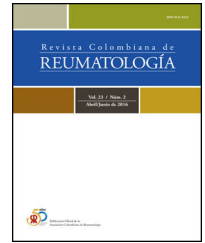




Asociación
Colombiana de
Reumatología®

Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreu



Investigación original

Estudio retrospectivo sobre la efectividad de la infiltración ecoguiada interdigital de toxina botulínica para el tratamiento del fenómeno de Raynaud



Ángel Estuardo Plasencia Ezaine^a, Marco Aurelio Ramírez Huaranga^{a,*},
Rocío Arenal López^a, David Castro Corredor^b, Verónica Salas Manzanedo^b,
María Dolores Mínguez Sánchez^b y Elisa Sánchez Rodríguez^c

^a Reumatología Intervencionista, Unidad de Tratamiento del Dolor Crónico, Hospital General Universitario, Ciudad Real, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario, Ciudad Real, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de noviembre de 2023

Aceptado el 21 de febrero de 2024

On-line el 1 de mayo de 2024

Palabras clave:

Enfermedad de Raynaud
Toxina botulínica tipo A
Procedimientos terapéuticos
Esclerosis sistémica

R E S U M E N

Introducción: El fenómeno de Raynaud (FR) es una condición vasoespástica que conlleva una carga significativa de dolor y discapacidad. Cuando las terapias habituales no son suficientemente efectivas, surge la necesidad de buscar otras alternativas terapéuticas, como la toxina botulínica (TB) interdigital.

Objetivo: Determinar la mejoría clínica de los pacientes con FR (número de episodios diarios, EVA durante episodios, duración de los episodios y el Raynaud Condition Score).

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de los pacientes con FR a quienes se les realizó una infiltración ecoguiada interdigital de TB tipo A. Se obtuvieron los datos de los controles posprocedimiento (meses 1, 3 y 6) y se realizó el análisis mediante la prueba de Wilcoxon, para lo cual se empleó el programa StatPlus.

Resultados: Se realizó el estudio en ocho pacientes (100% mujeres) con una media de edad 48,5 años, todas con FR secundario a una enfermedad sistémica (87,5% esclerosis sistémica). Se evidenciaron diferencias significativas (mediana y rango intercuantílico) en el número de los episodios de FR en el primer mes ($p = 0,043$). La EVA de dolor de cada episodio se redujo el primer mes ($p = 0,027$) y en el tercer mes ($p = 0,043$). Se encontraron diferencias en el Raynaud Condition Score al primer mes ($p = 0,027$) y al tercer mes ($p = 0,043$).

Conclusiones: La TB tipo A infiltrada de forma ecoguiada interdigital podría ser un tratamiento adyuvante para los pacientes con FR.

© 2024 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hurauma@hotmail.com (M.A. Ramírez Huaranga).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2024.02.005>

0121-8123/© 2024 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Retrospective study on the effectiveness of ultrasound-guided interdigital injection of botulinum toxin for the treatment of Raynaud's phenomenon

A B S T R A C T

Keywords:

Raynaud's disease
Botulinum toxin type A
Therapeutic procedures
Systemic sclerosis

Introduction: Raynaud's phenomenon (RP) is a vasospastic condition that carries a significant burden of pain and disability. When conventional therapies are not sufficiently effective, the need arises to explore other therapeutic alternatives such as interdigital botulinum toxin (BT) injection.

Objective: To determine clinical improvement in patients with RP (number of daily episodes, Visual Analogue Scale (VAS) during episodes, duration of episodes, and Raynaud Condition Score).

Materials and methods: Observational, descriptive, retrospective study of patients with RP who received ultrasound-guided interdigital injection of type A BT. Data from post-procedure controls (months 1, 3, and 6) were obtained, and analysis was performed using the Wilcoxon test through the StatPlus programme.

Results: The study was conducted on 8 patients (100% female) with a mean age of 48.5 years, all of whom had RP secondary to a systemic disease (87.5% systemic sclerosis). Significant differences were observed (median and interquartile range) in the number of RP episodes in the first month ($P = .043$). The pain VAS for each episode decreased in the first month ($P = .027$) and in the third month ($P = .043$). Differences were found in the Raynaud condition score in the first month ($P = .027$) and the third month ($P = .043$).

Conclusions: Ultrasound-guided interdigital injection of type A BT could be an adjuvant treatment for patients with RP.

© 2024 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

El empleo de la toxina botulínica (TB) en medicina con fines terapéuticos se inició en la década de 1980. Desde entonces se han ido incrementando progresivamente sus posibles aplicaciones terapéuticas¹⁻³. Su principal y más conocido mecanismo es la inhibición de la liberación de acetilcolina (ACh) en las terminales presinápticas, lo cual tiene como consecuencia una reducción de la actividad de la fibra muscular⁴.

El fenómeno de Raynaud (FR) es una condición vasoespástica que conlleva una carga significativa de dolor y discapacidad. Su prevalencia se estima entre el 3 y el 5% de la población general y puede ocurrir como un fenómeno primario o secundario a una amplia gama de condiciones médicas subyacentes, entre ellas las enfermedades autoinmunes sistémicas (enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus, esclerosis sistémica, etc.)^{5,6}. El manejo incluye evitar la exposición al frío, el uso de capas de protección y el abandono del hábito tabáquico. Cuando estas medidas no son suficientes, se inicia el tratamiento farmacológico simple o en asociación. Las herramientas más utilizadas para evaluar la respuesta terapéutica en el fenómeno de Raynaud son el *Raynaud's Condition Score* (RCS), el cuestionario de evaluación del fenómeno de Raynaud y el registro de diario de síntomas. Sin embargo, en algunas ocasiones estas terapias no son suficientemente efectivas, por lo que surge la necesidad de buscar otras alternativas terapéuticas, como la TB interdigital⁶⁻⁹.

En los estudios en ciencias básicas la TB tipo A ha demostrado bloquear la conducción nerviosa simpática y de esta

manera reducir la vasoconstricción, y dicho mecanismo podría explicar la utilidad de la TB en el FR². Esta respuesta se ha evidenciado en algunos estudios en los que no solo se pudo objetivar una mejoría subjetiva en lo relacionado con la cuantificación del dolor y el entumecimiento^{10,11}, sino también en lo relacionado con las úlceras digitales^{10,12,13}. A día de hoy, no existe un consenso en cuanto a la cantidad de TB que se debe administrar, ni en cuanto a la técnica de administración, ya que se han utilizado diversos protocolos, los cuales incluyen la administración intercarpiana por vía palmar¹⁰ y la parametacarpofalángica bilateral^{11,14}, así como otras técnicas mixtas, todas a través de puntos de referencia preestablecidos, y cuya respuesta ha sido variable, desde dos meses a más de un año. Hasta el momento se han realizado diversos reportes aislados de casos¹⁵⁻¹⁷, como también trabajos prospectivos y principalmente retrospectivos que incluyen la administración de la TB por punción en los tejidos de la mano utilizando reparos anatómicos y con un seguimiento clínico, de temperatura, angiográfico o de diferentes scores^{14,18-20}.

Por todo ello, el objetivo de nuestro estudio fue determinar la mejoría clínica del fenómeno de Raynaud tras la infiltración ecoguiada interdigital de TB.

Metodología

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que se analizaron los registros desde enero de 2020 a diciembre de 2021 de los pacientes con FR primario o secundario, diagnosticados según criterios clínicos, analíticos y capilaroscópicos

por su reumatólogo tratante y en seguimiento por dicho servicio, con respuesta parcial al tratamiento conservador habitual (más de cinco episodios diarios o un EVA del dolor mayor a 5/10), a quienes se les realizó una infiltración ecoguiada interdigital de TB. Se excluyeron los pacientes que no contaban con registro de la evolución del Raynaud o que discontinuaron el seguimiento.

Se recogió información sobre las variables:

- Sociodemográficas.
- Características clínicas: perfil de autoinmunidad, hábito tabáquico, RCS validado al español (descrito en una escala continua del 0 al 100 y que valora la dificultad del paciente en sus actividades de la vida diaria relacionada con las molestias en las manos secundarias al FR), número de crisis diarias, duración en minutos de cada crisis, escala visual analógica (EVA) del dolor en las crisis de FR, medicación de base para el control de síntomas, medicación de rescate.
- Variables de resultados: disminución del RCS > 30 puntos, disminución del número de crisis diarias > 30%, disminución de la duración de las crisis > 30%, disminución del EVA de las crisis > 3 puntos, duración de la mejoría y complicaciones tras procedimiento.

El procedimiento se llevó a cabo según el protocolo de nuestro centro:

- Las infiltraciones a nivel de la mano son procedimientos muy comunes para los especialistas en cirugía de mano y dermatólogos. Sin embargo, otras especialidades, como rehabilitación, y los que hemos recibido entrenamiento en ecografía musculoesquelética, podemos reconocer fácilmente el espacio interfascial de la musculatura palmar y digital de las manos para la realización de procedimientos a este nivel.
- 100 UI de toxina botulínica tipo A (Botox®) se diluyeron en 2 cc de lidocaína al 1% sin epinefrina y se repartió en dos jeringas de 1 ml cada una; se empleó una aguja de 27 G y 40 mm de longitud.
- Se cubrió la zona que se iba a tratar con clorhexidina y posteriormente con campos estériles.
- Mano en posición supina, ubicando los músculos lumbricales. Se administraron 5 UI de TB en la fascias de los lumbricales 1.º al 4.º, 5 UI adicionales entre las fascias del flexor corto y el abductor corto del primer dedo, y 5 UI entre las fascias del flexor corto del quinto dedo y el abductor corto del quinto dedo. El objetivo fue disecar las fascias adyacentes a los nervios digitales palmares y las arterias digitales palmares (fig. 1).
- En la zona dorsal de la mano se identificaron los músculos interóseos dorsales y ventrales de la mano por debajo de la cabeza de los metacarpianos. Se administraron 5 UI entre las fascias de los interóseos del 2.º al 4.º, y 5 UI entre el primer interóseo dorsal y el aductor del primer dedo (fig. 2).

La información recolectada se ingresó en una base de datos de Microsoft Excel diseñada para el estudio. Se describieron las variables usando medidas de frecuencia y medidas de tendencia central/dispersión, según correspondiera. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para estimar el cambio en los

diferentes momentos de medición. Las variables estudiadas no presentaron una distribución normal, por lo cual la comparación de medias se realizó con la prueba de Wilcoxon para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medidas registradas antes de la realización del procedimiento y después de la realización de este. La descripción de estas diferencias se realizará a través de la mediana y el rango intercuantílico. Se empleó el programa informático StatPlus v.7.7.11.

Resultados

Se identificó a diez pacientes, dos de los cuales fueron excluidas por no contar con controles posteriores, por lo que se realizó el estudio con ocho pacientes (100% mujeres), con una media de edad 48,5 años, un tiempo de evolución del fenómeno de Raynaud de 11,25 años (5-20), todas con FR secundario a una enfermedad sistémica (87,5% esclerosis sistémica). El 75% estaban en tratamiento con calcioantagonistas y el 62,5% con bosentán, en tanto que el 25% recibía tratamiento con prostaglandinas intravenosas, el 25% con antiagregantes y el 12,5% con inhibidores de la PDE5 (tabla 1).

El 75% (6/8) de los procedimientos fueron efectivos entre uno y siete meses. El primer mes se redujo el número de episodios de FR (8 [6,75-8] vs. 6 [5,75-7], $p=0,043$). Sin embargo, a los tres y seis meses los controles no evidenciaron diferencias significativas. Dos de ocho pacientes lograron reducir el 30% del número de episodios al mes y a tres meses, pero ninguno lo alcanzó a los seis meses. En relación con la intensidad del dolor (EVA) en los episodios del FR, se evidenció una diferencia al primer mes (7 [7-8] vs. 4 [3-5,5], $p=0,027$), al tercero (8 [6,75-8] vs. 4 [3-7], $p=0,043$), pero no al sexto; cuatro de ocho pacientes redujeron > 3 puntos hasta los tres meses, en tanto que dos de ocho lo hicieron a los seis meses. Con respecto a la duración de los episodios de FR descritos por las pacientes, no se encontraron diferencias significativas al primero, al tercer o al sexto mes; solo un paciente logró reducir > 30% la duración de las crisis hasta el tercer mes. Finalmente, se evidenció una reducción del RCS al mes del procedimiento (62,5 [60-65] vs. 35 [30-52,5], $p=0,027$), al tercer mes (62 [60-65] vs. 40 [30-60], $p=0,043$), pero no al sexto mes. Cuatro de los pacientes mantuvieron una reducción > 30 puntos el RCS a los tres meses, y tres hasta los seis meses (tabla 2).

El procedimiento fue bien tolerado, aunque se presentó algún tipo de efecto adverso en tres pacientes (3,5%), un episodio vasovagal, y dos reportaron disminución de la sensibilidad en los pulpejos de los dedos y disminución de la fuerza muscular en los dedos de la mano, que fue leve y de siete a catorce días.

Discusión

En nuestro estudio, el 75% de los pacientes evidenciaron una mejoría promedio de 4,3 meses. El número de episodios diarios se redujo significativamente solo en el primer mes, mientras que la mejoría del EVA y del RCS fue significativa hasta los tres meses del tratamiento con toxina botulínica, y se mantuvo posteriormente cierta mejoría a los seis a siete meses, aunque ya no significativa.

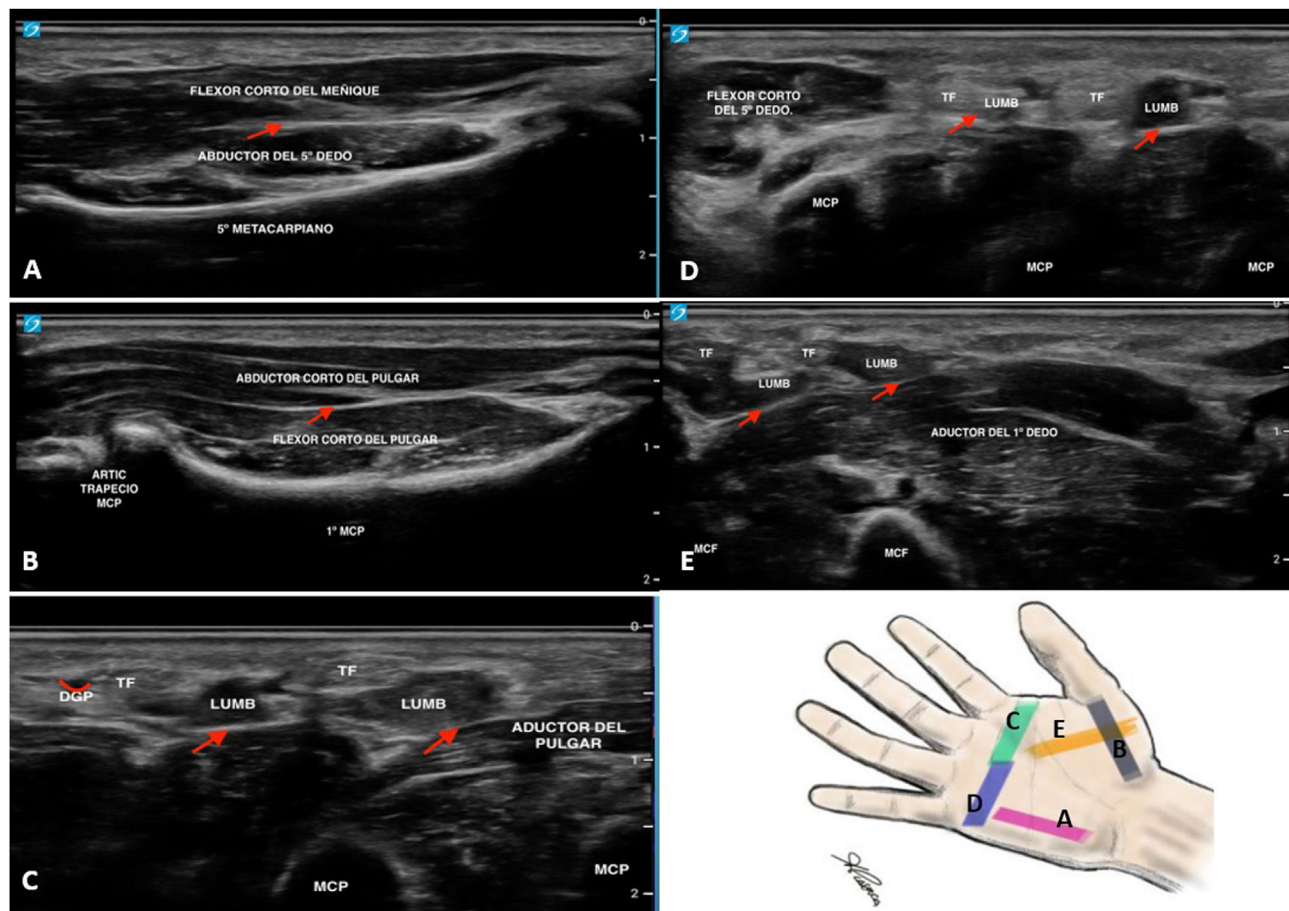


Figura 1 – Abordaje de la cara palmar de la mano, posicionamiento de la sonda lineal para la identificación del espacio interfacial para la administración de la toxina botulínica (flecha roja).

LUMB: músculos lumbricales; MCF: metacarpofalángica; MCP: metacarpo; TF: tendón flexor.

Fuente: elaboración propia.

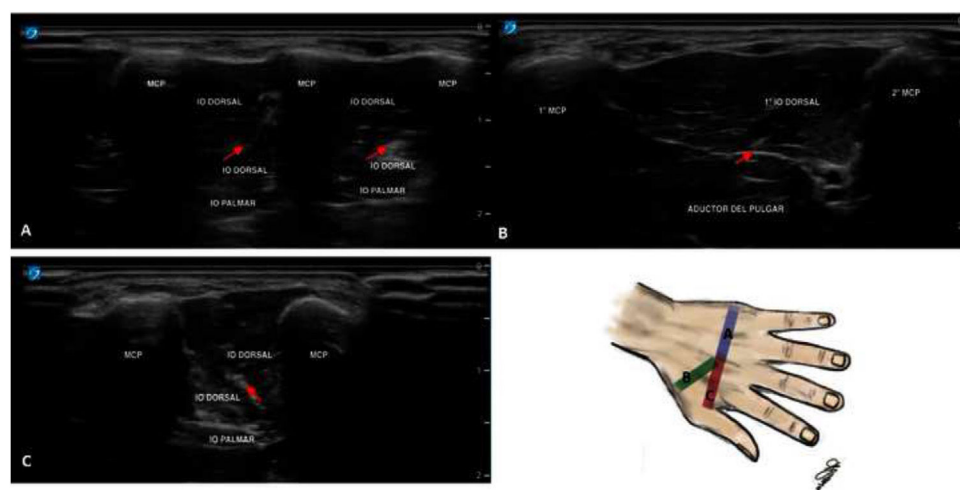


Figura 2 – Abordaje de la cara dorsal de la mano, posicionamiento de la sonda lineal para la identificación del espacio interfacial para la administración de la toxina botulínica (flecha roja).

IO: interóseo; MCP: metacarpo.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico	TE del Raynaud (años)	Úlceras digitales	Medicación
1	F	53	LES	11	No	HCQ, AML, AAS
2	F	46	SSc	8	No	HCQ, AZA, BST, AML
3	F	42	SSc	5	Si	MCF, BST, AML
4	F	62	SSc	20	Si	MTX, BST, ILO, AAS
5	F	44	SSc	11	No	HCQ, AML, BST
6	F	49	SSc	13	No	MCF, HCQ, BST
7	F	50	SSc	14	Si	MTX, AML, ILO
8	F	42	SSc	8	No	AZA, AML, PDE5I

AAS: ácido acetilsalicílico; AML: amlodipino; AZA: azatioprina; BST: bosentan; F: femenino; HCQ: hidroxycloquina; ILO: iloprost; LES: lupus eritematoso sistémico; MCF: micofenolato; MTX: metotrexato; PDE5I: inhibidor de la fosfodiesterasa 5; SSc: esclerosis sistémica; TE: tiempo de evolución.

Tabla 2 – Respuesta clínica tras la administración ecoguiada de toxina botulínica

Variable	Basal	1.º mes	3.º mes	6.º mes
N.º de episodios	8	5,75	6,12	7
Intensidad del dolor por EVA	7	4	4	6
Duración de los episodios (minutos)	14	12,5	12,5	13,75
RCS	62,5	35	40	48

EVA: escala visual analógica; RCS: Raynaud Condition Score.

En un estudio realizado en invierno por Motegi et al.¹⁰, a partir de 45 pacientes (91% mujeres) con esclerosis sistémica (58% limitada) a los que se les administro TB interdigital, se observó una reducción del 80% de la intensidad del dolor de las crisis del FR que se mantuvo a los cuatro meses ($p < 0,01$) y fue significativamente mejor que en el grupo control ($p < 0,05$). Asimismo, tras analizar el RCS se objetivó una reducción del 50-70% respecto al basal ($p < 0,01$) y respecto al grupo control ($p < 0,05$). Otro estudio en 11 paciente reportó una mejoría significativa en la intensidad y el número de agudización del FR tras la administración de TB interdigital en pacientes con esclerosis sistémica ($p = 0,005$ y $p = 0,01$, respectivamente)²¹.

Al comparar la efectividad de la TB con las prostaglandinas intravenosas (PGIV), un estudio publicado en 2021 con 21 pacientes con esclerosis sistémica comparó la efectividad a las cuatro semanas de la TB y las PGIV en los episodios de FR y úlceras digitales, y se observó que en ambos grupos hubo una mejoría de las úlceras digitales (TB 95,5% vs. PGIV 90,5%; $p < 0,0001$), así como de la intensidad del dolor por EVA de los episodios (TB 4,9 a 2,54; $p < 0,0001$ vs. PGIV 5,05 a 2,67; $p < 0,0001$)²².

En cuanto a la duración de la efectividad, los estudios reportan que la TB podría generar un alivio significativo de la sintomatología entre tres y cuatro meses²⁰. Sin embargo, otros estudios no han logrado demostrar esta mejoría en dicho periodo, como tampoco en la intensidad del dolor por EVA ($p = 0,327$) ni en el RCS ($p = 0,063$)²³.

A pesar de todo ello, en un publicación reciente se puede apreciar como, si bien los resultados reportados de la efectividad de la TB en el FR son positivos, de momento persisten las controversias en los resultados, y se requieren estudios doble ciego controlados que confirmen dicha efectividad²⁴. Esto queda reflejado en los resultados opuestos encontrados en los estudios realizados por Senet et al.²⁵ con 90 pacientes

con esclerosis sistémica (46 TB vs. 44 control), donde no se objetivaron diferencias significativas en la reducción del número de agudizaciones del FR, en la intensidad del dolor por EVA ni en el índice RCS. Otro estudio ciego simple y controlado realizado en 29 pacientes con esclerosis sistémica demostró nuevamente una mejoría significativa a los cuatro meses tras la administración de TB interdigital para el FR con una reducción del RCS ($p = 0,004$), del número de crisis y de las agudizaciones ($p = 0,001$), pero no hubo diferencias en la duración de las crisis ($p > 0,05$)²⁶.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática sobre el uso de la TB en el FR refractario, en la cual se analizó un total de 42 estudios, con un total de 425 pacientes (80,5% mujeres). El 96,2% presentaron algún tipo de mejoría (frecuencia de episodios, duración, intensidad del dolor por EVA, etc.), en tanto que el 20,2% presentaron algún tipo de complicación, siendo la más frecuente la debilidad transitoria (una a cuatro semanas) de las manos (44,2%)²⁷.

Conclusiones

Por todo lo señalado, podemos concluir que la administración ecoguiada interdigital de TB podría ser una terapia coadyuvante en el FR en pacientes con mal control de la sintomatología, a pesar de las medidas conservadoras y de la medicación habitual según las guías clínicas actuales, dado que muestra efectividad en el número de episodios, en la intensidad del dolor y una mejoría del índice RCS a medio plazo. Son necesarios más estudios para afianzar el papel de la TB en el arsenal terapéutico de los pacientes con FR de difícil control. Si bien se presentaron algunas complicaciones tras el procedimiento, en su mayoría fueron leves y transitorias.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Consideraciones éticas

La investigación cumplió con la normativa vigente en investigación bioética, el protocolo fue enviado al Comité de Ética e Investigación del Hospital con el código interno C-491 para su evaluación, y se aprobó el 25 de enero de 2022 (Acta 01/2022). Todos los pacientes incluidos fueron informados del estudio y se obtuvo el consentimiento para su participación. Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Angel Estuardo Plasencia Ezaine: Conceptualización del proyecto de investigación. Elaboración del proyecto de investigación. Supervisión. Realización del procedimiento. Recogida de datos. Análisis de la información. Elaboración del informe final.

Marco Aurelio Ramírez Huaranga: Elaboración del proyecto de investigación. Supervisión. Realización del procedimiento. Recogida de datos. Análisis de la información. Elaboración del informe final. Edición y envío del artículo para su publicación.

Rocío Arenal Lopez: Realización del procedimiento. Recogida de datos.

David Castro Corredor: Captación de pacientes. Recogida de datos. Análisis de la información. Elaboración del informe final.

Verónica Salas Manzanedo: Captación de pacientes. Recogida de datos.

Maria Dolores Mínguez Sanchez: Captación de pacientes. Recogida de datos.

Elisa Sanchez Rodriguez: Captación de pacientes. Recogida de datos.

Agradecimientos

A todo el personal de la Unidad de Tratamiento del Dolor de Crónico, que cuenta con un grupo de reumatólogos intervencionistas, y al servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Ciudad Real y Puertollano por su trabajo en equipo, dedicación y tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- Matak I, Bölskei K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain. *Toxins (Basel)*. 2019;11:459, <http://dx.doi.org/10.3390/toxins11080459>.
- Żebryk P, Puszczewicz MJ. Botulinum toxin A in the treatment of Raynaud's phenomenon: A systematic review. *Arch Med Sci*. 2016;12:864-70, <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2015.48152>.
- Dressler D. Therapeutically relevant features of botulinum toxin drugs. *Toxicon*. 2020;175:64-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.12.005>.
- Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin for neuropathic pain: A review of the literature. *Toxins (Basel)*. 2015;7:3127-54, <http://dx.doi.org/10.3390/toxins7083127>.
- Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:658-64, <http://dx.doi.org/10.12968/hmed.2019.80.11.658>.
- Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019;38:3317-30, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04745-5>.
- Pope JE. Connective tissue disease: Reflections on the EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:134-6, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.212>.
- Opitz C, Klein-Weigel PF, Riemekasten G. Systemic sclerosis — a systematic overview: part 2 — immunosuppression, treatment of SSc-associated vasculopathy, and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Vasa*. 2011;40:20-30, <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000066>.
- Neumeister MW. The role of botulinum toxin in vasospastic disorders of the hand. *Hand Clin*. 2015;31:23-37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hcl.2014.09.003>.
- Motegi SI, Uehara A, Yamada K, Sekiguchi A, Fujiwara C, Toki S, et al. Efficacy of botulinum toxin B injection for Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:843-50, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2665>.
- Habib SM, Brenninkmeijer EEA, Vermeer MH, de Vries-Bouwstra JK, Velthuis PJ. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14182, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14182>.
- Segreto F, Marangi GF, Cerbone V, Persichetti P. The role of botulinum toxin A in the treatment of Raynaud phenomenon. *Ann Plast Surg*. 2016;77:318-23, <http://dx.doi.org/10.1097/SAP.0000000000000715>.
- Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A treatment of Raynaud's phenomenon: A review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:599-603, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.07.006>.
- Medina S, Gómez-Zubiaur A, Valdeolivas-Casillas N, Polo-Rodríguez I, Ruiz L, Izquierdo C, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon: A three-year follow-up study. *Eur J Rheumatol*. 2018;5:224-9, <http://dx.doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.18013>.
- Berk-Krauss J, Christman MP, Franks A, Sicco KL, Liebman TN. Botulinum toxin for treatment of Raynaud phenomenon in CREST syndrome. *Dermatol Online J*. 2018;24, 13030/qt9zr1318w.
- Asad U, Austin B, Tarbox M, Paulger B. Botulinum toxin in the long-term treatment of refractory Raynaud's phenomenon. *J Drugs Dermatol*. 2019;18:943-5.
- Dhaliwal K, Griffin M, Denton CP, Butler PEM. The novel use of botulinum toxin A for the treatment of Raynaud's phenomenon in the toes. *BMJ Case Rep*. 2018;2018, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-219348>, bcr2017219348.
- Motegi SI, Sekiguchi A, Saito S, Ishibuchi H, Kishi C, Yasuda M, et al. Successful treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis patients with botulinum toxin B injection: Assessment of peripheral vascular disorder by angiography and dermoscopic image of nail fold capillary. *J*

- Dermatol. 2018;45:349-52, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.14140>.
19. Nagarajan M, McArthur P. Targeted high concentration botulinum toxin A injections in patients with Raynaud's phenomenon: A retrospective single-centre experience. *Rheumatol Int.* 2021;41:943-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-020-04606-4>.
 20. 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. *Clin Rheumatol.* 2019;38:3669-76, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04762-4>.
 21. Seyedmardani SM, Aghdashi MA, Soltani S, Zonouz GK. Evaluation of botulinum toxin type A and its potential effect on exacerbated Raynaud's phenomenon in hospitalized scleroderma patients. *Curr Rheumatol Rev.* 2022;18:48-57, <http://dx.doi.org/10.2174/1573397117666211012105611>.
 22. Shenavandeh S, Sepaskhah M, Dehghani S, Nazarinia M. A 4-week comparison of capillaroscopy changes, healing effect, and cost-effectiveness of botulinum toxin-A vs prostaglandin analog infusion in refractory digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2022;41:95-104, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05900-7>.
 23. 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. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1661-9, <http://dx.doi.org/10.1002/art.40123>.
 24. Shen YH, Lee YH, Leong PY. Botulinum toxin injection for refractory Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2023;26:187-9.
 25. Senet P, Maillard H, Diot E, Lazareth I, Blaise S, Arnault JP, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin in adults with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:459-67, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.14487>.
 26. Jokar MH, Baghbani B, Geraylow KR, Shariati J, Mehrad-Majd H, Mirfeizi Z, et al. Efficacy of botulinum toxin type A injection for Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Reumatologia.* 2022;60:392-8, <http://dx.doi.org/10.5114/reum.2022.120757>.
 27. Lawson O, Sisti A, Konofaos P. The use of botulinum toxin in Raynaud phenomenon: A comprehensive literature review. *Ann Plast Surg.* 2023;91:159-86, <http://dx.doi.org/10.1097/SAP.0000000000003603>.