UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

CONVERSIÓN DE PUNTOS CUTÁNEOS FRÍOS A PUNTOS CUTÁNEOS CALIENTES MEDIANTE EL USO DE TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES CON HIPERHIDROSIS FOCAL PRIMARIA: COMPROBACIÓN MEDIANTE TÉCNICAS ECOGRÁFICAS, SEMIOLÓGICAS Y TERMOGRAFICAS

Natalia Katherine Moreno Rozo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía
Unidad de Cirugía
Plástica Bogotá,
Colombia
2024

CONVERSIÓN DE PUNTOS CUTÁNEOS FRÍOS A PUNTOS CUTÁNEOS CALIENTES MEDIANTE EL USO DE TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES CON HIPERHIDROSIS FOCAL PRIMARIA: COMPROBACIÓN MEDIANTE TÉCNICAS ECOGRÁFICAS, SEMIOLÓGICAS Y TERMOGRAFICAS

Natalia Katherine Moreno Rozo

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Cirujano Plástico

Director (a):

Dr. Oswaldo Javier Gómez Díaz

Línea de Investigación:

Ciencias básicas

Grupo de Investigación:

PlasticUN

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía

Unidad de Cirugía Plástica

Bogotá, Colombia

Declaración de obra original

Yo, Natalia Katherine Moreno Rozo, declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Natalia Katherine Moreno Rozo

Fecha: 15 de enero del 2024

1. RESUMEN

Conversión de puntos cutáneos fríos a puntos cutáneos calientes mediante el uso de toxina botulínica en pacientes con hiperhidrosis focal primaria: comprobación mediante técnicas ecográficas, semiológicas y termografícas

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de la simpatectomía química con toxina botulínica A en la mejoría del flujo sanguíneo de la piel de pacientes con hiperhidrosis. Evaluando con doppler y termografía la generación de nuevas perforantes, así como aumento de diámetro y flujo vascular en áreas con suministro sanguíneo deficiente que son requeridas como áreas donantes de colgajos en cirugía reconstructiva.

Métodos: Este estudio triple ciego, aleatorizado y controlado incluyó 40 pacientes a los cuáles se les realizó aplicación subcutánea de toxina botulínica A y cloruro de sodio al 0,9% en áreas demarcadas de la piel de la espalda. El flujo sanguíneo de la piel, el diámetro de los vasos y la densidad se midieron mediante termografía infrarroja y ecografía Doppler antes de la inyección y en los días 1, 7 y 21.

Resultados: Las áreas tratadas con toxina botulínica A exhibieron un mayor flujo sanguíneo, un mayor diámetro de los vasos sanguíneos y una mayor densidad de los vasos sanguíneos, junto con la presencia de nuevas perforantes. En cambio, las zonas que recibieron Cloruro de Sodio 0,9% no mostraron cambios significativos. Los datos se analizaron mediante una prueba T independiente y el intervalo de Jeffreys.

Conclusiones: El tratamiento con toxina botulínica A mejora el flujo sanguíneo de la piel humana, lo que resulta en el desarrollo de nuevas perforantes, un aumento progresivo del diámetro de los vasos y un aumento del flujo sanguíneo, demostrado por medio de Doppler y termografía. Estos hallazgos respaldan el uso de toxina botulínica A en áreas con suministro sanguíneo deficiente que son requeridas como áreas donantes de colgajos en cirugía reconstructiva. Se necesitan más investigaciones para establecer su eficacia y seguridad en entornos clínicos.

Palabras clave: Perfusión sanguínea cutánea, simpatectomía, perforantes, toxina botulínica; vasos de choque, angiogénesis, cambios vasculares, termografía infrarroja.

ABSTRACT

Conversion of cold skin spots to hot skin spot through the use of botulinum toxin in patients with primary focal hyperhidrosis: verification using ultrasound, semiological and thermographic techniques

Objective: This study aims to evaluate the effectiveness of chemical sympathectomy with botulinum toxin A in improving skin blood flow in patients with hyperhidrosis. Evaluating with Doppler and thermography the generation of new perforators as well as the increase in diameter and vascular flow in areas with poor blood flow that are required as flap donor areas in reconstructive surgery.

Methods: This randomized, triple-blind crossover study included 40 patients. Botulinum toxin A and Sodium chloride 0.9% were subcutaneously injected into marked skin areas on the back. Skin blood flow, vessel diameter, and density were measured using infrared thermography and Doppler ultrasound before the injection and on days 1, 7, and 21.

Results: Botulinum toxin A treated areas exhibited higher blood flow, larger blood vessel diameter, and increased blood vessel density, along with the presence of new perforators. In contrast, the areas receiving Sodium chloride 0.9% showed no significant changes. Data were analyzed using an independent t-test and Jeffreys interval.

Conclusion: Botulinum toxin A treatment improves human skin blood flow, resulting in the development of new perforators, progressive vessel diameter enlargement, and increased blood flow, evidenced by doppler and thermography. These findings support the use ofBotulinum toxin A in areas with poor blood supply which are required to be used as a flap donor area. Further research is needed to establish its efficacy and safety in clinical settings.

Keywords: Skin blood perfusion, Sympathectomy, perforators, botulinum toxin, choke vessels,angiogenesis, vascular changes, infrared thermography.

CONTENIDO

1. Resumen……..4

2. Introducción…….9

3. Materiales y métodos……..11

4. Resultados……15

5. Discusión……..19

6. Conclusiones……..22

7. Premios y menciones recibidos por el estudio……..23

8. Conflicto de intereses……24

9. Bibliografía……..25

2. INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica tipo A (BTX-A) puede tener múltiples efectos dependiendo del tipo de tejido en el que es administrado (intramuscular, subcutáneo, perivascular, neuronal) y en el neurotransmisor o receptor con el que interactúa. (1,2)

La mayoría de los médicos están familiarizados con el bloqueo de liberación de acetilcolina cuando BTX-A se administra intramuscular. Sin embargo, es menos reconocido que BTX-A también bloquea la liberación sináptica de vesículas que contienen norepinefrina actuando como un bloqueo simpático sostenido (simpatectomía química) lo cual hace que se altere la expresión de los mediadores vasculares y se promueva la angiogénesis (3-5).

El entendimiento de estos mecanismos de acción ha incentivado nuevos estudios con aportes muy significativos en cirugía reconstructiva. Así lo demuestra un metaanálisis reciente que incluye un total de 36 estudios en 1032 animales en los que se documentaron efectos vasculares (mejoría de flujo sanguíneo y generación de nuevas perforantes) posterior a la aplicación de BTX-A por medio de doppler, termografía e histología; obteniendo resultados estadísticamente significativos y consistentes en todos los estudios. (6-12).

En humanos se tienen pocos estudios que demuestran los efectos vasculares de la aplicación de BTX-A, la mayoría de ellos han evaluado su uso en el tratamiento del vasoespasmo arterial periférico en la enfermedad de Raynaud; sin embargo, los hallazgos no han sido ampliamente difundidos debido a la falta de conocimiento de su mecanismo de acción y sus efectos vasculares. (13-16).

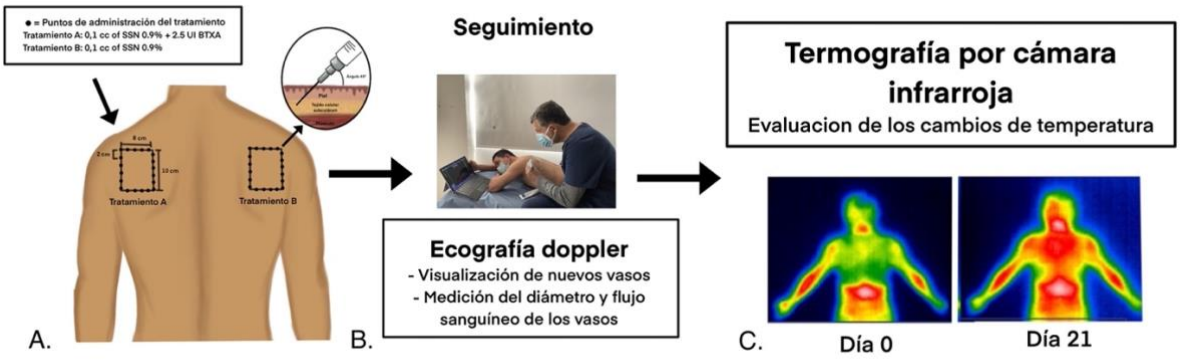
Este estudio tiene como objetivo evaluar los efectos de la BTX-A sobre la perfusión de la piel humana mediante el aumento del diámetro y la densidad de los vasos sanguíneos y su uso potencial en áreas con suministro sanguíneo deficiente que son requeridas como áreas donantes de colgajos en cirugía reconstructiva.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio aleatorizado, triple ciego, con muestreo por conveniencia. Se incluyeron un total de 40 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión: ser mayor de 18 años, sin comorbilidades, sin intervenciones quirúrgicas en la espalda, con correcto diligenciamiento del consentimiento informado; y que no presentaran ninguno de los criterios de exclusión: tratamiento previo con toxina botulínica tipo A en la zona de la espalda, pacientes tomando medicamentos que interfieren con la acción de BTX-A(antiplaquetarios o antiagregante, bloqueadores de los canales de calcio, aminoglucósidos, polimixina, sulfato de magnesio, inhibidores de la acetilcolinesterasa, succinilcolina, quinolonas), presencia de lesiones en la espalda (cicatrices, tatuajes, tumores, signos de infección local).

Los pacientes fueron tratados con BTX-A (Magnion®, Abbott, Illinois, EE. UU.) en una hemiespalda y solución salina normal al 0.9% (SSN) en la contralateral. Los pacientes fueron seguidos mediante termografía y ecografía doppler en los días 1, 7 y 21 post-infiltración, con el fin de visualizar los cambios fisiológicos que sufrieron después del tratamiento. (Imagen 1)

Imagen 1. Protocolo de estudio y seguimiento los días 1, 7 y 21 con ecografía doppler y termografía infrarroja.



A- Cada paciente que participó en el estudio fue asignado aleatoriamente para recibir inyecciones tanto del Tratamiento A (BTX-A) como del Tratamiento B(cloruro de sodio al 0,9%) en los lados derecho e izquierdo de la espalda. Se realizó aplicación subcutánea de 0.1 cc del tratamiento correspondiente cada 2 centímetros dentro de un área demarcada de 10x8 centímetros, para un total de 18 puntos de inyección.

B- Los pacientes se sometieron a exámenes de seguimiento los días 1, 7 y 21. Durante estos exámenes, se capturaron imágenes de ultrasonido Doppler utilizando un transductor lineal multifrecuencia SONOLINE AntaresTM de Siemens el cual permitió que una vez se identificaba el vaso se realizaran mediciones de diámetro en mm y de velocidad de flujo en cm/seg. Cada vaso sanguíneo detectado fue marcado meticulosamente en una plantilla del área intervenida en donde se registraban las coordenadas de localización lo cual garantizó un seguimiento sistemático y preciso de cada uno de los cambios que presentaban a lo largo del estudio.

C- Se tomaron imágenes termográficas el día 0, antes de la administración de BTXA, y los días 1, 7 y 21 después de la administración de BTXA. Para capturar estas imágenes se utilizó la cámara FLIR T650sc de 640x480 píxeles (ppx). La temperatura ambiente se mantuvo entre 21°C y 22°C durante el proceso de captura de imágenes por medio de un sistema de aire acondicionado.

Se evaluaron variables pre y post infiltración tales como: presencia y número de perforantes, diámetro y flujo sanguíneo de las mismas por medio de doppler (ecógrafo Siemens SONOLINE AntaresTM con transductor linear multifrecuencia predeterminado a 10 MHz, con velocidad umbral en la escala Doppler color de 28 cm/s, ángulo de insonacion 45) y temperatura de lapiel por termografía (cámara FLIR T650sc, resolución 640 × 480 pixeles; rango de longitud de onda, 7.5 a 14 μm).

Previo a la primera valoración se realizó una aleatorización de la muestra, en una institución externa al estudio, por medio del programa SPSS 27. La zona de aplicación en espalda y la mezcla a utilizar también fueron aleatorizadas. Los resultados de la aleatorización fueron desconocidos tanto para el paciente, como para el médico y los estadistas.

Se realizó una prueba piloto con 6 pacientes donde se estandarizaron las condiciones de realización del estudio (medidas y demarcación de áreas intervenidas, distancia de toma de fotografías termográficas, temperatura del consultorio) así como unificación de la toma de medidas y variables en el doppler. Por otro lado, se verificó el funcionamiento de la herramienta de recolección de datos en línea, así como el funcionamiento del doppler y de la cámara termográfica. Mediante la aplicación de listas de chequeo en cada uno de los procesos llevados a cabo en el estudio, se garantizó que todos los pacientes presentaran las mismas condiciones ambientales y la homogeneidad de cada uno de los pasos requeridos para el procedimiento.

En el día 0 se recopilaron variables sociodemográficas, se demarco el área a evaluar con las medidas y coordenadas previamente establecidas en la prueba piloto y se tomó una fotografía convencional de la espalda demarcada. Se realizó el estudio ecográfico registrando los hallazgos: número de perforantes, diámetro (mm) y flujo (cm/seg).

Se toma imagen termográfica en la cual se identificaron áreas frías representadas en azul, verde y amarillo, y áreas calientes en rojo y blanco.

Posterior al registro se prepararon los dos tratamientos a administrar de la siguiente forma: Tratamiento A: Se diluyeron 50 UI de BTX-A (Magnion®) en 2 cc de solución salina normal (0.1 cc = 2.5 U BTX-A). Tratamiento B: Solución salina al 0.9% sin diluir.

Una vez preparados los tratamientos se procedió a la aplicación en cada hemiespalda según la disposición de la aleatorización. Se inyectó a nivel subcutáneo 0,1 cc del tratamiento correspondiente cada 2 cm en el perímetro de la zona demarcada (10x8 cm), para un total de 18 puntos en cada una de las hemiespaldas.

Luego de la aplicación se realizó seguimiento al día 1, 7 y 21 con doppler e imágenes termográficas; todos los datos recolectados se recopilaron de forma independiente a través de

una base de datos en línea para su posterior análisis.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos de las variables sociodemográficas y de las imágenes termográficas. Para las variables de velocidad y diámetro de las perforantes, se condujo un análisis estadístico con la prueba de t de Student (asumiendo varianzas y muestras desiguales) y a su vez, para el número de perforantes, se utilizó la prueba de Jeffrey; esto con el fin de estimar qué proporción de la población podría llegar a presentar 2 o más perforantes nuevas (dependiendo del tratamiento A o B) y si hay diferencias entre los tratamientos. También se condujo un análisis estadístico para las imágenes termográficas, las cuales se analizaron por medio del software Python, con el cual se logró una comparación cuantitativa de las imágenes obtenidas de las zonas intervenidas.

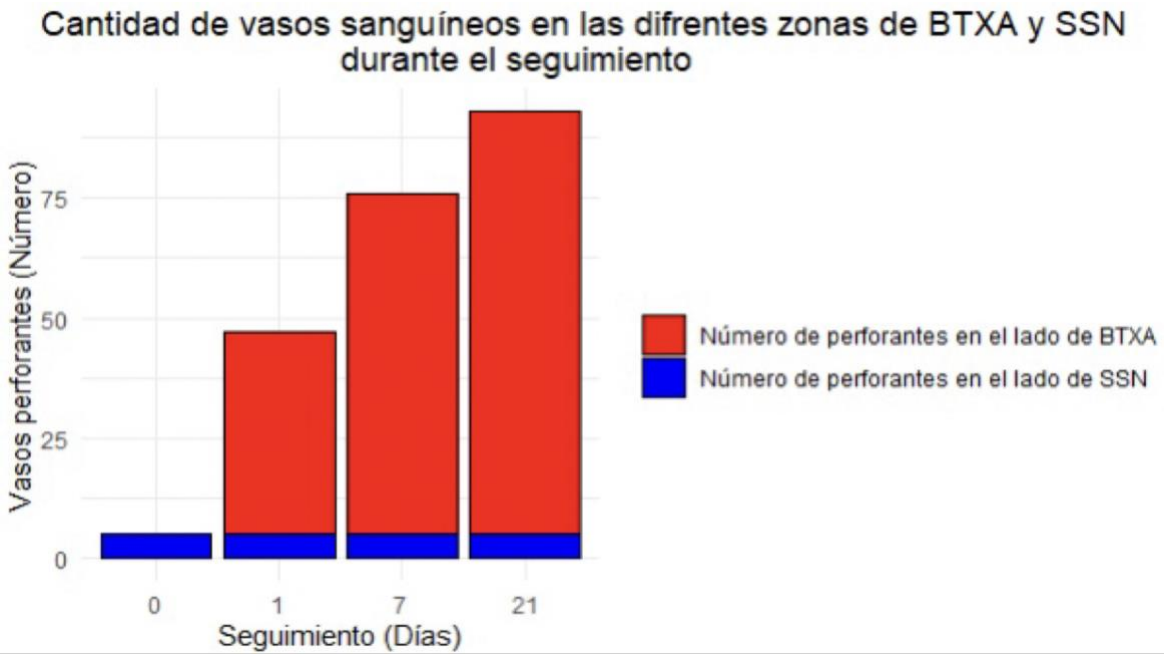
Este estudio está regido por la declaración de Helsinki, la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de la Protección Social de Colombia y la Ley de Protección de Datos (*Habeas Data*). Además, cuenta con la aprobación del comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia. A todos los pacientes se les explicó el estudio, posibles complicaciones y se obtuvo consentimiento informado de los mismos.

4. RESULTADOS

Se siguió a un total de 40 pacientes desde el día 0 hasta el día 21. La proporción hombre: mujer fue 1:1 y la edad media fue 33,9 ± 13,22 años.

Antes de la aplicación del tratamiento, sólo el 10% de los pacientes tenían vasos sanguíneos visibles medidos mediante ecografía Doppler. Sin embargo, para el día 21, el 100% de los pacientes presentaban vasos sanguíneos visibles en las áreas que recibieron BTX-A (Gráfica 1). El intervalo de Jeffreys estimó que entre el 93% y el 99% de los pacientes que recibieron BTX-A podrían desarrollar al menos 2 nuevos vasos perforantes (IC 95%).

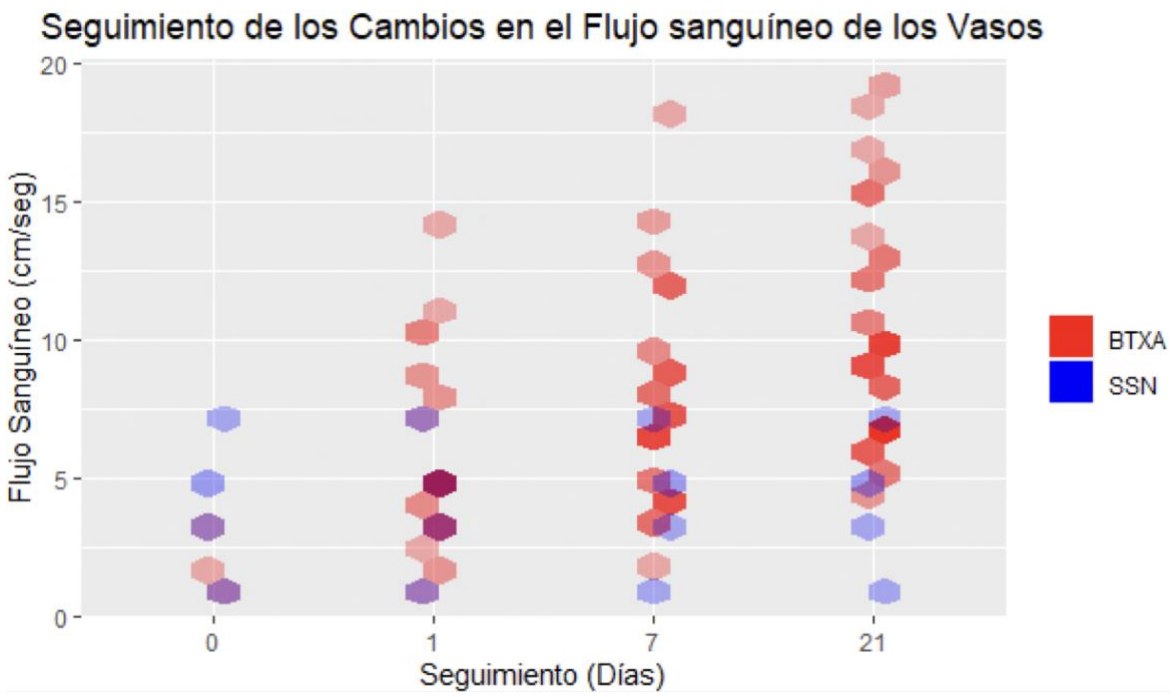
Gráfica 1: Vasos sanguíneos visualizados mediante ecografía Doppler.



Desde una perspectiva comparativa se documenta el recuento absoluto de vasos sanguíneos visualizados mediante ecografía Doppler; encontrando que él área intervenida con BTXA presentó un incremento significativo del número de perforantes identificadas encada uno de los días de seguimiento, mientras que él área en la que se aplicó SSN mantuvo el mismo número de perforantes desde el día 0 hasta el día 21.

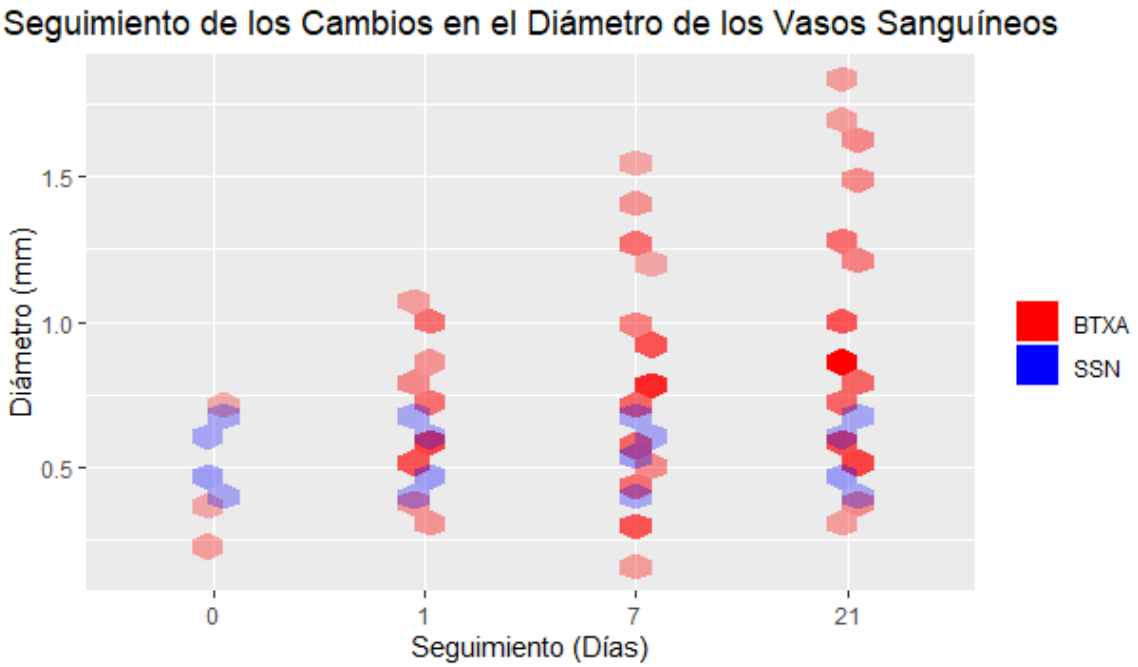
Las áreas que recibieron BTX-A demostraron un aumento de 2,4 veces en el diámetro de los vasos sanguíneos en comparación con su tamaño original (Gráfica 2). Además, más de dos tercios (76%) de los vasos experimentaron un aumento de 5,5 veces en el flujo sanguíneo en comparación con su flujo original (Gráfica 3). Estos fenómenos se observaron tanto en vasos nuevos como en los que ya estaban presentes antes del tratamiento. Por otro lado, las áreas que recibieron SSN 0.9% no mostraron cambios en el número, flujo sanguíneo o diámetro de los vasos sanguíneos.

Gráfica 2. Cambios en el flujo sanguíneo detectados mediante ecografía Doppler



En el seguimiento del día 1 al 21 se documentó que la zona en la que se aplicó BTXA presentó un aumento progresivo de hasta 5,5 veces en el flujo sanguíneo en comparación con su flujo original. Por el contrario, el área en la que se aplicó SSN presentó una evolución estacionaria sin cambios en flujo vascular.

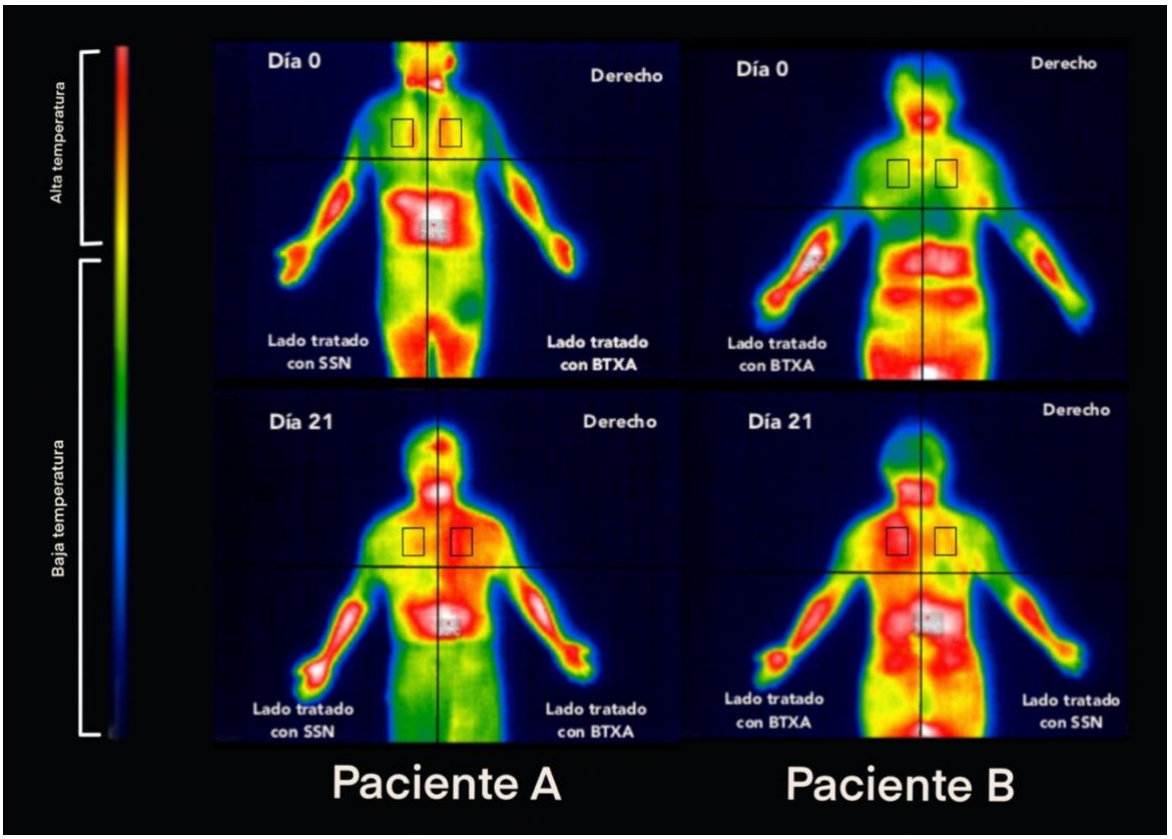
Gráfica 3. Cambios en el diámetro de los vasos sanguíneos detectados mediante ecografía Doppler



En la gráfica se evidencia que el área intervenida con BTXA presenta un incremento progresivo desde el día 1 al día 21 de hasta 2,4 veces en el diámetro de los vasos sanguíneos en comparación con su tamaño original; mientras que el área en la que se aplicó SSN no presentó cambios en el diámetro de los vasos detectados.

En las imágenes termografícas se evidenció un cambio significativo del día 0 al día 21 en la hemiespalda intervenida con BTX-A, donde las zonas frías (representadas por azul, verde y amarillo) fueron sustituidas por zonas calientes (roja y blanca). Mediante el software Python, se estimó un cambio de 2°c a 5°c al día 21 con respecto a la temperatura basal en el 100% de las zonas que recibieron BTX-A. (Imagen 2). Las zonas que recibieron SSN 0.9% no presentaron ningún cambio significativo de temperatura.

Imagen 2. Cambios vasculares tras la aplicación de BTXA detectados mediante Termografía infrarroja



Paciente A. Mujer, 23 años. Recibió BTXA en el lado izquierdo de la espalda y SSN en el lado derecho. La primera imagen se tomó el día 0 y la segunda imagen se tomó el día 21. El área que recibió BTXA mostró un aumento de temperatura de entre 4 °C y 5 °C desde el día 0 al día 21 estimado por el software Python.

Paciente B. Masculino, 42 años. Recibió BTXA en el lado derecho de la espalda y SSN en el lado izquierdo. La primera imagen se tomó el día 0 y la segunda imagen se tomóel día 21. El área que recibió BTXA mostró un aumento de temperatura de entre 3 °C y 4 °C desde el día 0 al día 21 estimado por el software Python.

5. DISCUSIÓN

Las neurotoxinas botulínicas actúan inhibiendo la liberación de acetilcolina y otros neurotransmisores como la noradrenalina y la sustancia P. Esta toxina disminuye el tono muscular al bloquear la respuesta de los neurotransmisores a través de la placa terminal neuromuscular. (1)

Específicamente, la BTX-A afecta la unión de las proteínas SNARE (receptor de proteína de unión a NSF soluble), lo que inhibe la liberación de acetilcolina, norepinefrina, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y glutamato. La inhibición de cada uno de estos neurotransmisores tiene un efecto sobre el tono vascular (1,3).

Se ha descrito además que la BTX-A afecta al músculo liso vascular y por tanto a la vasoconstricción mediante dos mecanismos adicionales. Por un lado, bloquea la transmisión de la vesícula de norepinefrina, evitando la vasoconstricción simpática del músculo liso vascular; a la vez que bloquea el reclutamiento de receptores adrenérgicos α2 específicos (alfa 2c), lo que disminuye la actividad de los nociceptores de fibra C regulados positivamente de forma crónica (4).

Aunque menos mencionadas en la literatura, la BTX-A tiene una amplia gama de efectos descritos, dentro de los que se encuentra el aumento del flujo sanguíneo, de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y CD34. La expresión de la vía de señalización de CD34, VEGF y HIF-1α/VEGF se han identificado como marcadores del proceso de angiogénesis real. Se cree pues, que estos mecanismos están involucrados en los efectos observados en modelos animales. (5)

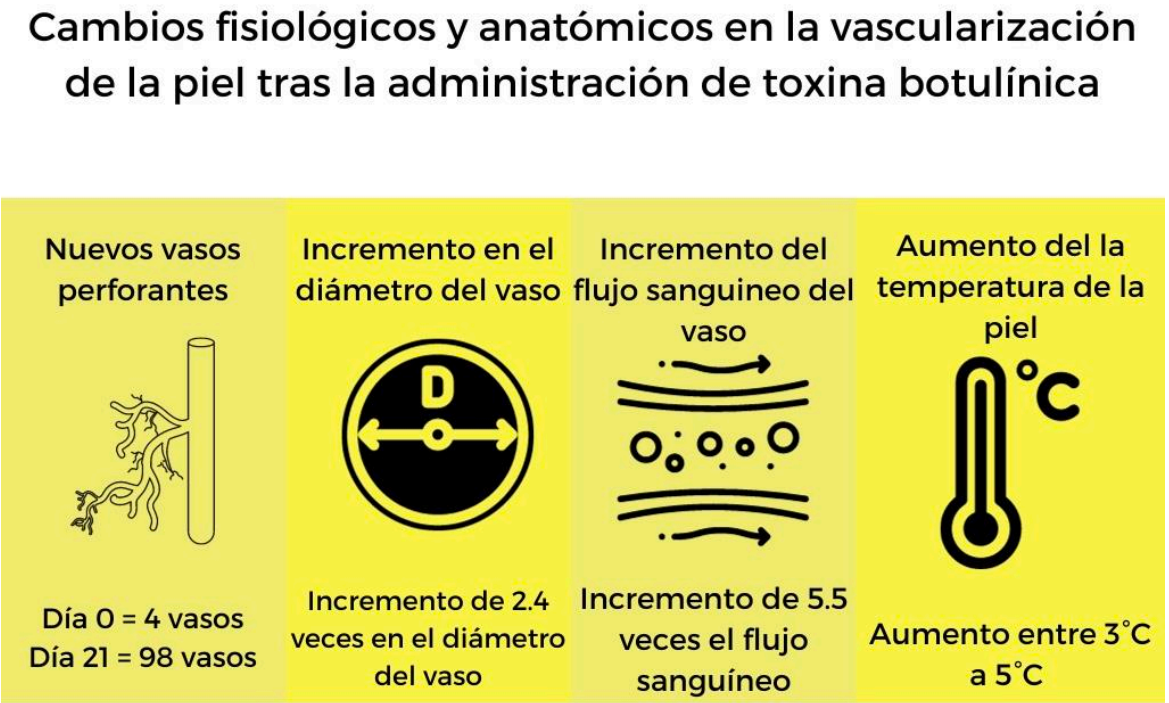
Así lo demuestra un metaanálisis reciente que incluye un total de 36 estudios en 1032 animales en los que se documentaron efectos vasculares (mejoría de flujo sanguíneo y generación de nuevas perforantes) posterior a la aplicación de BTX-A por medio de doppler, termografía e

histología; obteniendo resultados estadísticamente significativos y consistentes en todos los estudios. Entre estos el más destacado es el estudio de Chen y cols. quienes demostraron queal realizar la simpatectomía química utilizando la inyección de BTX-A se genera la apertura de los vasos de choque y su conversión en anastomosis verdaderas aumentan el número de angiosomas perfundidos por una sola perforante evidenciado mediante termografía. (6-12)

En humanos, a pesar de haber pocos estudios que demuestran estos efectos vasculares, recientemente Laarakker y Borah aplicaron los beneficios conocidos de BTX-A en trastornos vasoespásticos crónicos de la mano (enfermedad de Raynaud y esclerodermia) en una seriede casos en donde 11 pacientes fueron tratados con BTX-A perivascular evidenciando mejoría en el flujo sanguíneo de los arcos palmares de la extremidad afectada. (13-16)

Nuestros hallazgos están en concordancia con las conclusiones de los estudios hasta aquí mencionados; toda vez que se demostró un aumento en el número de vasos detectados con ecografía doppler, su diámetro y su flujo tras 21 días de observación al igual que un aumento en la temperatura de las áreas intervenidas, medidas por termografía infrarroja. (imagen 3)

Imagen 3. Resumen visual



Cambios fisiológicos y anatómicos en la vascularización de la piel tras la administración de toxina botulínica. Resultados: Aparición de nuevos vasos sanguíneos perforantes. El día 0 se observaron cuatro vasos y el día 21 se observaron noventa y ocho vasos. Aumento del diámetro de los vasos sanguíneos en 2,4 veces. Aumento del flujo sanguíneo de los vasos en 5,5 veces en comparación con el flujo sanguíneo anterior. Aumento de la temperatura de la piel entre 3°c y 5°C.

6. CONCLUSIONES

La inyección de BTX-A mejora la perfusión de la piel humana de pacientes con hiperhidrosis, lo que resulta en el desarrollo de nuevas perforantes, aumento progresivo del diámetro y el flujo sanguíneo de los vasos, lo cual es evidenciado por medio de termografía y ecografía doppler.

La posibilidad de generar cambios vasculares anatómicos y fisiológicos con la aplicación de BTX-A es una herramienta antes impensable que podría permitir el preacondicionamiento de colgajos ubicados en áreas de piel con irrigación sanguínea inadecuada. Por tanto, la extrapolación de los resultados de este estudio podría ampliar la investigación y el uso clínico de BTX-A para mejorar el flujo sanguíneo y las condiciones vasculares en cirugía reconstructiva.

7. PREMIOS Y MENCIONES RECIBIDAS POR EL ESTUDIO

El presente estudio fue ganador del primer lugar del Concurso Nacional de residentes Arcadio Forero en el marco del XXXVIII Congreso Nacional de Cirugía Plástica en septiembre de 2022. Entidad que otorga el premio: Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica

8. CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses con el presente estudio. No se han recibido ayudas y los insumos han sido costeados por los autores

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bach K, Simman R. The Multispecialty Toxin: A Literature Review of Botulinum Toxin. Plast Reconstr Surg Glob Open. No 2022 Apr 6;10(4):e4228.
2. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. Toxins (Basel). 2021 Jan 14;13(1):58.
3. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. J Am Acad Dermatol. 2000 Aug;43(2 Pt 1):249-59
4. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. Pharmacol Rev. 2017 Apr;69(2):200-235.
5. Park TH, Lee SH, Park YJ, Lee YS, Rah DK, Kim SY. Presurgical botulinum toxin A treatment increases angiogenesis by hypoxia-inducible factor-1α/vascular endothelial growth factor and subsequent superiorly based transverse rectus abdominis myocutaneous flap survival in a rat model. Ann Plast Surg. 2016;76:723-728.
6. Goldberg SH, Gehrman MD, Graham JH. Botulinum Toxin A and B Improve Perfusion, Increase Flap Survival, Cause Vasodilation, and Prevent Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Animal Studies. Hand (N Y). 2023 Jan;18(1):22-31.
7. Kim YS, Roh TS, Lee WJ, Yoo WM, Tark KC. The effect of botulinum toxin A on skin flap survival in rats. Wound Repair Regen. 2009;17:411-417.
8. Roh TS, Jung BK, Yun I, Lew DH, Kim YS. Effect of botulinum toxin A on vasoconstriction and sympathetic neurotransmitters in a murine random pattern skin flap model. Wound Repair Regen. 2017;25:75-85.
9. Chen, Miao et al. “Visualizing the Pharmacologic Preconditioning Effect of Botulinum Toxin Type A by Infrared Thermography in a Rat Pedicled Perforator Island Flap

Model." Plastic and reconstructive surgery 144 6 (2019): 1016e-1024e .

10. Schweizer DF, Schweizer R, Zhang S, et al. Botulinum toxin A and B raise blood flow and increase survival of critically ischemic skin flaps. J Surg Res. 2013;184:1205-1213
11. Ghanbarzadeh K, Tabatabaie OR, Salehifar E, Amanlou M, Khorasani G. Effect of botulinum toxin A and nitroglycerin on random skin flap survival in rats. Plast Surg (Oakv). 2016;24:99-102.
12. Segreto F, Marangi GF, Signoretti M, Cazzato V, Giorgino R, Alessandri-Bonetti M, Persichetti P. The Use of Botulinum Toxin in Flap Surgery: A Review of the Literature. Surg Innov. 2019 Aug;26(4):478-484.
13. Neumeister MW. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon. J Hand Surg Am. 2010;35(12): 2085-2092.
14. Zhou Y, Liu Y, Hao Y, Feng Y, Pan L, Liu W, Li B, Xiao L, Jin L, Nie Z. The mechanism of botulinum A on Raynaud syndrome. Drug Des Devel Ther. 2018 Jun 26;12:1905-1915.
15. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. J Hand Surg Am. 2009;34(3): 446-452.
16. Laarakker AS, Borah G. Botulinum Toxin A Salvage of Ischemic Hand Trauma. Plast Reconstr Surg. 2020 Jan;145(1):161-164.