

Artículo original

## **Asociación de enfermedad de Raynaud con el estrés, fármacos y trauma repetitivo en pacientes ecuatorianos**

Association of Raynaud's disease with stress, drugs and repetitive trauma in ecuadorian patients

Roberto Aguilar Berrezueta<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0005-4571-8723>

Carlos Escobar Suárez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9280-1555>

Neyda Hernández Bandera<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9015-4924>

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES Santo Domingo). Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES). Ecuador.

Autor para la correspondencia: [us.robertoab26@uniandes.edu.ec](mailto:us.robertoab26@uniandes.edu.ec)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La enfermedad de Raynaud es una afección que se caracteriza por episodios de vasoespasmo en los vasos sanguíneos y es frecuente en regiones frías. Se requieren más estudios sobre sus factores de riesgo.

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue asociar la enfermedad de Raynaud con el estrés emocional, el consumo de fármacos y el trabajo con vibración o trauma repetitivo, en pacientes de Ecuador.

**Métodos:** El estudio correspondió al nivel investigativo relacional y se clasificó de tipo analítico, observacional, prospectivo y transversal. La muestra de estudio comprendió a 87 pacientes de Ecuador, seleccionados mediante muestreo aleatorio simple. Se empleó el coeficiente Phi.

**Resultados:** Según la prueba estadística Phi, solo se encuentra una asociación positiva fuerte y estadísticamente significativa entre la presencia de estrés emocional y la enfermedad de Raynaud ( $\Phi=0,820$ ;  $p<0,001$ ), por lo que para esta variable se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ). Sin embargo, para las otras dos variables (consumo de fármacos y exposición ocupacional a vibración/trauma) los valores de Phi cercanos a 0 y los p-valores mayores a 0,05 indicaron que no existían correlaciones estadísticamente significativas con la enfermedad de Raynaud en esta muestra poblacional.

**Conclusiones:** La hipótesis alternativa ( $H_1$ ) que se plantea solo se cumple para la asociación entre estrés emocional y enfermedad de Raynaud, mas no para las otras variables consideradas inicialmente. Se requeriría de estudios más profundos para descartar o confirmar dichas correlaciones.

**Palabras clave:** enfermedad de Raynaud; estrés emocional; trauma repetitivo; consumo de fármacos; coeficiente Phi.

## ABSTRACT

**Introduction:** Raynaud's disease is a condition characterized by episodes of vasospasm in blood vessels and is common in cold regions. More studies on its risk factors are needed.

**Objective:** The objective of the study was to associate Raynaud's disease with emotional stress, drug consumption and work with vibration or repetitive trauma in patients from Ecuador.

**Methods:** The study corresponded to the relational research level and was classified as analytical, observational, prospective and cross-sectional. The study sample comprised 87 patients from Ecuador, selected by simple random sampling. The Phi coefficient was used.

**Results:** According to the Phi statistical test, only a strong and statistically significant positive association was found between the presence of emotional stress and Raynaud's disease ( $\Phi=0.820$ ;  $p<0.001$ ), so for this variable the null hypothesis ( $H_0$ ) was rejected. However, for the other two variables (drug intake and occupational exposure to vibration/trauma) Phi values close to 0 and p-values greater than 0.05 indicated that there were no statistically significant correlations with Raynaud's disease in this population sample.

**Conclusions:** The alternative hypothesis ( $H_1$ ) put forward is only fulfilled for the association between emotional stress and Raynaud's disease, but not for the other variables initially considered. Further studies would be required to rule out or confirm these correlations.

**Keywords:** Raynaud's disease; emotional stress; repetitive trauma; drug use; Phi coefficient.

Recibido: 21/12/2023

Aceptado: 05/02/2024

## Introducción

El clima templado y húmedo de la sierra ecuatoriana con temperaturas promedio anuales de 13°C y ubicada a 2.950 msnm en los Andes ecuatorianos, ha contribuido a un aumento de casos de enfermedad de Raynaud en los últimos años. Esta condición se caracteriza por un estrechamiento de los vasos sanguíneos en manos y pies cuando se exponen al frío, provocando cambio de coloración, entumecimiento y dolor. Dada la variabilidad térmica diaria en la sierra ecuatoriana y sus frecuentes temperaturas frías o extremas por su altitud y ubicación montañosa, cada vez más habitantes presentan síntomas de fenómeno de Raynaud al estar expuestos a estos cambios climáticos. Se espera que estudios locales profundicen en la prevalencia e impacto de esta enfermedad asociada al frío.

La línea de investigación de este estudio es la medicina vascular periférica ya que estudia una patología que afecta los vasos sanguíneos distales (Raynaud) y el objeto de estudio es la asociación entre factores como el estrés emocional, el consumo de fármacos, y la exposición ocupacional a vibración o trauma repetitivo y la enfermedad de Raynaud en pacientes de Ecuador. Por su parte, el campo de acción se vincula con la reumatología, la medicina vascular, la salud ocupacional, y la epidemiología.

La situación problemática que aquí se aborda es que la enfermedad de Raynaud es frecuente en regiones frías. Se han descrito diversos factores asociados, pero se desconoce su prevalencia e interrelación en esta población específica.

La pregunta de investigación que se pretende responder es: ¿Existe una asociación entre el estrés emocional, consumo de fármacos, exposición ocupacional a vibración/trauma repetitivo y la enfermedad de Raynaud en pacientes de Ecuador?

Los autores consideran que la importancia del estudio radica en que determinar la presencia y fuerza de asociación entre estos posibles factores de riesgo y la enfermedad de Raynaud en Ecuador, permitiría desarrollar estrategias preventivas específicas para esta población, así como guías de manejo individualizado según comorbidades y exposiciones ocupacionales en pacientes ya diagnosticados.

Se observa previamente que cada vez se reconoce más el impacto importante de la enfermedad de Raynaud y las úlceras digitales en la vida cotidiana de los pacientes. Este reconocimiento genera un creciente interés internacional para mejorar la evaluación de resultados y los tratamientos disponibles. Además, se perciben progresos recientes en el desarrollo de técnicas de imagen no invasivas, como la termografía y el láser Doppler.<sup>(1)</sup>

Según investigadores mexicanos, los pacientes con autoanticuerpos anti-ARNt manifiestan síntomas como artritis, rigidez en las manos, fiebre, fenómeno de Raynaud y enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en dos contextos clínicos: el síndrome antisintetasa (ASSD) y la neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF). El tratamiento para la EPI relacionada con los anti-ARNt se enfoca en corticosteroides y medicamentos inmunosupresores; sin embargo, su eficacia se ve influenciada por factores aún no completamente comprendidos.<sup>(2)</sup>

Varios expertos en España abogan por sistemas automatizados que analicen imágenes de videocapilaroscopia del pliegue ungueal (CNV) para caracterizar rápidamente a pacientes con esclerosis sistémica (SSc) o fenómeno de Raynaud. Durante su estudio, descubren que  $\geq 3$  especialistas en capilaroscopia logran consenso en el 86,9 % de las imágenes; de estas, un algoritmo predictivo identifica correctamente el 75,8 %. A partir de estos hallazgos, concluyen que esta validación clínica respalda la utilidad del algoritmo como herramienta de apoyo en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con SSc o fenómeno de Raynaud.<sup>(3)</sup>

El objetivo del estudio es asociar la enfermedad de Raynaud con el estrés emocional, el consumo de fármacos y el trabajo con vibración o trauma repetitivo, en pacientes de Ecuador.

## Métodos

El estudio correspondió al nivel investigativo relacional y se clasificó de tipo analítico, observacional, prospectivo y transversal.

### Población de estudio

La muestra de estudio comprendió a 87 pacientes de Ecuador, seleccionados mediante muestreo aleatorio simple. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos géneros que se presentaron voluntariamente al llamado territorial realizado en noviembre de 2022, confirmados clínicamente con enfermedad de Raynaud, con 18 años o más de edad y que dieron su consentimiento informado para participar.

Se establecieron criterios de exclusión para asegurar la homogeneidad: aquellos con trastornos vasculares no relacionados, consumiendo medicamentos que afecten el sistema vascular, con condiciones médicas como diabetes o cirugías vasculares recientes. Se empleó una fórmula para calcular el tamaño de la muestra, considerando la prevalencia estimada y un marco muestral definido:

$$n = (N * Z_{1-\alpha/2}^2 * p * q) / (d^2 * (N-1) + Z_{1-\alpha/2}^2 * p * q)$$

Donde:

- Marco muestral  $N = 111$ .
- Alfa (Máximo error tipo I)  $\alpha = 0,050$ .
- Nivel de Confianza  $1 - \alpha/2 = 0,975$ .

- $Z$  de  $(1-\alpha/2)$      $Z(1-\alpha/2) = 1,960$ .
- Prevalencia de la enfermedad  $p = 0,500$ .
- Complemento de  $p$   $q = 0,500$ .
- Precisión  $d = 0,050$ .
- Tamaño de la muestra  $n = 86,29 \sim 87$ .

## Variables de estudio

Las variables del estudio se definieron de la manera siguiente:

- **Enfermedad de Raynaud:** variable nominal dicotómica que indicó la presencia o ausencia del síndrome, clasificada como Sí o No según el diagnóstico clínico.
- **Estrés emocional:** otra variable nominal dicotómica asociada, clasificada como Sí o No a través de un test que evaluó el nivel de estrés, en este caso: Inventario de Estrés Percibido (PSS, por sus siglas en inglés, *Perceived Stress Scale*), que midió la percepción subjetiva del estrés en situaciones cotidianas.
- **Consumo de fármacos:** variable nominal dicotómica asociada, clasificada como Sí o No según una entrevista que investigó el uso de medicamentos como los destinados a migrañas, beta bloqueantes, tratamientos para la hipertensión o fármacos que contraen los vasos sanguíneos, los cuales pueden desencadenar episodios de Raynaud.
- **Trabajo con vibración o trauma repetitivo:** otra variable nominal dicotómica asociada, clasificada como Sí o No a través de una entrevista que exploró la utilización de herramientas vibratorias o actividades que generan trauma repetitivo en las manos, aumentando el riesgo de la enfermedad o empeorando los síntomas.

- **Sexo:** variable sociodemográfica que describió el género de los pacientes, dividida en dos categorías: Masculino y Femenino. Se midió en la entrevista individual.
- **Edad:** variable sociodemográfica cuantitativa que representó la cantidad de años de cada paciente al inicio del estudio. Se midió mediante entrevista individual.

### Hipótesis del estudio

Las hipótesis del estudio, con un nivel de significancia predeterminado de 0,05 (95 %), apoyadas en el coeficiente Phi, se plantearon de la manera siguiente:

- **Hipótesis nula (H0):** no hay correlación significativa entre la enfermedad de Raynaud y el estrés emocional, consumo de fármacos, ni trabajo con vibración o trauma repetitivo en pacientes de Ecuador.
- **Hipótesis alternativa (H1):** existe una correlación significativa entre la enfermedad de Raynaud y el estrés emocional, consumo de fármacos, así como trabajo con vibración o trauma repetitivo en pacientes de Ecuador.

### Procedimiento de estudio

Luego de establecer los criterios de inclusión y exclusión, calcular el tamaño de la muestra y realizar un muestreo aleatorio simple, se procedió a entrevistar a todos los pacientes y administrar el test PSS para recopilar los datos de las variables del estudio.

Debido a la naturaleza nominal de los datos, que requerían pruebas no paramétricas, se organizaron en una tabla 2\*2 (dos columnas y dos filas) debido a su formato dicotómico. Se empleó el coeficiente de correlación para datos nominales dispuestos en estas tablas (conocido como coeficiente Phi) como medida estadística.

## Consideraciones éticas

Se llevaron a cabo cuidadosamente las directrices éticas aplicables a la investigación con seres humanos durante la planificación y ejecución del estudio. Se priorizó el apego a los principios de la Declaración de Helsinki y sus actualizaciones posteriores. Se garantizó el consentimiento informado y voluntario de cada participante antes de su inclusión en el estudio, y se obtuvo la aprobación del comité ético correspondiente.

## Resultados

La Tabla 1 muestra la posible relación entre la presencia de estrés emocional y el desarrollo de enfermedad de Raynaud en la muestra de estudio.

**Tabla 1-** Relación entre estrés emocional y enfermedad de Raynaud

Tabla cruzada							
			Enfermedad de Raynaud		Total	Coeficiente Phi	
			No	Si		Valor	Significación aproximada
Estrés emocional	No	Recuento	40	2	42	0,820	<0,001
		% dentro de Enfermedad de Raynaud	87,0 %	4,9 %	48,3 %		
	Si	Recuento	6	39	45		
		% dentro de Enfermedad de Raynaud	13,0 %	95,1 %	51,7 %		
Total		Recuento	46	41	87		
		% dentro de Enfermedad de Raynaud	100,0 %	100,0 %	100,0 %		

En la Tabla 1 se observa que la gran mayoría de pacientes con enfermedad de Raynaud (95,1 %) presentaban estrés emocional, a diferencia del grupo sin Raynaud donde solo el 13 % refirió estrés. La marcada diferencia porcentual indicó una fuerte asociación preliminar entre estas dos variables, que se confirmó con el coeficiente Phi cercano a 1 y la significación estadística de  $p < 0,001$ . Por lo tanto, existe evidencia a favor de que el estrés emocional es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedad de Raynaud en esta población.

En la Tabla 2 se muestra la posible asociación entre el consumo de fármacos y la presencia de enfermedad de Raynaud en la muestra analizada.

**Tabla 2.** Relación entre consumo de fármacos y enfermedad de Raynaud

Tabla cruzada							
		Enfermedad de Raynaud			Total	Valor	Significación aproximada
		No	Si				
Consumo de fármacos	No	Recuento	25	20	45	0,056	0,604
		% dentro de Enfermedad de Raynaud	54,3 %	48,8 %	51,7 %		
	Si	Recuento	21	21	42		
		% dentro de Enfermedad de Raynaud	45,7 %	51,2 %	48,3 %		
Total	Recuento	46	41	87			
	% dentro de Enfermedad de Raynaud	100,0 %	100,0 %	100,0 %			

En la Tabla 2 se observa que los porcentajes de consumo de fármacos fueron muy similares entre pacientes con y sin enfermedad de Raynaud (51,2 % vs 45,7 %). Esta pequeña diferencia porcentual, así como el bajo coeficiente Phi de 0,056 y la significación estadística de  $p = 0,604$ , indicaron que probablemente no exista una

asociación relevante entre estas dos variables en esta población bajo estudio. Los datos preliminares no sustentan al consumo de fármacos como factor de riesgo para enfermedad de Raynaud.

En la Tabla 3 se presenta la posible relación entre la exposición laboral a vibración/trauma repetitivo y la presencia de enfermedad de Raynaud.

**Tabla 3-** Relación entre exposición laboral y enfermedad de Raynaud

Tabla cruzada							
			Enfermedad de Raynaud		Total	Valor	Significación aproximada
			No	Si			
Trabajo con vibración o trauma repetitivo	No	Recuento	23	22	45	-0,037	0,733
		% dentro de Enfermedad de Raynaud	50,0 %	53,7 %	51,7 %		
	Si	Recuento	23	19	42		
		% dentro de Enfermedad de Raynaud	50,0 %	46,3 %	48,3 %		
Total		Recuento	46	41	87		
		% dentro de Enfermedad de Raynaud	100,0 %	100,0 %	100,0 %		

En la Tabla 3, se observa que los porcentajes de exposición laboral fueron muy similares entre pacientes con y sin Raynaud (46,3 % vs 50,0 %). Esta pequeña diferencia, el bajo coeficiente Phi de -0.037 y la significación estadística de  $p=0.733$ , indicaron que probablemente no haya una asociación relevante entre estas dos variables en la población analizada. Los datos preliminares no sustentan dicha exposición como factor de riesgo para enfermedad de Raynaud.

## Discusión

Según la prueba estadística Phi, solo se encuentra una asociación positiva fuerte y estadísticamente significativa entre la presencia de estrés emocional y la enfermedad de Raynaud ( $\Phi=0,820$ ;  $p<0,001$ ), por lo que para esta variable se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ). Sin embargo, para las otras dos variables (consumo de fármacos y exposición ocupacional a vibración/trauma) los valores de Phi cercanos a 0 y los p-valores mayores a 0,05 indican que no existen correlaciones estadísticamente significativas con la enfermedad de Raynaud en esta muestra poblacional.

En conclusión, la hipótesis alternativa ( $H_1$ ) que se plantea solo se cumple para la asociación entre estrés emocional y enfermedad de Raynaud, mas no para las otras variables consideradas inicialmente. Se requeriría de estudios más profundos para descartar o confirmar dichas correlaciones.

La asociación entre el fenómeno de Raynaud y afecciones como el síndrome del túnel carpiano (STC) y el síndrome de vibración mano-brazo (HAVS) se identifica como un factor crucial en la evaluación de la salud de trabajadores expuestos a vibraciones. Los síntomas relacionados con el HAVS y el STC muestran similitudes lo suficientemente significativas como para generar diagnósticos incorrectos y malinterpretación de los síntomas sensoriales y vasculares. Es fundamental comprender esta conexión al supervisar la salud de los trabajadores expuestos a vibraciones, ya que experimentan una combinación de síntomas vasculares y sensoriales que pueden confundirse con el fenómeno de Raynaud.

Esta propuesta se basa en la necesidad de mejorar la precisión del diagnóstico mediante herramientas que permitan una evaluación más detallada y exacta. Varios estudios recientes realizados en el contexto ecuatoriano<sup>(5,6,7,8)</sup> respaldan esta dirección de investigación, aplicando con éxito estas herramientas en

diferentes ámbitos. Estos estudios proporcionan un marco de referencia valioso para la posible aplicación de análisis neutrosóficos en el contexto específico de la salud vascular en Ecuador. Esto complementaría y fortalecería la investigación actual sobre el tema.

El fenómeno de Raynaud es una afección común que se caracteriza por la contracción anormal de los vasos sanguíneos, causando dolor y limitaciones significativas en la funcionalidad de la mano.<sup>(9)</sup> Se estima que alrededor del 5 % de la población general experimenta esta condición.<sup>(10)</sup>

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por la contracción anormal de los vasos sanguíneos en las extremidades, especialmente frente al frío o al estrés. Aunque la variante principal prevalece, puede ser un síntoma de diversas condiciones médicas subyacentes, siendo la esclerosis sistémica una de las más relacionadas con este fenómeno.<sup>(11)</sup>

Por su parte, el término Raynaud primario se usa cuando no se identifica una causa subyacente. A pesar de ser considerado un trastorno independiente, existen pruebas que sugieren que este término podría englobar varios trastornos, como un problema vasoespástico funcional o una respuesta normal a la regulación térmica. El Raynaud secundario abarca una amplia gama de afecciones en áreas reumatológicas, hematológicas, endocrinológicas y vasculares.<sup>(12)</sup>

En bajas temperaturas, el cuerpo reduce el flujo sanguíneo a la piel como parte de su mecanismo de regulación térmica para conservar la temperatura central. En el fenómeno de Raynaud, esta restricción ocurre específicamente en condiciones frías y durante momentos de estrés emocional, con una contracción de las arterias digitales y las arteriolas cutáneas. Este fenómeno, inicialmente se describe por Maurice Raynaud en 1862.<sup>(13)</sup>

Identificar precozmente la esclerosis sistémica (ES) puede ser desafiante, especialmente cuando los signos característicos no están presentes. Por esta razón, existen cambios en el enfoque hacia la ES, con énfasis en la importancia de diagnósticos y tratamientos tempranos. La ES temprana se define por el fenómeno de Raynaud, hinchazón en los dedos, autoanticuerpos específicos y alteraciones microvasculares en la capilaroscopia. No obstante, se carecen de biomarcadores confiables para predecir la progresión de la enfermedad, lo que dificulta decidir cuándo iniciar el tratamiento en sus etapas iniciales.<sup>(14)</sup>

Los episodios de palidez, cianosis y enrojecimiento en los dedos, desencadenados por el frío o el estrés, caracterizan el fenómeno de Raynaud. Aunque común, su prevalencia varía según las condiciones climáticas. A menudo, no se diagnostica ni trata adecuadamente, lo que puede generar confusiones con otras afecciones médicas.<sup>(15)</sup>

Finalmente, los autores desean señalar que el estrechamiento anormal de los vasos sanguíneos, conocido como vasoespasmo, representa una causa significativa de complicaciones en la cirugía de colgajo libre y reimplante. Además, en el fenómeno de Raynaud secundario, cerca de la mitad de los pacientes experimentan complicaciones como ulceraciones digitales, dolor y una disminución en la funcionalidad al menos en una ocasión a lo largo de su vida.<sup>(16)</sup> Esta problemática resalta la necesidad de realizar investigaciones más profundas y detalladas sobre este tema en particular.

En contextos quirúrgicos, el vasoespasmo puede generar una reducción crítica del flujo sanguíneo, comprometiendo la viabilidad de los colgajos libres y los procedimientos de reimplante. Por otro lado, el fenómeno de Raynaud secundario, caracterizado por episodios recurrentes de vasoespasmo, puede llevar a complicaciones aún más severas, como la formación de úlceras digitales y la

limitación funcional en una gran parte de los afectados. Esta incidencia significativa de complicaciones resalta la importancia de profundizar en la comprensión de los mecanismos subyacentes a estos fenómenos vasoespásticos, así como en la identificación de estrategias más efectivas para la prevención y el manejo de estas complicaciones en contextos quirúrgicos.<sup>(16,17)</sup>

Las conclusiones del estudio revelan una asociación significativa entre el estrés emocional y la enfermedad de Raynaud en la muestra analizada. Esta conexión se destacó como una relación fuerte y estadísticamente significativa, respaldando la hipótesis planteada. Sin embargo, en contraste, no se encontraron vínculos significativos entre la enfermedad de Raynaud y el consumo de fármacos ni la exposición ocupacional a vibración o trauma repetitivo. Estos resultados sugieren que, dentro de la población estudiada, únicamente el estrés emocional puede ser un factor de riesgo relevante para el desarrollo de la enfermedad de Raynaud.

La presencia de una asociación sólida entre el estrés emocional y la enfermedad de Raynaud resalta la importancia de considerar los aspectos psicológicos y emocionales en el manejo y comprensión de esta condición vascular. Esta conclusión refuerza la idea de que el estrés emocional puede desempeñar un papel significativo en la aparición o exacerbación de los síntomas asociados con la enfermedad de Raynaud, abriendo así posibilidades para futuras investigaciones centradas en estrategias de manejo y tratamiento que incorporen abordajes psicológicos.

A pesar de los resultados positivos respecto al estrés emocional, la ausencia de asociaciones significativas con el consumo de fármacos y la exposición ocupacional a vibración o trauma repetitivo sugiere la necesidad de indagar más a fondo sobre la relación entre estos factores y la enfermedad de Raynaud. Estudios más extensos y detallados podrían arrojar luz sobre posibles interacciones o

efectos no detectados en esta muestra específica, lo que contribuiría a una comprensión más completa de los factores de riesgo involucrados en la enfermedad de Raynaud en contextos poblacionales específicos como el estudiado en Ecuador.

## Referencias bibliográficas

1. Herrick AL. Raynaud's phenomenon and digital ulcers: advances in evaluation and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2021 Nov 1;33(6):453-462. <https://10.1097/BOR.0000000000000826>.
2. Ramos-Martínez E, Falfán-Valencia R, Pérez-Rubio G, Mejía M, Mejía-Hurtado JG, Buendía-Roldán I, et al. Interstitial lung disease progression in patients with anti-aminoacyl transfer-RNA-synthetase autoantibodies is characterized by higher levels of sCD163. *Immunol Lett*. 2022 Aug;248:56-61. <https://10.1016/j.imlet.2022.06.007>.
3. Gracia Tello BC, Ramos Ibañez E, Saez Comet L, Guillén Del Castillo A, Simeón Aznar CP, Selva-O'Callaghan A, et al. External clinical validation of automated software to identify structural abnormalities and microhaemorrhages in nailfold videocapillaroscopy images. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Aug;41(8):1605-1611. <https://10.55563/clinexprheumatol/m6obl3>.
4. Cooke R, Lawson I, Gillibrand S, Cooke A. Carpal tunnel syndrome and Raynaud's phenomenon: a narrative review. *Occup Med (Lond)*. 2022 Apr 19;72(3):170-176. <https://10.1093/occmed/kqab158>.
5. Álvarez Gómez ME, Méndez Cabrita M, Coka Flores DF, Rodríguez Reyes CG. Neutrosociology for Analyzing Public Procurement in Ecuador around the Health Emergency. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en: [https://digitalrepository.unm.edu/nss\\_journal/vol44/iss1/37](https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/37)

6. Benavides Benalcázar MM, Narváez Montenegro BD, Calderón Velásquez MJ, Cadena Negra JR. Neutrosophic Statistics for the Exploratory Analysis of Data Provided by Publications in Social Sciences. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021; 44(1). [https://digitalrepository.unm.edu/nss\\_journal/vol44/iss1/32](https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/32)
7. Smarandache F, Estupiñán Ricardo J, González Caballero E, Leyva Vázquez MY, Batista Hernández N. Delphi method for evaluating scientific research proposals in a neutrosophic environment. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2020;34(1). Disponible en: [https://digitalrepository.unm.edu/nss\\_journal/vol34/iss1/26](https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol34/iss1/26)
8. González Chico MG, Hernández Bandera N, Herrera Lazo S, Laica Sailema N. Assessment of the Relevance of Intercultural Medical Care. Neutrosophic sampling. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en: [https://digitalrepository.unm.edu/nss\\_journal/vol44/iss1/46](https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/46)
9. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Feb;30(1):112-32. <https://10.1016/j.berh.2016.04.001>.
10. Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019 Nov 2;80(11):658-664. <https://10.12968/hmed.2019.80.11.658>.
11. Næser EU, Søndergaard K. Raynaud's phenomenon. *Ugeskr Laeger*. 2022 Oct 24;184(43):V04220293. PMID: 36331170.
12. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019 Dec;38(12):3317-3330. <https://10.1007/s10067-019-04745-5>.
13. Musa R, Qurie A. *Raynaud Disease*. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29763008.
14. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Aug;33(4):101428. <https://10.1016/j.berh.2019.101428>.

15. Choi E, Henkin S. Raynaud's phenomenon and related vasospastic disorders. *Vasc Med*. 2021 Feb;26(1):56-70. <https://10.1177/1358863X20983455>.
16. Bas S, Hascicek S, Ucak R, Gunenc A, Yesilada AK. Effect of perivascular low dose ethanol on rat femoral vessels: Preliminary study. *J Plast Surg Hand Surg*. 2020 Dec;54(6):358-364. <https://10.1080/2000656X.2020.1788042>.
17. López Santana D, Díaz Berasategui L, Cintra Hernández L, Limonta Rodríguez D. Estrés, "el gran depredador". *Rev Inf Cient* [Internet]. 2014;84(2). Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1020>