botulínica tipo A para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: Nombre, edad, número telefónico, número de expediente clínico. Estos datos son considerados como sensibles de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello será el registro de su información de forma electrónica que será resguardada únicamente por los investigadores del estudio.

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida al investigador responsable Dr. Víctor Manuel Rosales Don Pablo o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente: _____

Fecha: _____

Conflicto de intereses

Los participantes en el estudio declaran que no existe conflicto de interés.

Consideraciones de bioseguridad

La investigación que se propone se ajustará a la norma NOM-220-SSA1-2012 que se refiere a los lineamientos y recomendaciones para investigación en seres humanos. La inyección de toxina botulínica tipo A en el tejido ungueal de las manos representa una invasión que puede producir pequeño dolor y producir un pequeño hematoma que generalmente desaparece en menos de 48 hrs, por lo que se considera de riesgo bajo.

Los procedimientos de bioseguridad para los pacientes y los investigadores son los siguientes:

- Para los pacientes: En consultorio 204 ubicado en la torre de consulta externa piso 3, en absoluta privacidad, se realizará asepsia y antisepsia de la región ungueal, dedos y ambas caras de la mano. Con jeringa y aguja calibre 31 G x 6 mm estéril se aspirará la cantidad de UI de toxina botulínica necesaria para cubrir las áreas de la mano afectadas por el fenómeno de Raynaud, con la asistencia de un ayudante, realizando hemostasia con gasa estéril al finalizar cada inyección hasta verificar ausencia de hematoma.
- Para los investigadores: Para la aplicación de la toxina botulínica el investigador que realizará el procedimiento se utilizará cubrebocas, bata y guantes de nitrilo estériles.

La vigilancia de la presencia de algún evento adverso relacionado con la inyección de la toxina botulínica tipo A se realizará mediante comunicación telefónica permanente y en la consulta externa. Los eventos adversos relacionados con la inyección de toxina botulínica en tejido periférico son considerados de grado leve a moderado, los cuales en caso de presentarse serán informados inmediatamente a departamento de farmacovigilancia del CMN 20 de Noviembre y a la Coordinación de Investigación en apego a los lineamientos y normas establecidos en la NOM-220-SSA1-2016 para la operación de la farmacovigilancia referente a estudios clínicos y los investigadores se comprometen a otorgar tratamiento específico y vigilar al pacientes hasta la solución del evento adverso en la consulta externa o en hospitalización del servicio de Reumatología ubicado en el 3er piso primera sección del edificio A del CMN 20 de Noviembre.

RECURSOS HUMANOS

Dr. Víctor Manuel Rosales Don Pablo

Médico Especialista adscrito al servicio de Reumatología

Actividad: Reclutamiento de pacientes, asesoría metodológica y análisis de información.

Dra. Lucía Achell Nava

Médico Especialista Adscrita al servicio de Dermatología

Actividad: Vigilancia de eventos adversos, aplicación de toxina botulínica, análisis de información

Dra. Ana Patricia Castillo Herrera

Médico Residente: Reclutamiento y vigilancia de pacientes, colección y análisis de información, redacción de tesis final.

Recursos materiales

Jeringas, agujas calibre 18G. estériles

Batas, gorros, gorro y guantes estériles.

Gasas y campos de tela estériles

Toxina botulínica tipo A Fco de 500 UI / 3 ml clave institucional 436200

Material de oficina

Laptop personal

Expediente clínico

Recursos financieros

El estudio que se propone no requiere financiamiento para la realización del estudio. El material requerido forma parte de los recursos utilizados para la atención médica de los pacientes con enfermedad reumatológica que se atienden en el CMN 20 de Noviembre.

RESULTADOS

Se trata de un estudio que se apegó a la metodología de un Ensayo Clínico Cuasiexperimental.

Se reunieron 10 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el plan de investigación:

- a) Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con fenómeno de Raynaud

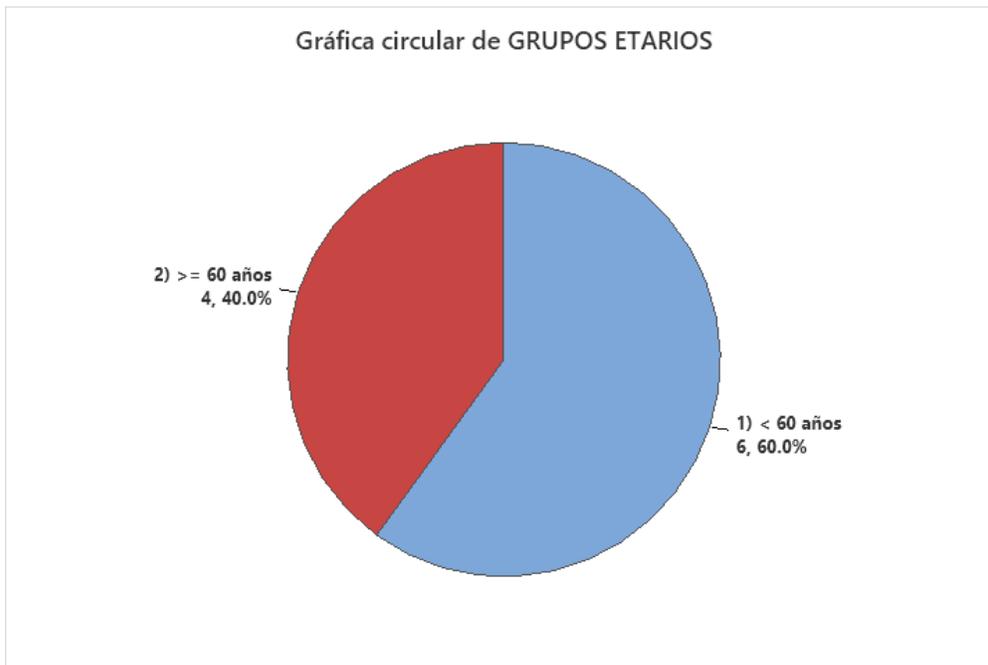
secundario refractario a terapias convencionales

b) Que acepten su participación mediante firma de consentimiento informado.

Los resultados del análisis estadístico son los siguientes:

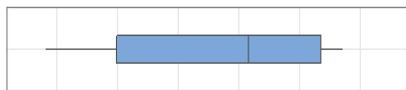
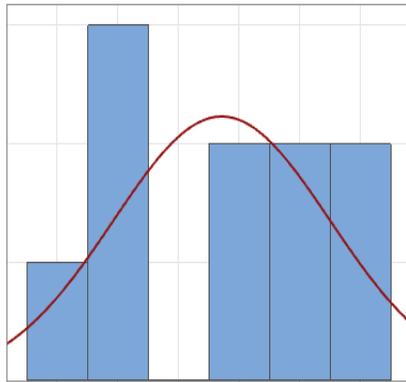
Respecto al genero de los pacientes, fueron 9 (90%) mujeres y un (10%) hombre.

La edad (años) oscilo entre 18 y 67 años con media y desviación estándar de 47.10 ± 17.89 años. Se organizaron en dos grupos etarios: 60 o menos años fueron 6 (60%) y mas de 60 años, 4 (40%). Las Gráficas 2, 3 y la Tabla 1 muestran y amplían estos datos de resumen estadístico.



Gráfica 2. Distribución de los grupos etarios.

Informe de resumen de EDAD (años)



Prueba de normalidad de Anderson-Darling

A-cuadrado	0.48
Valor p	0.175
Media	47.100
Desv.Est.	17.891
Varianza	320.100
Asimetría	-0.40115
Curtosis	-1.53968
N	10

Mínimo	18.000
1er cuartil	29.750
Mediana	51.500
3er cuartil	63.500
Máximo	67.000

Intervalo de confianza de 95% para la media

34.301	59.899
--------	--------

Intervalo de confianza de 95% para la mediana

29.658	63.685
--------	--------

Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar

12.306	32.663
--------	--------

Gráfica 3. Distribución de la Edad (años) y medidas de resumen estadístico

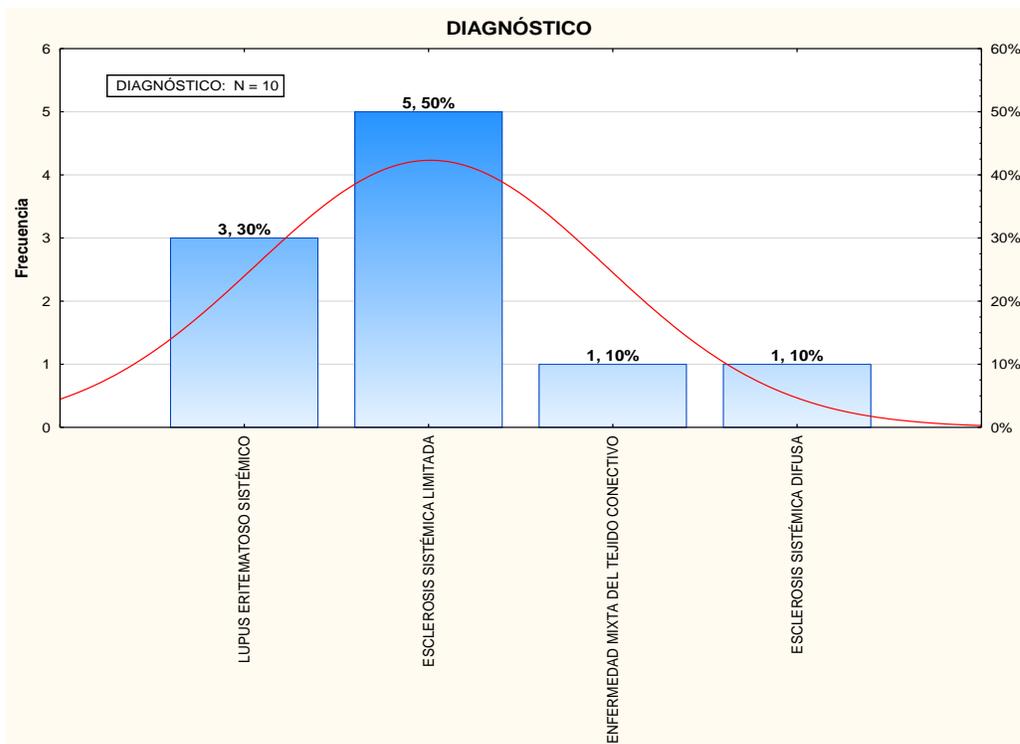
Tabla 1. Frecuencia observada de la Edad (años).

Frequency table: EDAD (años) (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 2)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
18	1	1	10.0000	10.0000
29	1	2	10.0000	20.0000
30	1	3	10.0000	30.0000
34	1	4	10.0000	40.0000
49	1	5	10.0000	50.0000
54	1	6	10.0000	60.0000
62	1	7	10.0000	70.0000
63	1	8	10.0000	80.0000
65	1	9	10.0000	90.0000
67	1	10	10.0000	100.0000
Missing	0	10	0.0000	100.0000

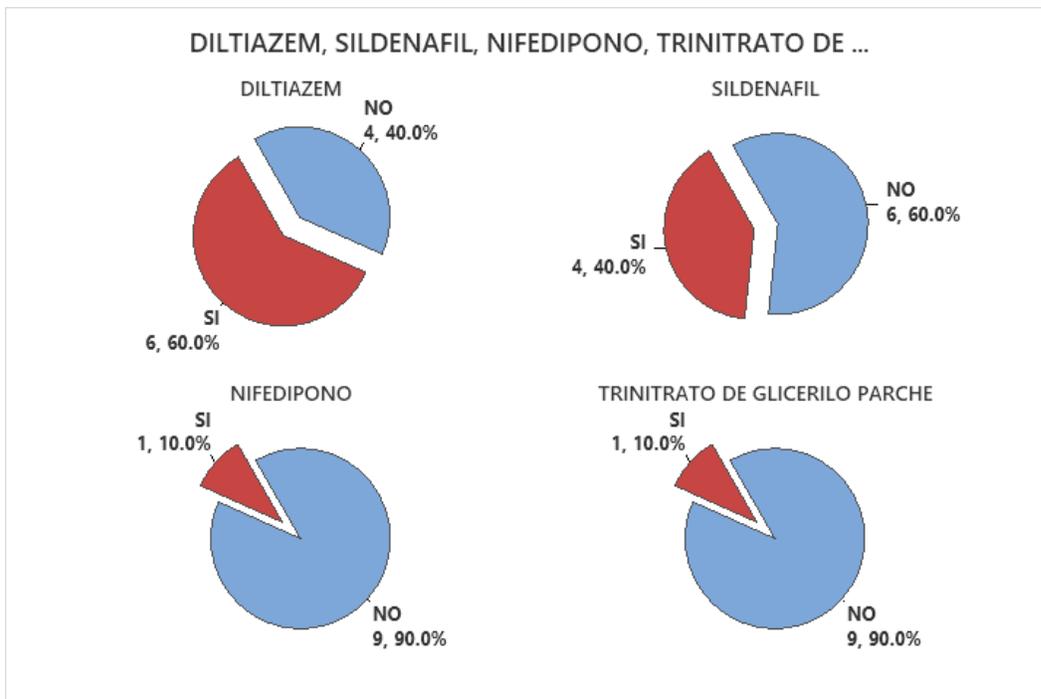
Los diagnosticos de base fueron 4 y se resume su prevalencia en la siguiente tabla:

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	3	30
ESCLEROSIS SISTÉMICA LIMITADA	5	50
ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO	1	10
ESCLEROSIS SISTÉMICA DIFUSA	1	10

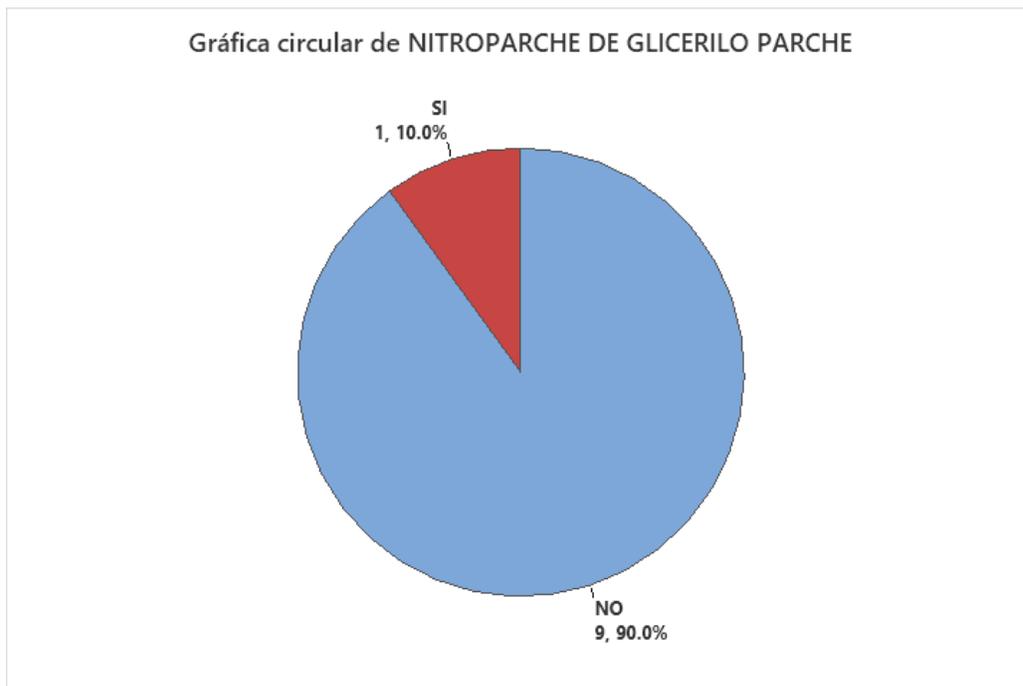
La Gráfica 4 presenta un histograma de la distribución del diagnóstico. Los medicamentos indicados a los pacientes y su frecuencia de uso se muestran en las Gráficas 5 y 6. Los más frecuentes fueron Diltiazem (60%) y Sildenafil (40%). Las Tablas 3 muestra la frecuencia del uso de los tratamientos indicados.



Gráfica 4. Distribución de los diagnósticos de base.



Gráfica 5. Frecuencia de uso de medicamentos indicados.

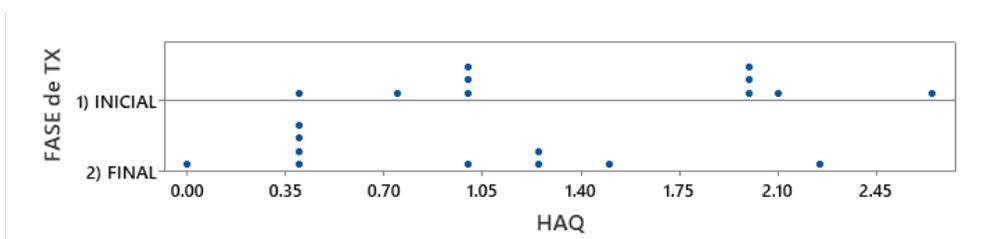


Gráfica 6. Frecuencia de uso de medicamentos indicados.

Tabla 3. Tratamientos asignados y dosis de empleo.

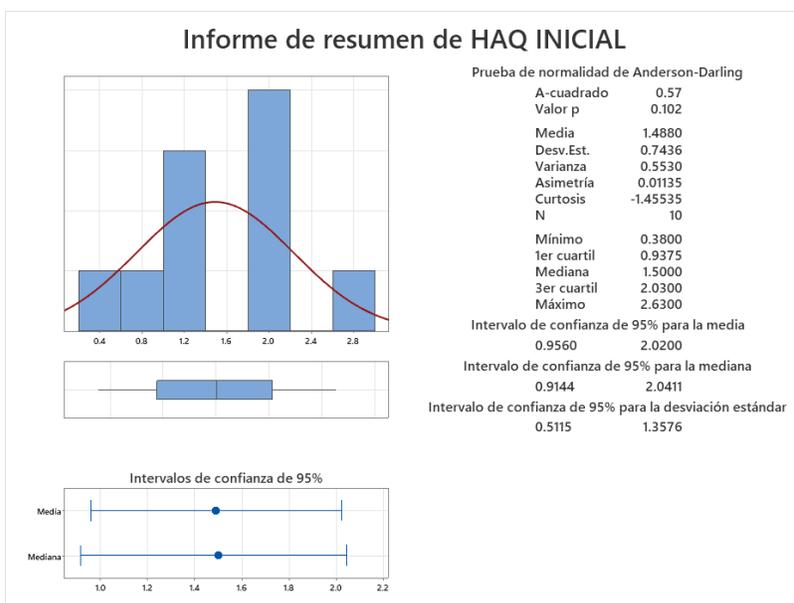
Category	Frequency table: TRATAMIENTO (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 2)			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
DILTIAZEM 30 MG CADA 24 HORAS	2	2	20.00000	20.00000
SILDENAFIL 25 MG CADA 8 ORAS	1	3	10.00000	30.00000
SILDENAFIL 20 MG CADA 8 HORAS	1	4	10.00000	40.00000
TRINITRATO DE GLICERILO PARCHE 1/2 CADA 24 HORAS	1	5	10.00000	50.00000
DILTIAZEM 30 MG CADA 12 HORAS /SILDENAFIL 50 MG CADA 24 HORAS /NITROPARCHÉ 1/4 CADA 24 HORAS	1	6	10.00000	60.00000
DILTIAZEM 60 MG CADA 12	1	7	10.00000	70.00000
DILTIAZEM 30 MG CADA 12/SILDENAFIL 20 MG CADA 24 HORAS	1	8	10.00000	80.00000
NIFEDIPINO 30 MG CADA 24 HORAS	1	9	10.00000	90.00000
DILTIAZEM 30 MG CADA 12 HORAS	1	10	10.00000	100.00000
Missing	0	10	0.00000	100.00000

La variación de la Puntuación HAQ (Pre -Post tratamiento) empleada para medir la capacidad funcional de los pacientes se muestra en la Gráfica 7 en los dos momentos Inicial – Final de su evaluación.

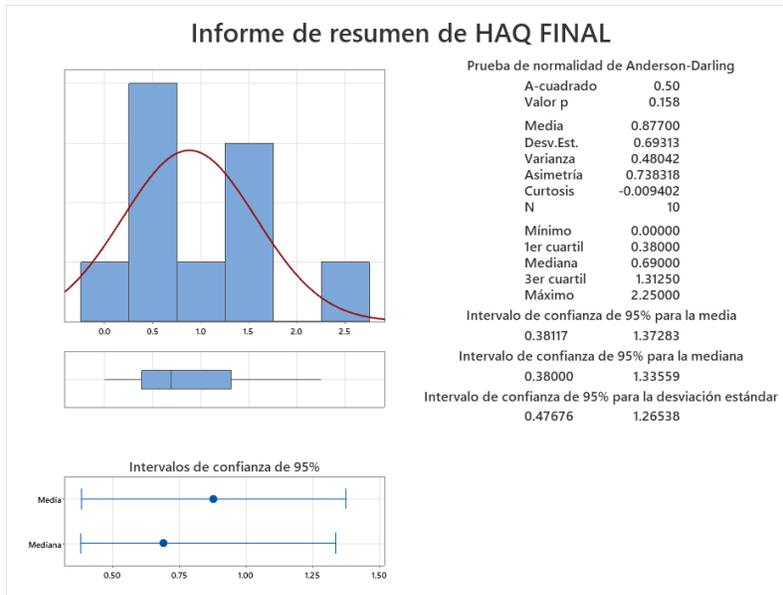


Gráfica 7. Dispersión del instrumento de evaluación para medir la capacidad funcional HAQ.

La distribución de la Puntuación HAQ (Pre -Post tratamiento) se presenta en los histogramas de las Gráficas 8 y 9. Se aprecia que, en la fase inicial del tratamiento, HAQ alcanzó una media y desviación estándar de 1.48 ± 0.74 ; en tanto que en la fase final 0.87 ± 0.69 , oscilando entre 0.38 y 2.63 al inicio; mientras que al final del Tratamiento alcanzó un rango de 0.00 a 2.25.

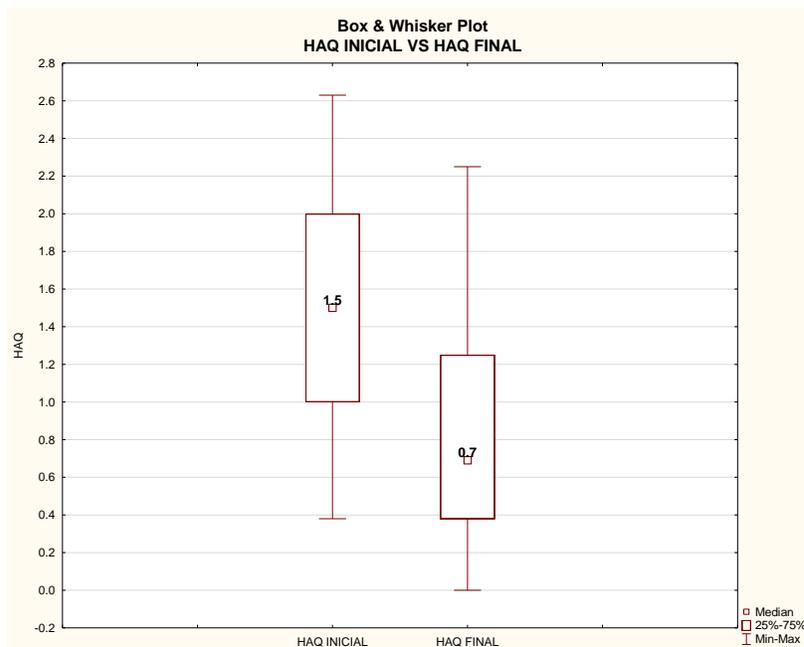


Gráfica 8. Distribución y medidas de resumen estadístico para HAQ Inicial



Gráfica 9. Distribución y medidas de resumen estadístico para HAQ Final

Se aplicó el Análisis Estadístico no paramétrico basado en la prueba pareada de Wilcoxon y prueba del Signo para comparar la respuesta *mediana* del Índice HAQ en los dos momentos de su evaluación. Ambas pruebas revelaron una diferencia estadísticamente significativa: $p = 0.005062$ y $p = 0.004427$ respectivamente. (Gráfica 10 y Tabla 5). En la Gráfica 11, se expone la comparación de la respuesta media.



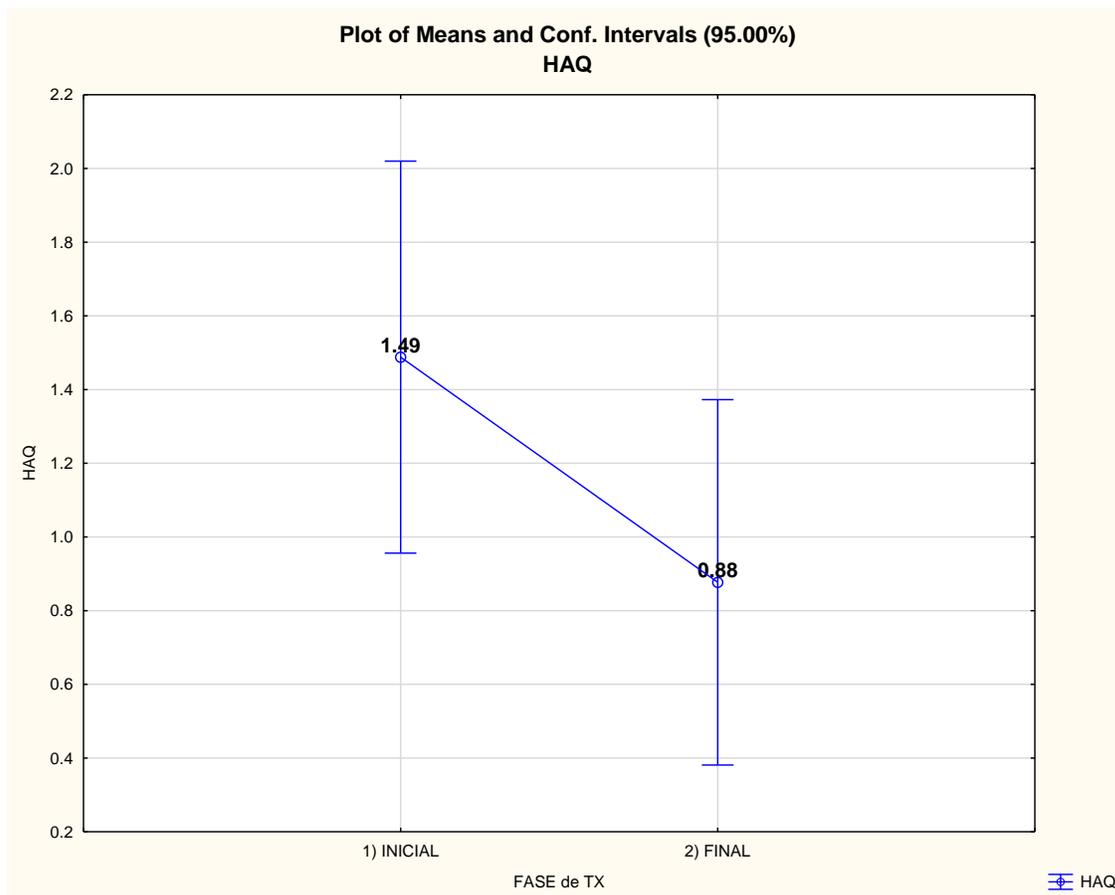
Gráfica 10. Análisis comparativo de la respuesta *mediana* de HAQ Inicial vs HAQ Final.

Tabla 5. Significancia estadística de la comparación de la respuesta *mediana* de HAQ Inicial vs HAQ Final.

Pruebas no paramétricas de Wilcoxon ($p = 0.005062$) y del Signo ($p = 0.004427$).

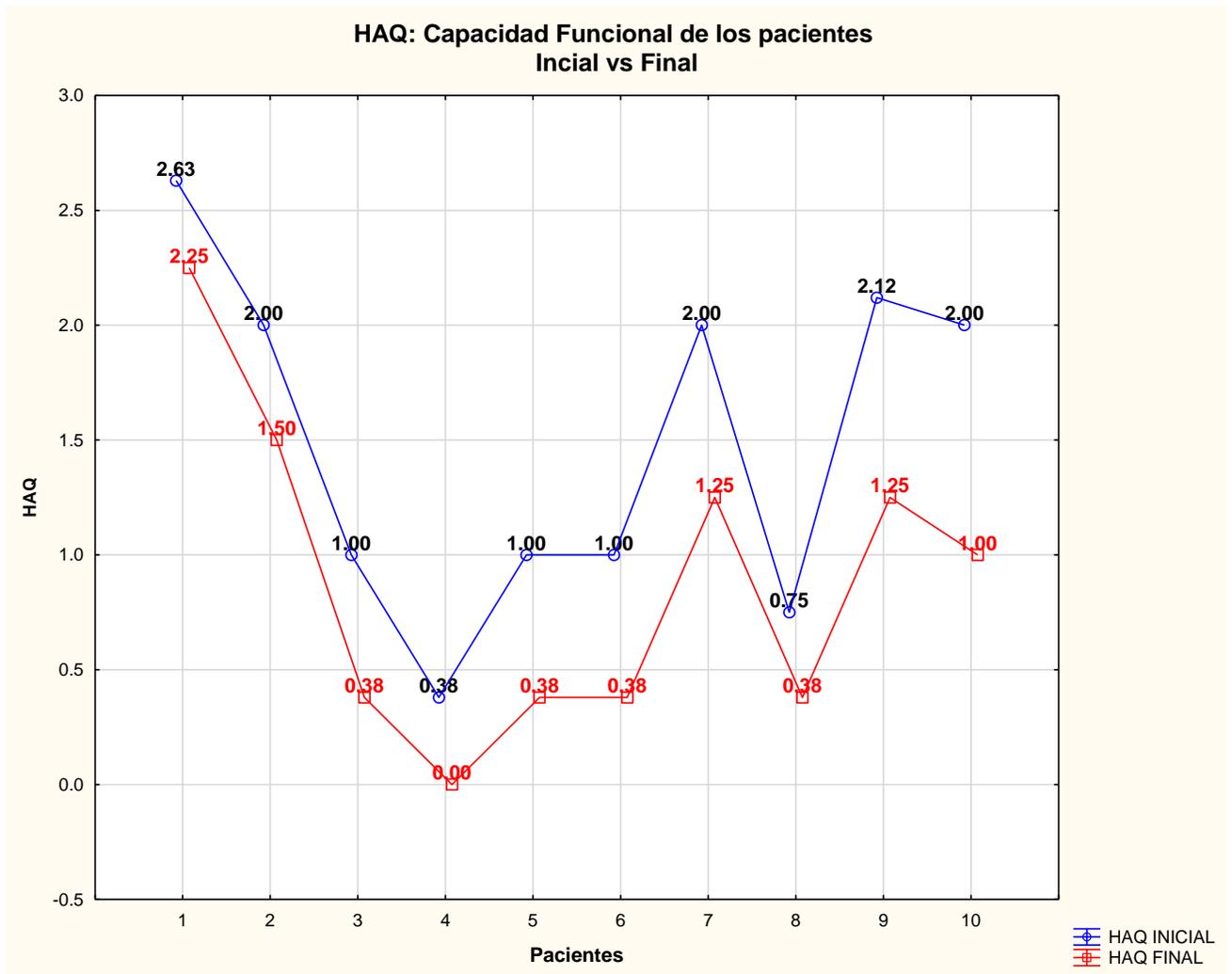
		Wilcoxon Matched Pairs Test (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 2)			
		Marked tests are significant at $p < .05000$			
Pair of Variables	Valid N	T	Z	p-value	
HAQ INICIAL & HAQ FINAL	10	0.00	2.80306	0.005062	

		Sign Test (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 2)			
		Marked tests are significant at $p < .05000$			
Pair of Variables	No. of Non-ties	Percent $v < V$	Z	p-value	
HAQ INICIAL & HAQ FINAL	10	0.00	2.84605	0.004427	

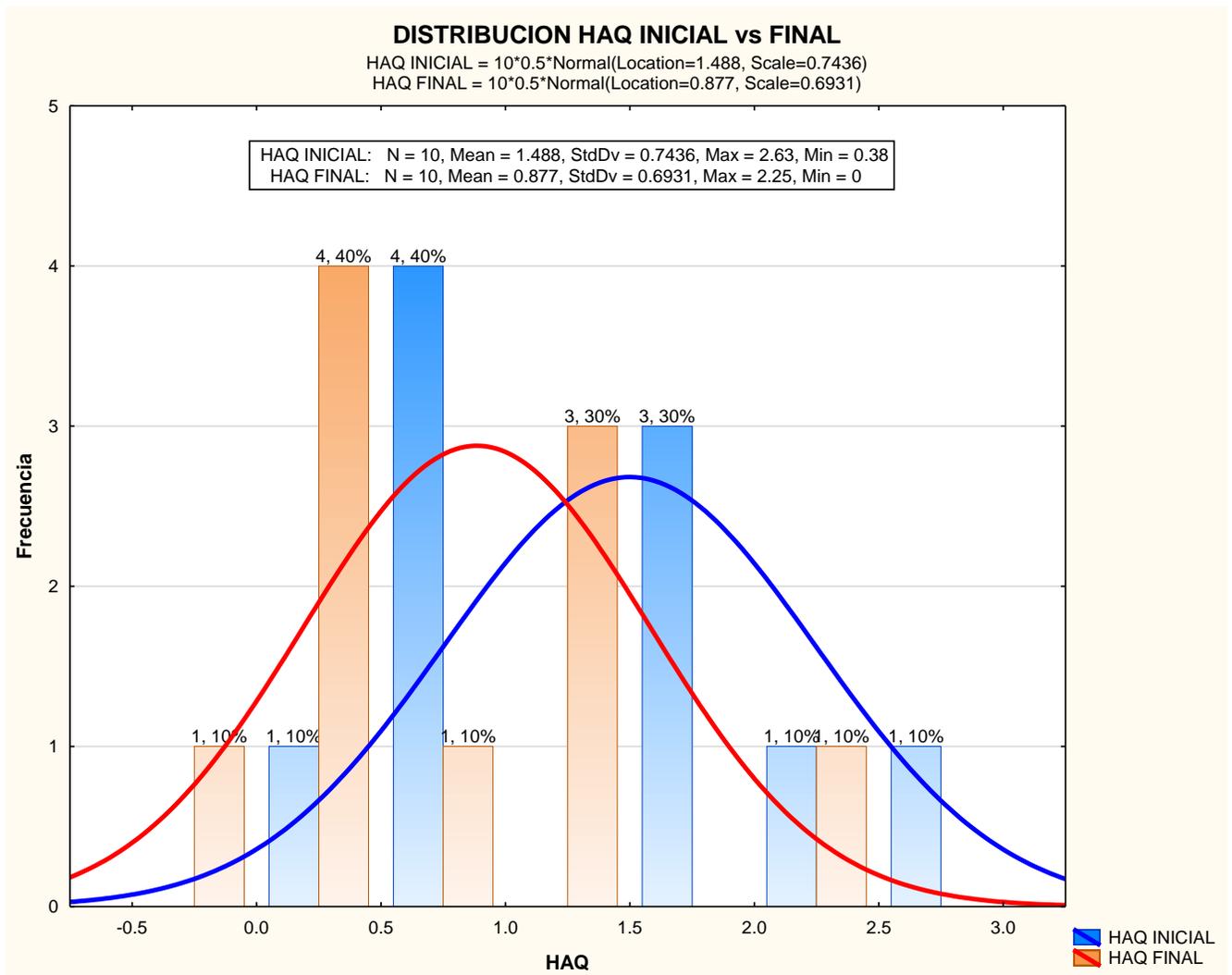


Gráfica 11. Análisis comparativo de la respuesta *media* de HAQ Inicial vs HAQ Final

Un análisis comparativo, por paciente, de los valores HAQ pre tratamiento vs HAQ post tratamiento se muestra en la Gráfica 12. La evidencia muestral que ofrece esta gráfica, todos los pacientes con una disminución en HAQ del inicio al final de tratamiento. Los histogramas comparativos de HAQ, pre y post tratamiento, así como sus respectivas distribuciones Gaussianas se muestran en la grafica 13. Destaca el desplazamiento hacia atrás de la distribución Gaussiana post tratamiento, lo que se traduce en una mejoría al final del tratamiento.

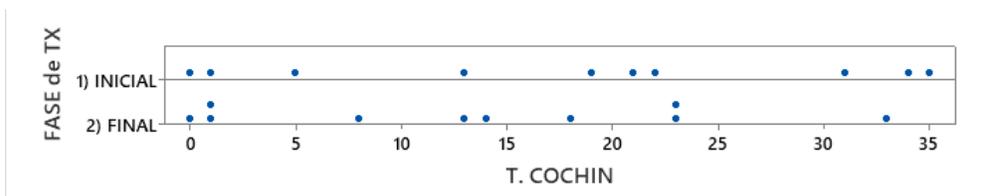


Gráfica 12. Análisis comparativo, por paciente, de los valores HAQ pre tratamiento vs HAQ post tratamiento.



Gráfica 13. Comparativo de los Histogramas muestrales y modelos Gaussianos para HAQ pre vs post tratamiento.

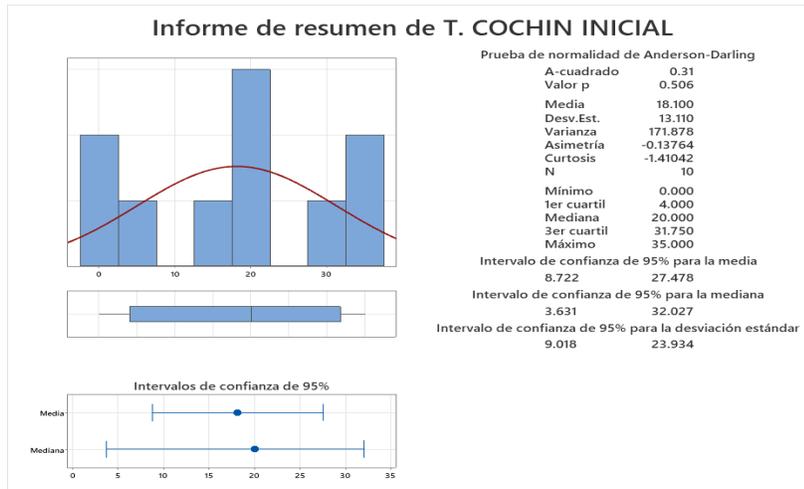
La dispersión del Puntaje del Test de Cochin (Pre -Post tratamiento) empleada para medir la funcionalidad Global de la mano se presenta en la Gráfica 14 en los momentos Inicial – Final de tratamiento.



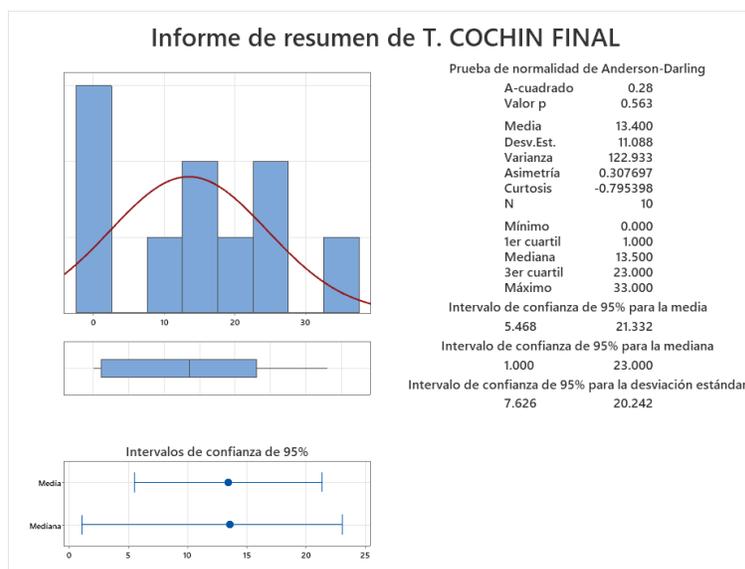
Gráfica 14. Dispersión del instrumento de evaluación para medir la capacidad funcional de la mano T. Cochin pre vs post tratamiento.

La distribución del Test de Cochin (Pre -Post tratamiento) se muestra en los histogramas de las Gráficas 15 y 16. Se aprecia que, en la fase inicial del tratamiento, el índice de

Cochin alcanzó una media y desviación estándar de 18.1 ± 13.1 ; en tanto que en la fase final se obtuvo 13.4 ± 11.08 ; en un rango entre 0.0 y 35.0 al inicio; mientras que al final del Tratamiento alcanzó un rango de 0.00 a 33. En las graficas mencionadas se muestran los intervalos de confianza del 95% para la media, mediana y desviación estándar.



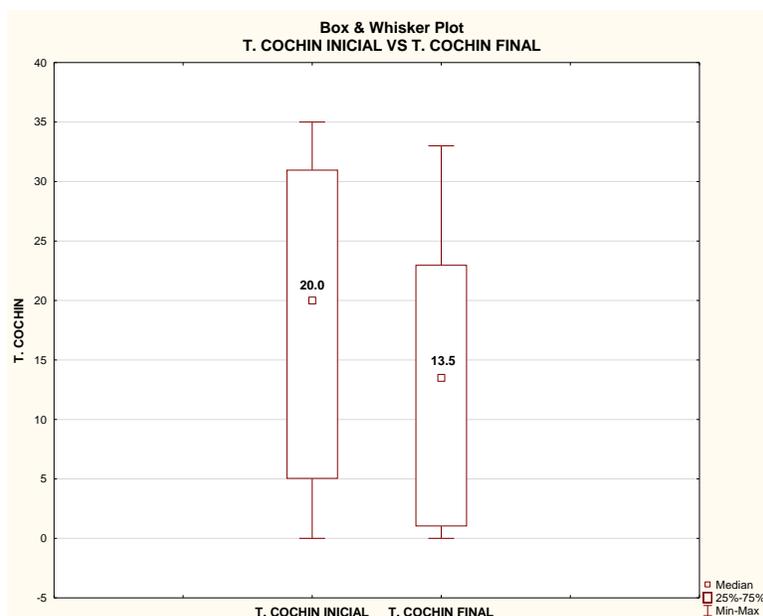
Gráfica 15. Distribución y medidas de resumen estadístico para T. Cochin Inicial.



Gráfica 16. Distribución y medidas de resumen estadístico para T. Cochin Final.

El Análisis Estadístico no paramétrico basado en la prueba pareada de Wilcoxon y prueba del Signo para comparar la respuesta *mediana* del Índice Cochin en los dos momentos de

su evaluación. Ambas pruebas revelaron diferencia estadísticamente significativa: $p = 0.017961$ y $p = 0.023342$ respectivamente. (Gráfica 17 y Tabla 8).



Gráfica 17. Análisis comparativo de la respuesta *mediana* de T. Cochin Inicial vs HAQ Final.

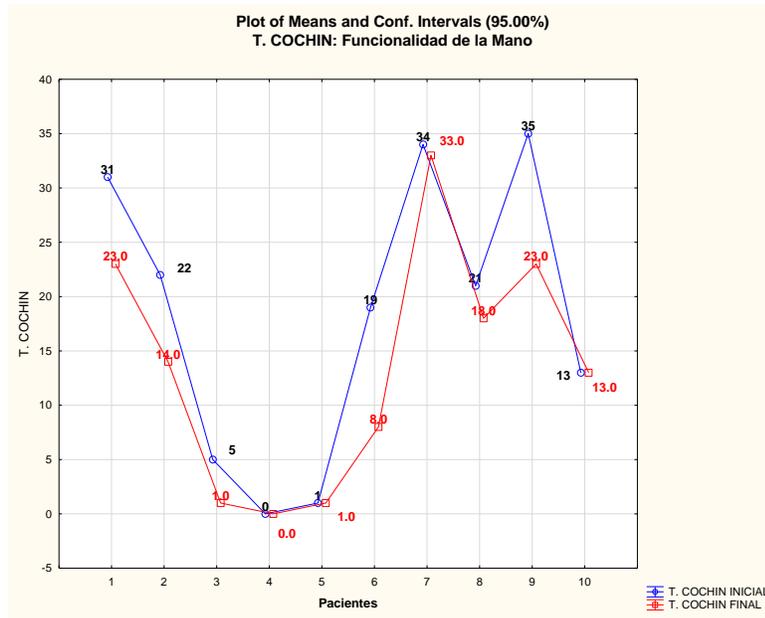
Tabla 8. Significancia estadística de la comparación de la respuesta *mediana* de T. Cochin Inicial vs T. Cochin Final.

Pruebas no paramétricas de Wilcoxon ($p = 0.017961$) y del Signo ($p = 0.023342$).

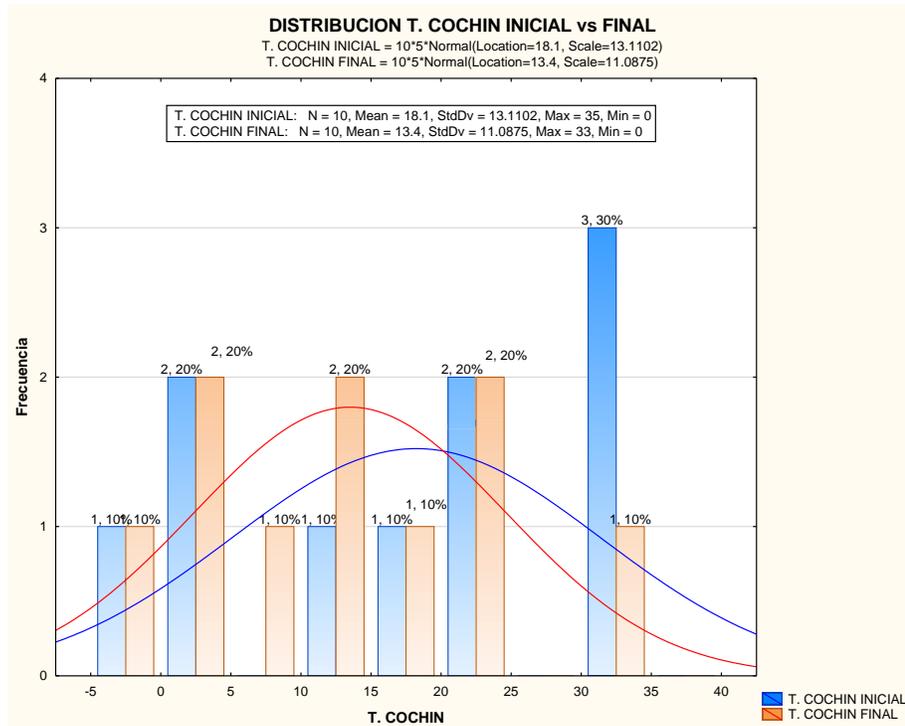
		Wilcoxon Matched Pairs Test (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 2) Marked tests are significant at $p < .05000$			
Pair of Variables		Valid N	T	Z	p-value
T. COCHIN INICIAL & T. COCHIN FINAL		7	0.00	2.366432	0.017961

		Sign Test (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 2) Marked tests are significant at $p < .05000$			
Pair of Variables		No. of Non-ties	Percent $v < V$	Z	p-value
T. COCHIN INICIAL & T. COCHIN FINAL		7	0.00	2.267787	0.023342

El Análisis comparativo, por paciente, de los valores del índice de Cochin pre y post tratamiento se muestra en la Gráfica 19. La evidencia muestral que ofrece esta Gráfica es que también, todos los pacientes obtuvieron una disminución en el índice de Cochin del inicio al final de tratamiento. Los histogramas comparativos de Cochin, pre y post tratamiento, así como sus respectivas distribuciones Gaussianas se muestran en la gráfica 20. También se aprecia el desplazamiento hacia atrás de la distribución Gaussiana post tratamiento, lo que puede interpretarse en una mejoría al final del tratamiento.

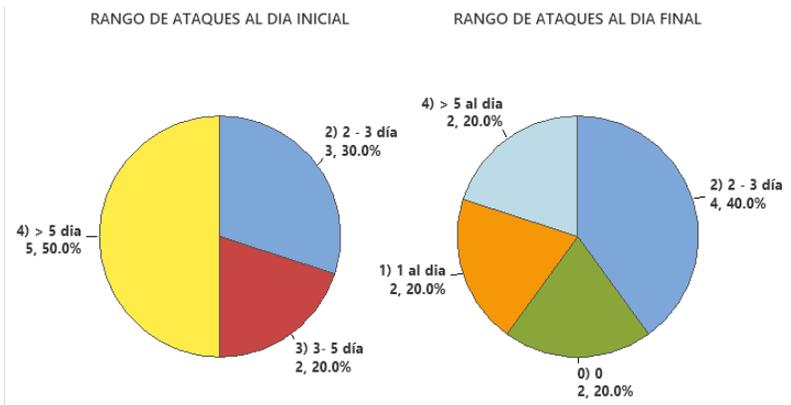


Gráfica 19. Análisis comparativo, por paciente, de los valores T. Cochín pre tratamiento vs T. Cochín post tratamiento.

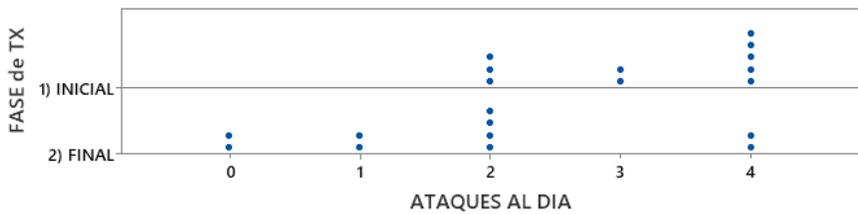


Gráfica 20. Comparativo de los Histogramas muestrales y modelos Gaussianos para T. Cochín pre vs post tratamiento

Las distribuciones del número de ataques al día y tiempo de duración de ataque se presentan en la Gráfica 21 y su dispersión en la gráfica 22. Las frecuencias observadas de ataques al día se dan en la Tabla 12.



Gráfica 21. Distribución de los tiempos de duración de los Ataques por día Pre y post tratamiento. 0: Sin ataques; 1: Un ataque al día; 2: 2 a 3 ataque al día; 4: 5 o mas ataques al día

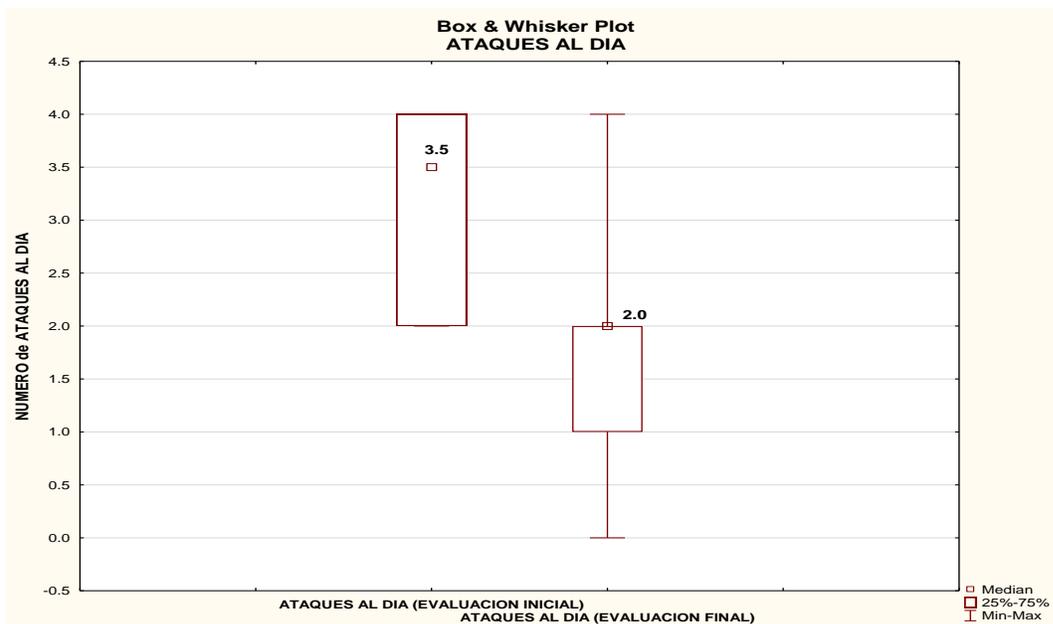


Gráfica 22. Dispersión del número ataques por día pre vs post tratamiento. 0: Sin ataques; 1: Un ataque al día; 2: 2 a 3 ataque al día; 4: 5 o mas ataques al día

RANGO DE ATAQUES AL DIA INICIAL			RANGO DE ATAQUES AL DIA FINAL		
	Conteo	Porcentaje		Conteo	Porcentaje
2) 2 - 3 día	3	30.00	0) 0	2	20.00
3) 3- 5 día	2	20.00	1) 1 al día	2	20.00
4) > 5 día	5	50.00	2) 2 - 3 día	4	40.00
N=	10		4) > 5 al día	2	20.00
			N=	10	

Tabla 12. Frecuencia observada de valores de Rango de Ataques por día

El Análisis Estadístico no paramétrico basado en la prueba pareada de Wilcoxon y prueba del Signo para comparar la respuesta *mediana* del número de ataque al día en los dos momentos de su evaluación se consigna en la Gráfica 23 y Tabla 13. Ambas pruebas revelaron diferencia estadísticamente significativa: $p = 0.017119$ y $p = 0.013328$ respectivamente.



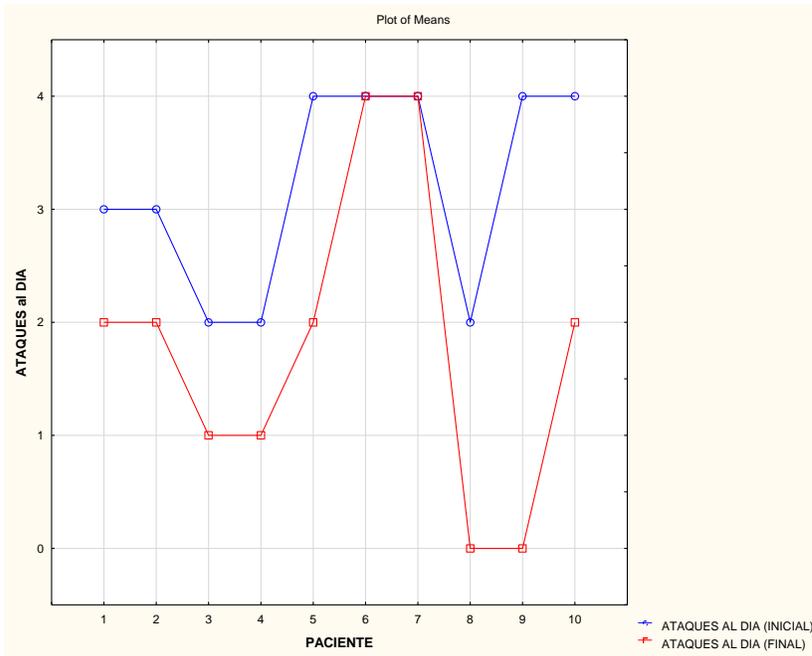
Gráfica 23. Análisis comparativo de la respuesta *mediana* del número de Ataques por día Inicial vs Final.

Tabla 13. Significancia estadística de la comparación de la respuesta *mediana* de numero de Ataques por día Inicial vs Ataques por día Final. Pruebas no paramétricas de Wilcoxon ($p = 0.011719$) y del Signo ($p = 0.013328$).

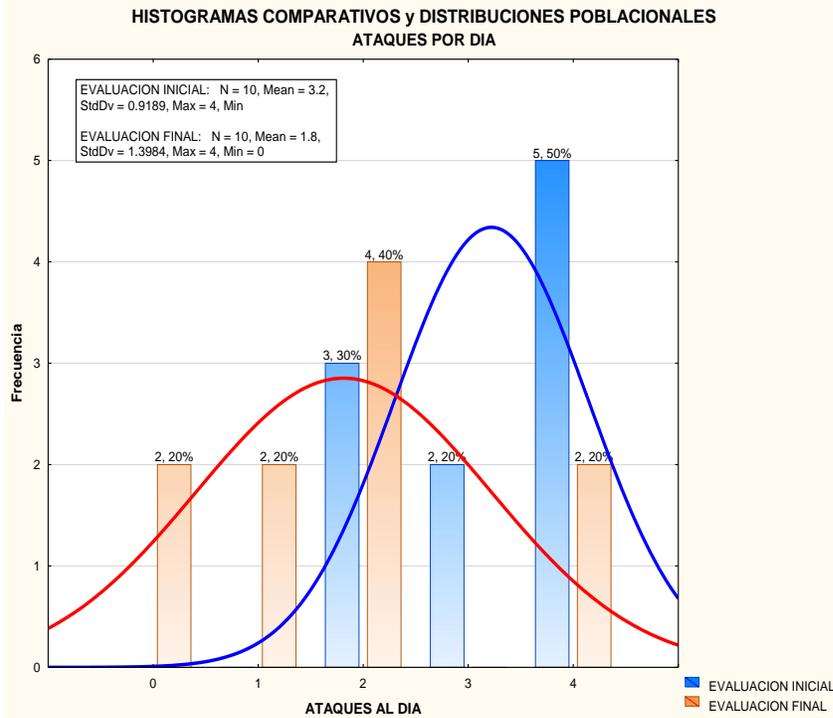
		Wilcoxon Matched Pairs Test (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 3) Marked tests are significant at $p < .05000$			
Pair of Variables		Valid N	T	Z	p-value
ATAQUES AL DIA (EVALUACION INICIAL) & ATAQUES AL DIA (EVALUACION FINAL)		8	0.00	2.520504	0.011719

		Sign Test (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 3) Marked tests are significant at $p < .05000$			
Pair of Variables		No. of Non-ties	Percent $v < V$	Z	p-value
ATAQUES AL DIA (EVALUACION INICIAL) & ATAQUES AL DIA (EVALUACION FINAL)		8	0.00	2.474874	0.013328

Las Gráficas 24 y 25 manifiestan la disminución del numero de ataque del inicio al final del tratamiento.

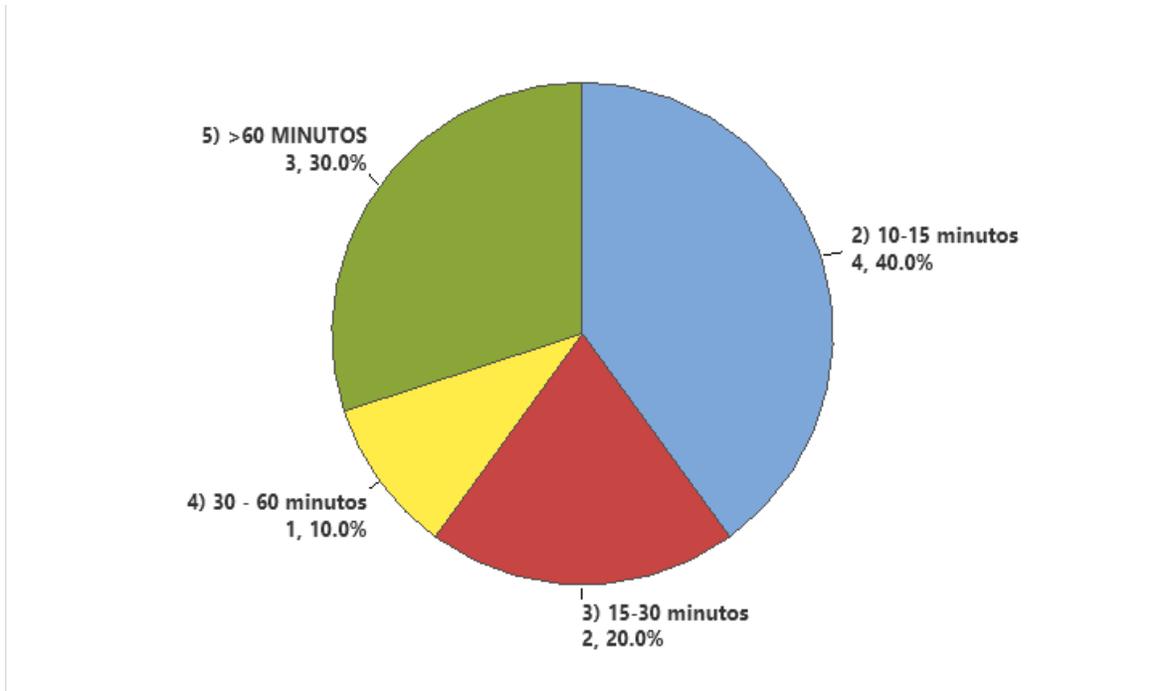


Gráfica 24. Análisis comparativo, por paciente, del número de Ataques por día.

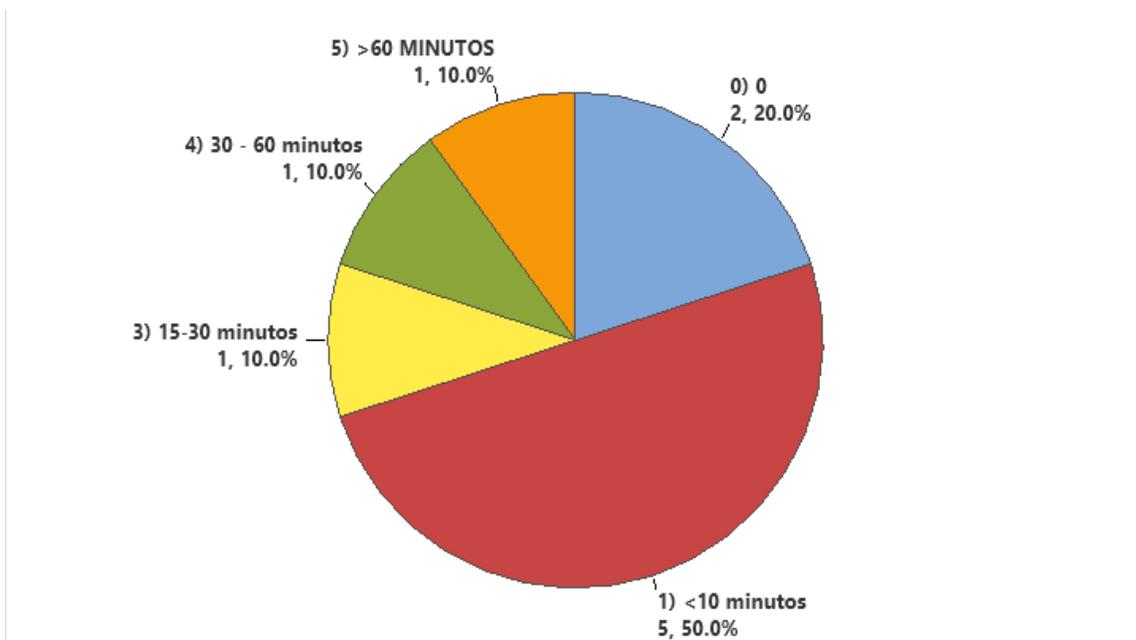


Gráfica 25. Comparativo de los Histogramas muestrales y modelos Gaussianos para Ataques al día pre vs post tratamiento

Las distribuciones del tiempo de duración (min) del ataque en las evaluaciones inicial vs final se muestran en la graficas 26 y 27 .



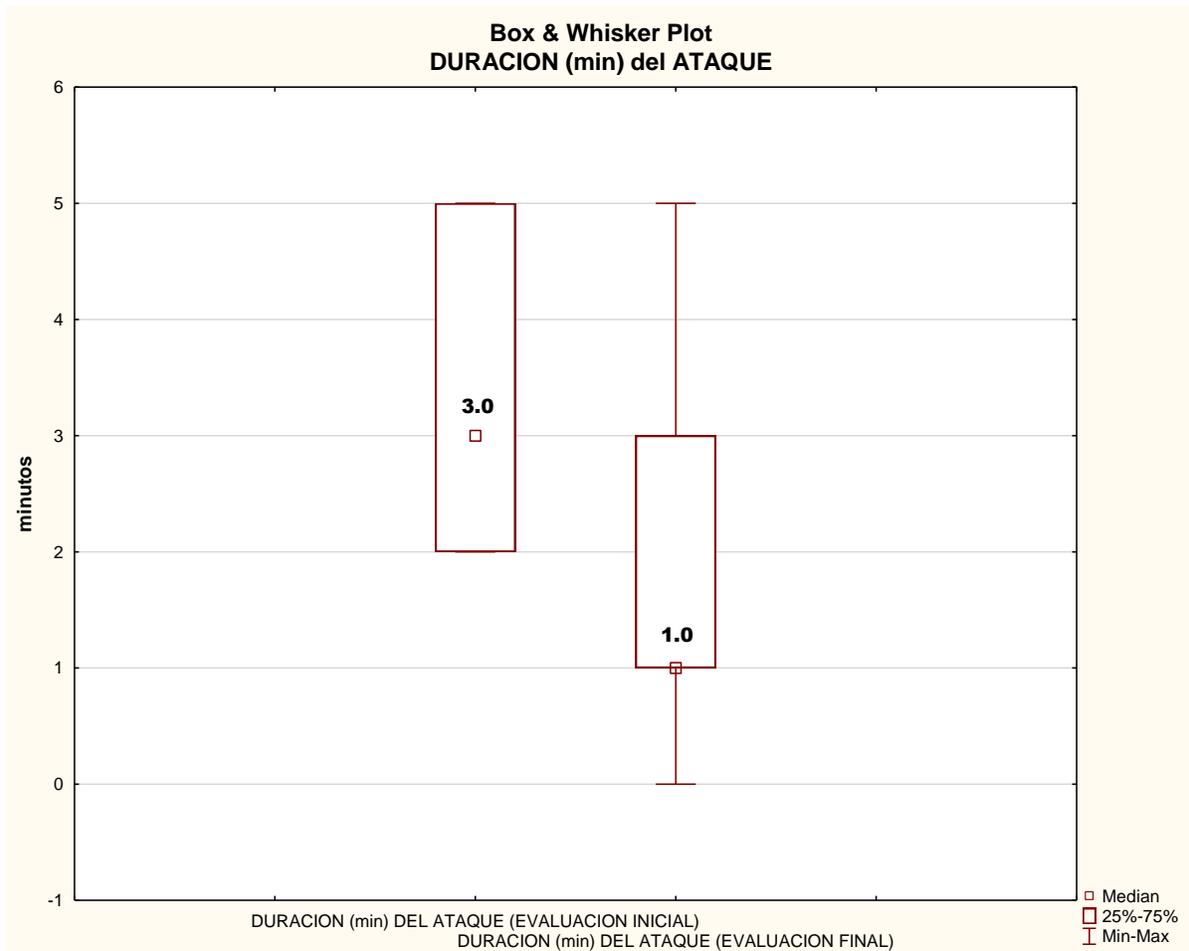
Gráfica 26. Distribución de los rangos de tiempo de duración de los Ataques por día pre tratamiento



Gráfica 27. Distribución de los rangos de tiempo de duración de los Ataques por día post tratamiento.

El Análisis Estadístico no paramétrico basado en la prueba pareada de Wilcoxon y prueba del Signo para comparar la respuesta *mediana* del tiempo de duración de los ataques al día se ilustra en la Gráfica 29 y Tabla 15. Ambas pruebas revelaron diferencia estadísticamente significativa: $p = 0.011719$ y $p = 0.013328$ respectivamente. Las Gráficas 30 y 31

manifiestan la disminución del tiempo de duración de los ataques del inicio al final del tratamiento.



Gráfica 29. Análisis comparativo de la respuesta *mediana* de la duración de Ataque. por día Inicial vs Final.

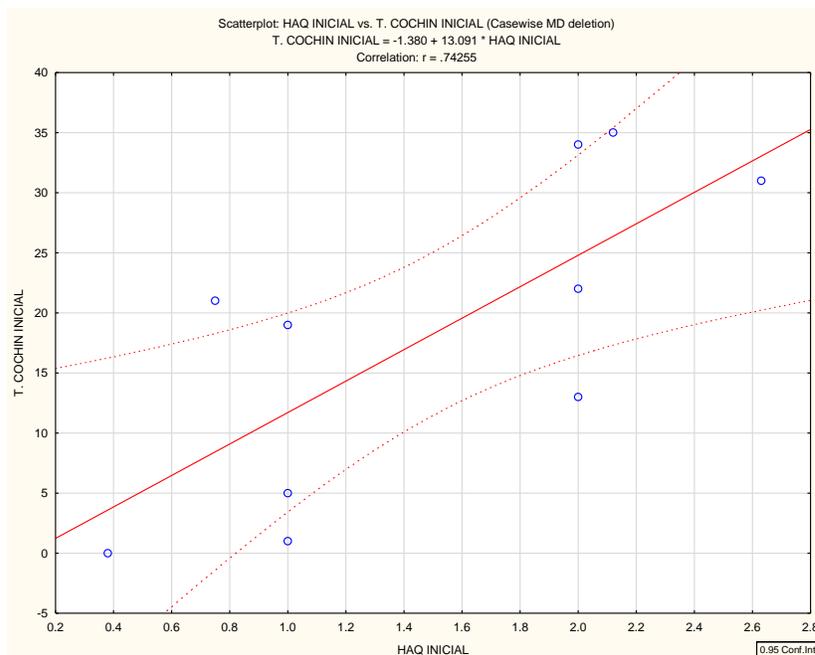
Tabla 15. Significancia estadística de la comparación de la respuesta *mediana* de Duración (min) de Ataques por día Inicial vs Duración de Ataques por día Final. Pruebas no paramétricas de Wilcoxon ($p = 0.011719$) y del Signo ($p = 0.013328$).

Pair of Variables		Sign Test (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 3) Marked tests are significant at p < .05000			
		No. of Non-ties	Percent v < V	Z	p-value
DURACION (min) DEL ATAQUE (EVALUACION INICIAL) & DURACION (min) DEL ATAQUE (EVALUACION FINAL)		8	0.00	2.474874	0.013328

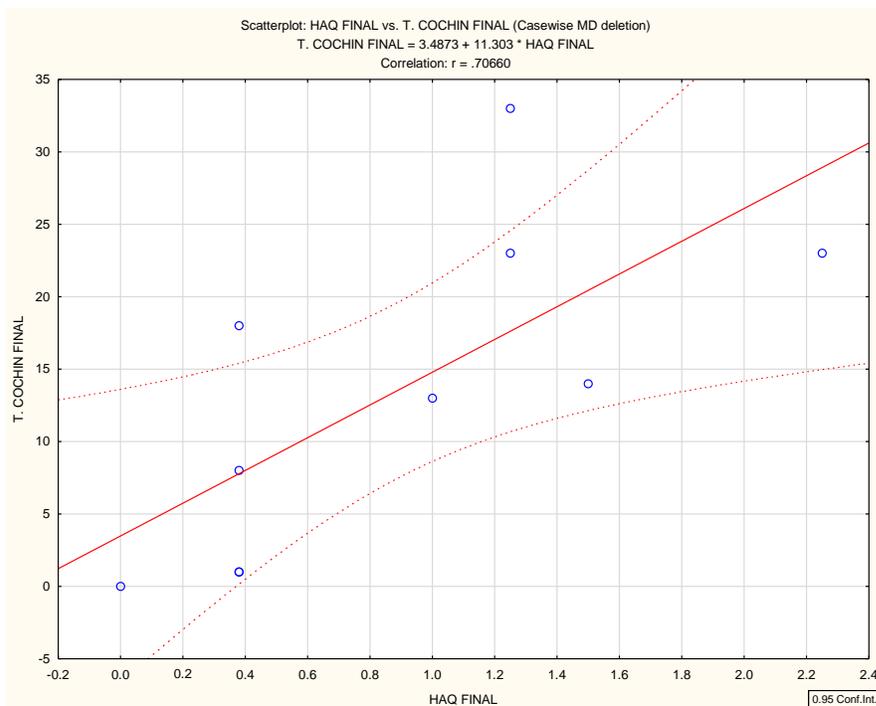
Pair of Variables		Wilcoxon Matched Pairs Test (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 3) Marked tests are significant at p < .05000			
		Valid N	T	Z	p-value
DURACION (min) DEL ATAQUE (EVALUACION INICIAL) & DURACION (min) DEL ATAQUE (EVALUACION FINAL)		8	0.00	2.520504	0.011719

A través del Análisis de Regresión Lineal para los indicadores de Funcionalidad HAQ y T. Cochin se analizó su correlación al inicio y al final del tratamiento. En ambos momentos de valoración se observó una corrección positiva. Se maneja el HAQ como variable predictora del índice Cochin visto como pronóstico. En la fase pre tratamiento, este análisis (Gráfica 41; Tabla 22) determinó un coeficiente de Pearson de magnitud $r = 0.7191$ ($p = 0.019$) y para la evaluación final (Gráfica 42; Tabla 22) se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson de magnitud $r = 0.7066$ ($p = 0.022$).

Este análisis de Regresión permite medir la congruencia – dependencia de los dos indicadores HAQ y Cochin, concluyendo que su correlación es superior al 70%.



Gráfica 41. Diagrama de dispersión para los instrumentos de funcionalidad HAQ y T. Cochin en la fase inicial (pre tratamiento)



Gráfica 42. Diagrama de dispersión para los instrumentos de funcionalidad HAQ y T. Cochin en la fase final (pre tratamiento)

Tabla 22. Resumen de coeficientes de correlación de Pearson y su significancia estadística.

Variable	Correlations (DC 1 in BD_Toxina Botulínica 3) Marked correlations are significant at $p < .05000$ N=10 (Casewise deletion of missing data)	
	T. COCHIN INICIAL	T. COCHIN FINAL
HAQ INICIAL	.7425 $p=.014$.7191 $p=.019$
HAQ FINAL	.7427 $p=.014$.7066 $p=.022$

MÉTODOS ESTADÍSTICOS EMPLEADOS

I) Estadística Descriptiva:

I) Se describieron los datos obtenidos mediante:

- a) Tablas Frecuencias
- b) Medidas de Tendencia Central: Media Aritmética, Mediana y Moda
- c) Medidas de Dispersión: Rango, Rango Intercuartílico, Desviación estándar y Percentiles.
- d) Tablas de Contingencia
- e) Gráficas: Histogramas, de Caja Bigote, Gráficas ANOVA para la comparación de Promedios y Medianas; Graficas de Puntos, Circulares, de dispersión

II) Estadística Inferencial:

Para la comparación de las respuestas promedio se emplearon los métodos estadísticos:

- a) Análisis No Paramétrico: Pruebas de Wilcoxon y del Signo
- b) Análisis de varianza (ANOVA Paramétrico) de Fisher.
- c) Prueba Post Hoc o Post ANOVA de Tukey para las comparaciones múltiples.
- d) Prueba t – Student para dos muestras dependientes.
- e) Análisis de Regresión Lineal

Software Empleado

- a) Statistica 13.5
- b) Minitab 20.4
- c) Hoja Electrónica Excel

DISCUSIÓN:

Evaluamos 10 pacientes , de los cuales 90% fueron del sexo femenino y 10% fue del género masculino. La edad promedio fue de 47.1 ± 17.9 años. El 50% padecía esclerosis sistémica limitada, 30 % lupus eritematoso sistémico, 10% esclerosis sistémica difusa y 10 % enfermedad mixta del tejido conectivo. Todos lo pacientes incluidos en este estudio se encontraban bajo tratamiento farmacológico convencional el cual no fue suspendido en ningun momento del estudios ; dentro de los medicamento convencionales con los cuales estaban siendo tratados los pacientes se encuntran : nifedipino, diltiazem, sildenafil y parches de trinitrato de glicerilo, Los valores medianos de HAQ inicial fueron de 1.5 y final 0.7. Se aplicó la prueba pareada de Wilcoxon para medir la significancia estadística de la diferencia observada en HAQ ($p = 0.005062$); para el test de Cochín se obtuvo mediana inicial 20 ,final 13.50 ($p = 0.017961$).

Con respecto al número de ataques al día y duración de los mismos también se observaron diferencias estadísticamente significativas del pre al post tratamiento ($p= 0.0117$, $p = 0.011719$ respectivamente).

CONCLUSIONES:

El tratamiento con toxina botulínica tipo A es una alternativa que promete mejoría de muchas manifestaciones clínicas relacionadas al Raynaud severo, es segura y podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya que se observó mejoría clínica y estadística significativas en test HAQ y Cochín. Por lo que esta investigación sirve de base para ampliar el número de pacientes beneficiados y sacar conclusiones estadísticas de mayor peso, además para que en futuras investigaciones se valore el tiempo del beneficio y la frecuencia

de aplicación del tratamiento así como para valorar si existen diferentes grados de respuesta según la enfermedad de base.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Responsables	Periodo
Evaluación por comités	Dr. Víctor Manuel Rosales Pablo Dra. Ana Patricia Castillo Herrera	Julio-agosto 2022
Desarrollo del estudio	Dr. Víctor Manuel Rosales Pablo Dra. Ana Patricia Castillo Herrera	Septiembre 2022-Febrero 2023
Análisis de información y tesis	Dr. Víctor Manuel Rosales Pablo Dra. Ana Patricia Castillo Herrera	Febrero 2023

Aportaciones o beneficios generados para el instituto

Identificación de una herramienta terapéutica para pacientes con fenómeno de Raynaud secundario refractario a tratamiento convencional

Prespectivas

Los resultados del estudio servirán para identificar áreas de oportunidad que coadyuven en la actividad asistencial que requieren los pacientes con fenómeno de Raynaud secundario refractarios a tratamiento convencional.

Difusión

Presentación como trabajo libre del Congreso Mexicano de Reumatología
Se preparará un manuscrito científico para someterlo a evaluación para su publicación en revista indexada.

Patrocinadores

Nombre del Fondo	Ninguno
Nombre del Laboratorio	Ninguno

Nombre de la Institución u Organismo	Ninguno
Monto	Ninguno

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Musa R, Qurie A. Raynaud Disease. StatPearls [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499833/>
2. Fardoun MM, Nassif J, Issa K, Baydoun E, Eid AH. Raynaud's Phenomenon: A Brief Review of the Underlying Mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7(438):1–13.
3. Temprano Katherine. A Review of Raynaud's Disease . *Mo Med*. 2016;113(2):123–6.
4. Maundrell A, Proudman SM. Epidemiology of Raynaud's Phenomenon. Wigley Fredrick, Herrick Ariane, Flavahan Nicholas, editors. *Raynaud's Phenomenon*. New York: Springer; 2015. 21–35 p.
5. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2015;5(3):1–9.
6. Herrick A, Muir L. Raynaud's phenomenon (secondary). *BMJ Clinical Evidence*. 2014 Oct 14;2014(1125):1–8.
7. Raynaud's Phenomenon or Disease Treatment & Types | NIAMS [Internet]. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.niams.nih.gov/health-topics/raynauds-phenomenon>
8. Ruaro B, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Paolino S, Alessandri E, et al. Microvascular damage evaluation in systemic sclerosis: the role of nailfold videocapillaroscopy and laser techniques. *Reumatismo*. 2017;69(4):147–55.
9. Sunderkötter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(Suppl 3):33–5.
10. Nawaz I, Nawaz Y, Nawaz E, Manan MR, Mahmood A. Raynaud's Phenomenon: Reviewing the Pathophysiology and Management Strategies. *Cureus*. 2022;14(1):1–15.
11. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud's phenomenon: From molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(6):655–67.
12. Raynaud's disease - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/raynauds-disease/diagnosis-treatment/drc-20363572>
13. Maldonado G, Ríos C. Fenómeno de Raynaud asociado a ácido nítrico: reporte de un caso. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2017;24(1):48–53.
14. Fábían B, Csiki Z, Bugán A. [Quality of life of patients with Raynaud's disease]. *Orv Hetil*. 2018;159(16):636–41.
15. Taylor I, Silva I, Barreto S, Soares C, Mendes J. Raynaud's Phenomenon Impact on Quotidian Quality of Life. *International Journal of Online and Biomedical Engineering (iJOE)*. 2020;16(09):88–104.
16. Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ) [Internet]. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/07/HAQ-SER-SPANISH-QUESTIONNAIRE.pdf>
17. Puntuación del cuestionario de discapacidad HAQ [Internet]. [cited 2022 Jul 10]. Available from: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/HAQ_INDICE.pdf
18. Batlle-Gualda E, Chalmeta Verdejo C. Calidad de vida en la artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología [Internet]*. 2002;1:9–21. Available from: URL_WEBes-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-calidad-vida-artritis-reumatoide-13040337
19. Bande JM, Papisidero SB, Medina MA, Santa Cruz MJ, Klajn DS, Caracciolo JÁ, et al. Validación del HAQ-UP-A (Health Assessment Questionnaire-Upper limbs Argentine version) en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2021;17(1):20–4.

20. Molina Maria Josefina, Nitsche Alejandro. Evaluación de Funcionalidad de manos y compromiso bucal mediante test funcionales en pacientes con esclerodermia [Internet]. [cited 2022 Jul 10]. Available from: https://www.reumatologia.org.ar/recursos/evaluacion_de_discapacidad_de_manos_mediante_test_funcionales_gesar_esclerodermia.pdf
21. Gheorghiu AM, Gyorfı H, Capotă R, Matei A, Oneață R, Bojincă M, et al. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change of the Cochin Hand Functional Disability Scale and Testing the New 6-Item Cochin Hand Functional Disability Scale in Systemic Sclerosis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2021;27(3):102–6.
22. Arreguín Reyes R, López López CO, Álvarez Hernández E, Medrano Ramírez G, Montes Castillo MD la L, Vázquez-Mellado J. Evaluación de la función de la mano en las enfermedades reumáticas. Validación y utilidad de los cuestionarios AUSCAN, m-SACRAH, DASH y Cochin en Español. *Reumatología Clínica*. 2012;8(5):250–4.
23. NIHR Evidence - Calcium channel blockers are useful in managing Raynaud's phenomenon - Informative and accessible health and care research [Internet]. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://evidence.nihr.ac.uk/alert/calcium-channel-blockers-are-useful-in-managing-raynauds-phenomenon/>
24. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;2012(7):1–41.
25. Raynaud's disease - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/raynauds-disease/diagnosis-treatment/drc-20363572>
26. Dhaliwal K, Griffin MF, Salinas S, Howell K, Denton CP, Butler PEM. Optimisation of botulinum toxin type a treatment for the management of Raynaud's phenomenon using a dorsal approach: a prospective case series. *Clinical Rheumatology*. 2019;38(12):3669–76.
27. Ángel J, Zambrano F. Uso de toxina botulínica tipo A en fenómeno de Raynaud, a propósito de un caso. *Revista Boliviana de Cirugía Plástica*. 2018;2(5):25–8.
28. Valdeolivas-Casillas N, Medina-Montalvo MS, Polo-Rodríguez I, Ruiz-Gutiérrez L, Moruno-Cruz H, Izquierdo-Sancho C. Tratamiento con toxina botulínica del fenómeno de Raynaud severo. *Piel Formación continuada en dermatología*. 2015;30(7):410–5.
29. Medina S, Gómez-Zubiaur A, Valdeolivas-Casillas N, Polo-Rodríguez I, Ruíz L, Izquierdo C, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon: A three-year follow-up study. *European Journal of Rheumatology*. 2018;5(4):229.
30. Nawaz I, Nawaz Y, Nawaz E, Manan MR, Mahmood A. Raynaud's phenomenon: Reviewing the pathophysiology and management strategies. *Cureus*. 2022 Jan 28;14(1).
31. Herrick AL. Evidence-based management of Raynaud's phenomenon. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2017 Dec 1;9(12):317.
32. Levien TL. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6(1):167.
33. Ángel J, Zambrano F. Uso de toxina botulínica tipo A en fenómeno de Raynaud, a propósito de un caso. *Revista Boliviana de Cirugía Plástica*. 2018 Nov 18;2(5):25–8.
34. Cartee T v., Monheit GD. An overview of botulinum toxins: past, present, and future. *Clin Plast Surg* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Jul 10];38(3):409–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21824539/>
35. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, Follmar K, Yenokyan G, Leatherman G, et al. The therapeutic efficacy of botulinum toxin in treating scleroderma-associated Raynaud's phenomenon: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial assessing. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug 1;69(8):1661.
36. Lewandowski M, Świerczewska Z, Barańska-Rybak W. Off-Label use of botulinum toxin in dermatology-current state of the art. *Molecules*. 2022 May 13;27(10):3143.