



## Investigación original

## Efectividad del uso del parche de trinitrato de glicerilo en el fenómeno de Raynaud secundario



Silvia Méndez-Flores<sup>a,\*</sup>, Dulce María Carrillo-Córdova<sup>a</sup>, Rafael López-Loya<sup>a</sup>  
y Bruno Estañol-Vidal<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Laboratorio de Neurofisiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## RESUMEN

## Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2023

Aceptado el 5 de enero de 2024

On-line el 22 de marzo de 2024

## Palabras clave:

Trinitrato de glicerol

Enfermedad de Raynaud

Esclerodermia sistémica

Enfermedades del tejido conectivo

Parche transdérmico

Fotopletismografía

Índice de calidad de vida

dermatológico

**Introducción/Objetivo:** El fenómeno de Raynaud secundario (FRs), una de las principales manifestaciones cutáneas de varias enfermedades reumatólogicas, puede condicionar una afección en la calidad de vida y su tratamiento sistémico condiciona varios efectos adversos. Por tal razón, se realizó esta investigación con el objetivo de evaluar la efectividad de trinitrato de glicerilo (en parches tópicos transdérmicos) en pacientes con este fenómeno, mediante fotopletismografía del flujo vascular.

**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio comparativo, analítico, abierto y no aleatorizado, en el que se valoró la efectividad de 4,5 mg de trinitrato de glicerilo en un parche transdérmico puesto en la región proximal de una mano en aquellos con diagnóstico de FRs, en comparación con la mano contralateral sin tratamiento. Para determinar el resultado principal se hizo una evaluación con fotopletismografía del flujo vascular 30 días después de su uso diario. Los resultados secundarios se obtuvieron a través de un termómetro infrarrojo midiendo la temperatura local en ambas manos antes de la aplicación y 30 minutos después del uso del parche, así como al final del seguimiento, además de cuestionarios de escala visual análoga de dolor, de puntuación de condición de Raynaud (RCS) y del índice de calidad de vida dermatológico (DLQI), el primer y el último día del estudio.

**Resultados:** Se incluyeron 16 pacientes, todas del género femenino, y la mediana de edad fue de 54 años. En cuanto a las enfermedades reumatólogicas a las cuales se asoció el FRs, en 12 (75%) pacientes se relacionó con esclerosis sistémica (SSo), en tres (19%) a lupus eritematoso generalizado y en una (6%) con enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC). Hubo un incremento significativo en el flujo sanguíneo periférico después de los 30 días de terapia con 4,5 mg cada 24 horas de trinitrato de glicerilo, además de mejoría en los cuestionarios clínicos de síntomas y calidad de vida.

**Conclusiones:** Esta investigación apoya el uso de bajas dosis mediante parches transdérmicos de trinitrato de glicerilo, a fin de que mejoren los flujos vasculares y que haya un mejoría clínica de los síntomas asociados a FRs a corto plazo.

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

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [silvia.mendezf@incmnsz.mx](mailto:silvia.mendezf@incmnsz.mx) (S. Méndez-Flores).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2024.01.002>

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

## Effectiveness of glyceryl trinitrate patch use in secondary Raynaud's phenomenon

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Glycerol trinitrate  
Raynaud disease  
Scleroderma systemic  
Connective tissue diseases  
Transdermal patch  
Photoplethysmography  
Raynaud's disease  
Dermatology Quality of Life Index

**Introduction/Objective:** Secondary Raynaud's phenomenon is one of the primary cutaneous manifestations of various rheumatological diseases, which can significantly impact quality of life and whose systemic treatment can lead to several adverse effects. Therefore, this study was conducted to assess the effectiveness of glyceryl trinitrate (in transdermal patch form) in patients with secondary Raynaud's phenomenon (SRP), evaluated through vascular flow photoplethysmography.

**Materials and methods:** A comparative, analytical, open-label, non-randomized study was conducted to evaluate the efficacy of 4.5 mg of glyceryl trinitrate in a transdermal patch placed on the proximal region of one hand in patients diagnosed with SRP compared to the untreated contralateral hand. To determine the primary outcome, vascular flow photoplethysmography assessment was performed 30 days after daily patch use. Secondary results were obtained using an infrared thermometer to measure local temperature in both hands before patch application, 30 minutes after patch use, and at the end of the follow-up period. Additionally, various questionnaires, including the Visual Analogue Scale for pain, Raynaud's Condition Score (RCS), and Dermatology Quality of Life Index (DLQI), were administered on the first and last days of the study.

**Results:** Sixteen patients, all female, with a median age of 54 years, were included. Regarding the rheumatological diseases associated with secondary Raynaud's phenomenon, twelve patients (75% of the sample) were associated with systemic sclerosis, three patients (19%) with lupus erythematosus, and one (6%) with mixed connective tissue disease (MCTD). There was a significant increase in peripheral blood flow after 30 days of treatment with 4.5 mg of glyceryl trinitrate every 24 hours, along with improvement in clinical symptom and quality of life questionnaires.

**Conclusions:** This study supports the use of low-dose glyceryl trinitrate via transdermal patches to improve vascular flows, translating into short-term clinical symptom improvement associated with SRP.

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

## Introducción

El fenómeno de Raynaud (FR) se define como la aparición de isquemia aguda y reversible a nivel periférico tras la exposición al frío, la cual, de forma preferente, afecta a la arteria digital de los dedos de las manos. Tiene tres fases clínicas: la primera, de intensa palidez, para posteriormente cambiar con la recuperación del flujo arterial a una segunda fase de cianosis y finalmente a una de eritema<sup>1</sup>. Se han descrito diferentes factores implícitos en su fisiopatogenia, entre los cuales se encuentran: la termorregulación, que es controlada por mediadores derivados del endotelio vascular, así como mecanismos neurogénicos periféricos y centrales<sup>2-3</sup>; el control neurogénico central, que a diferencia del FR primario, en el cual el problema se reconoce como una falla local en la termorregulación y cambios fisiológicos de los vasos sanguíneos, en el fenómeno de Raynaud secundario (FRs) son condiciones adquiridas que causan lesiones vasculares y pueden estar asociadas a un deterioro estructural junto con la pérdida total de vasos cutáneos, incluida la microvasculatura nutricional<sup>4</sup>; y la respuesta cutánea local a la temperatura, en la cual intervienen múltiples mecanismos, entre ellos la activación de los

canales iónicos receptores de potencial transitorio de melastatina 8 (TRPM8) y vaniloide 1 (TRPV1) y la liberación de neuropeptidos vasoactivos desde los nervios sensoriales<sup>1,2,4</sup>.

El FR se incluye entre los criterios para un diagnóstico muy temprano de esclerosis sistémica (VEDOSS), que es un sistema de clasificación creado por el grupo de ensayos e investigación de esclerodermia del European League Against Rheumatism (EULAR) (European Scleroderma Trials and Research [EUSTAR]), el cual incluye tres señales de alerta: FR, dedos hinchados y positividad de anticuerpos antinucleares, además de la positividad de anticuerpos específicos de SSc o anomalías en la capilaroscopia de pliegue ungueal<sup>5</sup>.

La pletismografía de flujo es un instrumento utilizado principalmente para determinar y registrar las variaciones de volumen de sangre o de flujo sanguíneo que tienen lugar con cada latido del corazón<sup>6</sup>, y se evalúa por medio de un pletismógrafo fotoeléctrico (PPG), el cual funciona a través de una sonda que contiene una fuente de luz que ilumina el tejido (en este caso la piel) y un fotodetector para medir las pequeñas variaciones de intensidad de la luz asociadas a los cambios en el volumen de los vasos sanguíneos, a fin de identificar la onda de pulso cardiovascular que se propaga a través del cuerpo. Esta técnica ha demostrado ser una herramienta útil

para analizar la perfusión de la piel en casos de enfermedad vasoespástica<sup>7</sup>.

El tratamiento del FR depende de la gravedad y la presencia de una enfermedad de base<sup>8</sup>. Entre los fármacos utilizados se encuentran los bloqueadores de canales de calcio (nifedipino, amlodipino o dihidropiridina), los cuales reportan una tasa de efectividad de 35% en el número de ataques<sup>4</sup>. Como segunda línea terapéutica se encuentra el grupo de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5<sup>2</sup>. Sin embargo, los efectos secundarios sistémicos de ambos tratamientos limitan su uso<sup>8</sup>. El trinitrato de glicerilo se ha utilizado en el manejo del FR. En relación con estudios sobre su efectividad, se reporta uno en el cual la perfusión cutánea, evaluada mediante láser doppler, mejoró en aquellos pacientes en los que se aplicó nitroglicerina tópica, al compararla con placebo, de manera que aumentó la perfusión de áreas isquémicas<sup>9</sup>. No obstante, son pocos sus reportes y la mayoría como casos clínicos, además, es necesario considerar que las complicaciones del FR como las úlceras digitales secundarias tienen una etiología isquémica potencialmente reversible, gracias a terapias vasoactivas que inducen la vasodilatación, entre ellas el trinitrato de glicerilo tópico<sup>10</sup>.

En consideración de lo señalado hasta aquí, se llevó a cabo este estudio clínico con el objetivo principal de evaluar la efectividad del empleo tópico del trinitrato de glicerilo (en parches tópicos también conocidos como parches transdérmicos de nitroglicerina) en pacientes con FRs, mediante fotopletismografía del flujo vascular. Como objetivo secundario, analizamos la calidad de vida dermatológica con el cuestionario del índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) antes y 30 días después del uso de tópico de trinitrato de glicerilo (en parches tópicos) en aquellos con FRs.

## Materiales y métodos

Se hizo un estudio clínico comparativo, abierto y no aleatorizado, en el cual se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de FRs (de acuerdo con los criterios de clasificación para FR), de al menos un año de evolución, sin secuelas secundarias, y se excluyó a los pacientes que recibieran algún medicamento como tratamiento para el FR (calcio antagonistas o inhibidores de fosfodiesterasa) y a aquellos que no autorizaron el consentimiento informado. El trabajo fue autorizado por el comité de ética e investigación de la institución.

Se realizaron las siguientes maniobras:

1. A todos los que aceptaron participar en la visita inicial (antes de comenzar el tratamiento) se les aplicó el DLQI<sup>11</sup>, la puntuación de condición de Raynaud (RCS)<sup>12</sup>, y se les solicitó que respondieran mediante una escala visual análoga el grado de dolor asociado al FR. Después, se efectuó el estudio de pletismografía inicial en ambas manos, a temperatura ambiental y tras la exposición a 30 minutos de frío con geles congelados cubiertos por una manta.
2. A los pacientes se les ponía la cuarta parte de un parche transcutáneo de trinitrato de glicerilo de 18 mg (4,5 mg) en la región proximal de una mano; en la mano contralateral se ponía un parche transcutáneo de microporo (placebo). Después de 30 minutos de haber puesto el parche trans-

cutáneo, se volvió a hacer el estudio de pletismografía en ambas manos.

3. Posteriormente, se explicó la manera de cortar el parche de trinitrato de glicerilo de 18 mg en cuatro partes iguales (4,5 mg), así como su aplicación transdérmica en la región proximal de la mano elegida y su recambio cada 24 horas durante 30 días.
4. La segunda visita se llevó a cabo 30 días después, en esta se hacía una exploración física (en busca de efectos adversos) y se realizó el estudio de pletismografía en ambas manos (la tratada y la no tratada) a temperatura habitual y tras la exposición al frío local. Finalmente, se aplicó nuevamente el DLQI, la RCS y la escala visual análoga para el grado de dolor asociado al FR.

## Instrumentos y aparatos utilizados

El PPG, también llamado fotopletismógrafo, tiene la característica de que es fácil de montar, cómodo, sencillo y económicamente eficiente en comparación con los otros tipos de pletismógrafos. Funciona a través de una sonda que contiene una fuente de luz que ilumina el tejido (en este caso la piel) y un fotodetector para medir las pequeñas variaciones de intensidad de la luz asociadas a los cambios en el volumen de los vasos sanguíneos, a fin de identificar la onda de pulso cardiovascular que se propaga por el cuerpo. La señal de PPG refleja el movimiento de la sangre en el vaso, que va desde el corazón hasta las puntas de los dedos de las manos a través de los vasos sanguíneos en un movimiento ondulatorio. En estudios previos, el PPG ha demostrado ser una herramienta útil y fácil de usar para evaluar la perfusión de la piel en casos de enfermedad vasoespástica<sup>7</sup>.

El PPG generalmente consta de un emisor y un detector de luz dispuestos en un mismo dispositivo. El primero emite una luz que penetra en el tejido. La luz es absorbida por los componentes del tejido, incluidos los glóbulos rojos, y parte de ella se refleja o se transmite de nuevo hacia el detector. Los cambios en la cantidad de sangre en el tejido afectan la cantidad de luz que se refleja o se transmite, y estos cambios pueden ser registrados y utilizados para evaluar la perfusión sanguínea y la actividad vascular<sup>7</sup>.

La curva que emite en el monitor tiene varias fases: 1) línea de base: en condiciones de reposo o antes de cualquier estímulo, la curva mostrará un nivel de base que representa el flujo sanguíneo en condiciones normales; 2) fase inicial o aumento rápido: cuando hay un estímulo, como la aplicación de frío que hacemos de control después de la basal. Este aumento puede deberse a la vasoconstricción de los vasos sanguíneos en respuesta al estímulo; 3) fase de meseta: después del aumento inicial, la curva puede alcanzar una meseta, que representa un estado estable de flujo sanguíneo; y 4) fase de retorno a la línea de base: al detener el estímulo o después de un periodo de tiempo, la curva puede mostrar un retorno gradual a la línea de base. Esto podría indicar cómo el sistema vascular responde y se recupera después de la intervención.

Con el objetivo de determinar las cuatro fases se hace su evaluación basal y con el estímulo del frío local.

**Tabla 1 – Características demográficas de la población en estudio**

	Poblaciónn = 16
Edad (años)	54 (22-75)*
Mujeres	16 (100%)
Comorbilidades no autoinmunes	
Hipertensión arterial sistémica	5 (31,25%)
Enfermedad renal crónica	1 (6,25%)
Enfermedades reumatólogicas asociadas a fenómeno de Raynaud secundario	
Esclerosis sistémica	12 (75%)
Lupus eritematoso generalizado	3 (18,75%)
EMTC	1 (6,25%)
Tiempo evolución del fenómeno de Raynaud (años)	7 (3-20)*

EMTC: enfermedad mixta de tejido conectivo.

\* Mediana (mínimo-máximo).

- Termómetro infrarrojo: se midió la temperatura antes de iniciar la medición basal y a los 30 minutos.
- Cuestionarios que se realizaron para buscar los objetivos:
  - RCS: es una escala de puntuación subjetiva y efectuada por el paciente, que evalúa la frecuencia diaria acumulada, la duración, la gravedad y el impacto de los ataques de FR, con un puntaje del 1 al 10<sup>13</sup>.
  - DLQI: es una escala unidimensional que consta de un cuestionario compuesto de 10 preguntas relacionadas con la percepción del impacto que ha tenido la enfermedad cutánea en la calidad de vida en la última semana. Estas abarcan aspectos tales como síntomas y sentimientos (preguntas 1 y 2), actividades diarias (preguntas 3 y 4), actividades lúdicas (preguntas 5 y 6), trabajo y vida escolar (pregunta 7), relaciones interpersonales (preguntas 8 y 9) y efectos secundarios del tratamiento (pregunta 10). Cada ítem tiene cuatro posibilidades de respuesta según la escala de Likert, a saber: 0) no en absoluto/no relevante, 1) un poco, 2) mucho, 3) muchísimo; el resultando mínimo es de 0 y máximo de 30. Los puntajes altos se corresponden con empeoramiento de la calidad de vida. Interpretación de los puntajes del DLQI: 0-1: no afecta en nada la vida del paciente; 2-5: pequeño efecto; 6-10: moderado efecto; 11-20: gran efecto; 21-30: extremadamente gran efecto en la vida del paciente<sup>11,14</sup>.

### Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables de interés utilizando frecuencias y porcentajes para variables no continuas, y medianas (mínimo - máximo) para continuas. La comparación de estas se realizó a través de la prueba *U* de Mann Whitney, y para las variables categóricas se empleó la prueba *F* de Fisher. Se consideró como significativo un valor  $p \leq 0,05$  a dos colas; el estudio estadístico se hizo con SPSS versión 21 (International Business Machines Corporation [IBM]. EE.UU.).

### Resultados

Se incluyeron 16 pacientes, todas del género femenino, la mediana de edad fue de 54 años (rango entre 22 y 75). Las

características demográficas se resumen en la **tabla 1**. En cuanto a las enfermedades reumatólogicas a las cuales se asociaba el FRs, en 12 (75%) pacientes se vinculó a esclerosis sistémica (SSc), en tres (19%) a lupus eritematoso generalizado y en una (6%) a enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC).

En relación con las complicaciones asociadas al FR, al momento de la exploración inicial encontramos que la complicación más frecuente era el dolor, que se presentó en todos los pacientes, con una mediana de puntuación en escala visual análoga (0-10) de 5 puntos (mínimo de 2, máximo de 9), seguido de úlceras digitales puntiformes en pulpejos en 56% de la muestra (nueve personas); y en siete (43% de los casos) observamos úlceras atróficas de mayor tamaño ( $> 3$  mm) en los dedos; solo en dos (12% de las muestras) percibimos necrosis distal en dedos.

### Cambios en el volumen venoso mediante fotopletismografía

Al analizar los cambios en el flujo sanguíneo de los pulpejos de ambas manos, de manera basal en la primera visita y 30 días después del uso del parche transdérmico de 4,5 mg de trinitrato de glicerilo, se observó un incremento en el volumen venoso final de manera significativa ( $p < 0,023$ ). Esto se realizó mediante la evaluación a los 30 días en las curvas del PPG, comparando las cuatro fases (línea de base, fase inicial o aumento rápido y fase de meseta, fase de retorno a la línea de base), con un porcentaje de cambio de más de 40% en comparación con las curvas basales de las manos tratadas.

### Índice de calidad de vida dermatológica

La mediana de puntuación del cuestionario DLQI fue de 7 puntos en la visita inicial de los pacientes (rango 2 a 20 puntos), es decir, con afección de la calidad de vida moderada, mientras que en la valoración 30 días después del tratamiento la mediana de puntuación de DLQI disminuyó de manera significativa a 4 (rango: 0 a 15 puntos), es decir, pequeño efecto en la calidad de vida.

En la visita inicial, nueve (60%) pacientes tuvieron una afección moderada y tres (18%) presentaron una afección severa en la calidad de vida dermatológica evaluada mediante el DLQI. Al final (a los 30 días de la terapia) disminuyó el porcentaje

**Tabla 2 – Calidad de vida dermatológica**

	Puntuación inicial <sup>c</sup>	Puntuación final <sup>d</sup>	p
Puntuación DLQI <sup>a</sup>	7 (2-20)	4 (0-15)	*0,001
Puntuación DLQI 6 a 10 puntos (afección moderada) <sup>b</sup>	9 (56,2%)	4 (25%)	^0,001
Puntuación DLQI > 10 puntos (afección severa)	3 (18,7%)	2 (12,5%)	^0,001

DLQI: índice de calidad de vida dermatológico.

<sup>a</sup> Mediana (mínimo-máximo).

<sup>b</sup> n (%) de pacientes.

<sup>c</sup> Puntuación de DLQI en la primera visita.

<sup>d</sup> Puntuación de DLQI en la cita de los 30 días posteriores al tratamiento.

\* Prueba U de Mann Whitney.

^ Prueba F de Fisher.

**Tabla 3 – Puntuación de condición de Raynaud (0-100)**

	Basal	Final*	Valor p
Puntuación total	6 (1-8) <sup>+</sup>	4 (1-7) <sup>+</sup>	0,058 <sup>^</sup>
Dificultad mínima			
< 5 puntos	6 (37,5%) <sup>¢</sup>	13 (1,25%) <sup>¢</sup>	0,048 <sup>#</sup>
Dificultad extrema			
5 – 10 puntos	10 (62,5%) <sup>¢</sup>	3 (18,75%) <sup>¢</sup>	0,023 <sup>#</sup>

\* Treinta días después del tratamiento.

^ Mediana (mínimo-máximo).

¢ n (%).

^ Prueba U Man Whitney.

# Prueba F de Fisher.

de personas con afección moderada a 25% (n = 4) y de afección severa a 12,5% (n = 2) de manera significativa (tabla 2).

#### Puntuación de condición de Raynaud

La mediana de puntuación en la visita inicial fue de 6 puntos (mínimo: 1 - máximo: 8), en comparación con la de la visita final de 4 puntos (1-7), en una disminución con tendencia a significancia estadística (p=0,058). Al dividir la población en aquellos con dificultad mínima y dificultad extrema, de acuerdo con la RCS, encontramos que en la visita inicial seis pacientes (37,5) tenían dificultad mínima y 10 (62,6%) máxima. Dichas proporciones se modificaron de manera significativa en la visita final, y se encontró que 13 (81,25%) pacientes tenían dificultad mínima y solo tres (18,75%) persistieron con máxima (tabla 3).

#### Cambios de temperatura local

Mediante un termómetro infrarrojo se hizo la medición de la temperatura local en ambas manos, antes y al final del seguimiento, y se registró una mejoría de casi 1°C con el uso del trinitrato de glicerilo (tabla 4).

#### Discusión

El FRs es una manifestación cutánea frecuente en enfermedades reumatólogicas, la cual conduce a varias complicaciones locales a largo plazo y afecta la calidad de vida de los pacientes, principalmente por el dolor asociado y la incapacidad

secundaria para llevar a cabo las actividades diarias cotidianas o laborales<sup>12</sup>. Las opciones terapéuticas reportadas en las guías se basan en consenso de expertos, así como reportes de casos y experiencia profesional no reportada<sup>15</sup>. Estas han sido predominantemente fármacos sistémicos como calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, alfa bloqueadores e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina<sup>15</sup>, sin embargo, por su vía de administración condicionan múltiples efectos adversos<sup>8,15</sup>.

El trinitrato de glicerilo en uso tópico se ha reportado en casos clínicos a través de un vehículo en gel, con respuesta clínica favorable<sup>16</sup>, no obstante, en nuestro medio no contamos con dicha presentación, por lo que decidimos hacer un estudio piloto de 16 pacientes con FRs en el que evaluamos su manejo mediante parches transdérmicos a dosis bajas de 4,5 mg, empleando métodos más objetivos para cuantificar la respuesta en el flujo sanguíneo periférico (a través de la fotopletismografía de flujo), los cambios en la temperatura, en síntomas asociados y su efecto en la calidad de vida dermatológica, así como reportar efectos adversos de su uso. De este modo, demostramos una mejoría en el flujo sanguíneo digital 30 días después del empleo tópico de 4,5 mg de trinitrato de glicerilo mediante parches transdérmicos, así como el incremento de la temperatura local y una mejoría en la funcionalidad clínica (evaluada con la RCS y el DLQI). Una de las ventajas en el uso de los parches consistió en la posibilidad de controlar el tiempo de aplicación y la dosis exacta, algo que no es posible con otros vehículos (como el gel).

Los nitratos tópicos aplicados localmente aumentan la concentración de monofosfato de guanosina cíclico en músculo. Cuando se absorben, son degradados por la enzima

**Tabla 4 – Cambios en la temperatura local (°C)**

	Basal*	30 minutos <sup>+</sup>	Final <sup>c</sup>	Valor p
Mano no tratada	35,13 ( $\pm$ 1,30) <sup>®</sup>	36,05 ( $\pm$ 0,773) <sup>®</sup>	36,33 ( $\pm$ 0,43) <sup>®</sup>	0,0635
Mano tratada	35,15 ( $\pm$ 1,42) <sup>®</sup>	35,22 ( $\pm$ 0,69) <sup>®</sup>	35,56 ( $\pm$ 0,27) <sup>®</sup>	0,124

DE: desviación estándar; °C: Grados centígrados.

\* Antes de iniciar el tratamiento.

<sup>+</sup> 30 minutos después de iniciado el tratamiento.

<sup>c</sup> A los 30 días después del tratamiento.

<sup>®</sup> Media ( $\pm$ DE).

aldehído deshidrogenasa en óxido nitroso y proporcionan un suministro exógeno del vasodilatador, lo que conduce a este incremento del flujo, influye en la regulación de la temperatura y favorece su incremento<sup>17</sup>.

En nuestro estudio, no reportamos efectos en la exploración física más allá de la temperatura (p. ej., efectos curativos de úlceras digitales), pero es de destacar que el aumento de la perfusión sugiere que podría complementar el tratamiento terapéutico para evitar la isquemia digital en aquellos pacientes con FR; sin embargo, el tiempo de seguimiento no nos permitió analizarlo.

Por medio del uso de puntuaciones como el RCS y el DLQI, cuestionarios validados que evalúan el nivel de dificultad experimentado por el FR y la calidad de vida vinculada con la salud en enfermedades de la piel, respectivamente, demostramos que el uso del tratamiento transdérmico es de gran utilidad, ya que reveló una disminución de los síntomas y una mejoría en la capacidad de realizar las actividades diarias de la vida, lo que conlleva un mejor desempeño en el trabajo o en la escuela, así como en las relaciones interpersonales. Consideramos que esta es una de las mayores fortalezas de este estudio, ya que habitualmente estos pacientes sufren de una importante discapacidad relacionada con las manifestaciones cutáneas asociadas con este síndrome.

No se documentaron efectos adversos en ninguno de los participantes. En los reportes de casos publicados se reporta la cefalea como el principal de estos efectos, que inicia aproximadamente 2 horas después de la aplicación tópica de nitroglicerina, seguido por la hipotensión, la cual suele asociarse con el uso concomitante de otros vasodilatadores<sup>10</sup>. Consideramos que la baja dosis de trinitrato de glicerilo (4,5 mg), así como la zona de aplicación (región de la muñeca de la mano), eran la explicación de la ausencia de dichos síntomas; sin embargo, cabe mencionar que el empleo concomitante de vasodilatadores sistémicos fue un criterio de exclusión en este trabajo.

## Limitaciones

El tiempo de seguimiento es corto (30 días), se requieren estudios con mayor tamaño de muestra y seguimiento para valorar el beneficio a largo plazo, así como con pacientes en diferentes estadios de la enfermedad (tempranos para valorar su efecto en complicaciones como lo son las úlceras y la necrosis distal, y tardíos, para valorar la recuperación de las secuelas).

## Conclusiones

Demostramos que una dosis baja (4,5 mg) de trinitrato de glicerilo en vía de administración tópica mediante parches transdérmicos, fue objetivamente eficaz en la mejoría del flujo sanguíneo y, por consiguiente, en el cambio de temperatura local, además de conllevar una mejoría en la calidad de vida dermatológica y en el desempeño de las actividades diarias en pacientes con FRs. Esta es una presentación de fácil acceso en nuestro medio, de fácil aplicación y con la cual podemos garantizar la dosis y el tiempo indicado. Asimismo, es de destacar la ausencia en el reporte de efectos adversos tanto locales como sistémicos.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Consideraciones éticas

El estudio cuenta con la aprobación del Comité en Investigación y Ética Médica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Los autores cuentan asimismo con el consentimiento informado de los pacientes participantes para la publicación de datos relevantes para los resultados de la investigación.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:633-53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.06.004>.
2. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:101474, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2019.101474>.
3. Gosk-Bierska I, Misterska-Skóra M, Wasilewska M, Bilińska M, Gosk J, Adamiec R, et al. Analysis of peripheral nerve and autonomic nervous system function and the stage of microangiopathy in patients with secondary Raynaud's phenomenon in the course of connective tissue diseases. *Adv*

- Clin Exp Med. 2018;27:1587-92, <http://dx.doi.org/10.17219/acem/75618>.
4. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389:816-24, <http://dx.doi.org/10.1038/39807>.
  5. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirják L, et al. EUSTAR co-workers. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2087-93, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203716>.
  6. Shelley KH. Photoplethysmography: beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate. *Anesth Analg*. 2007;105 Suppl 6:S31-6, <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000269512.82836.c9>.
  7. Elgendi M. On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8:14-25, <http://dx.doi.org/10.2174/157340312801215782>.
  8. 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>.
  9. Hughes M, Moore T, Manning J, Wilkinson J, Dinsdale G, Roberts C, et al. Reduced perfusion in systemic sclerosis digital ulcers (both fingertip and extensor) can be increased by topical application of glyceryl trinitrate. *Microvasc Res*. 2017;111:32-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2016.12.008>.
  10. Curtiss P, Schwager Z, Cobos G, Lo Sicco K, Franks AG Jr. A systematic review and meta-analysis of the effects of topical nitrates in the treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1110-8.e3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.043>.
  11. Szabó Á, Brodszky V, Rencz F. A comparative study on the measurement properties of Dermatology Life Quality Index (DLQI), DLQI-Relevant and Skindex-16. *Br J Dermatol*. 2022;186:485-95, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.20765>.
  12. Khanna PP, Maranian P, Gregory J, Khanna D. The minimally important difference and patient acceptable symptom state for the Raynaud's condition score in patients with Raynaud's phenomenon in a large randomised controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:588-91, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.107706>.
  13. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Health-related quality of life in primary Raynaud phenomenon. *J Clin Rheumatol*. 2008;14:206-10, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31817a2485>.
  14. Franks AG Jr. Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet*. 1982;1:76-7, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)90215-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90215-x).
  15. Belch J, Carlizza A, Carpenter PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC, et al. ESVM guidelines - the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *Vasa*. 2017;46:413-23, <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000661>.
  16. Kleckner MJ, Allen EV, Wakim KG. The effect of local application of glyceryl trinitrate (nitroglycerine) on Raynaud's disease and Raynaud's phenomenon; studies on blood flow and clinical manifestations. *Circulation*. 1951;3:681-9, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.3.5.681>.
  17. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev*. 2010;18:190-7, <http://dx.doi.org/10.1097/CRD.0b013e3181c8e14a>.