

EDITORIAL

Uso de la toxina botulínica en dermatología, ¿todo son éxitos?

Pedro Jaén Olasolo

Jefe de Sección de Dermatología. Hospital General Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

En pocas ocasiones un «veneno» se rodea de «glamour» e irrumpe en el arsenal terapéutico de una especialidad casi al mismo tiempo que en la sociedad. La toxina botulínica (TB) es un conjunto de proteínas sintetizadas por *Clostridium botulinum*, y consideradas como el veneno de origen natural más potente de los que existen. Su modo de acción se basa en la enorme capacidad de estas sustancias para bloquear la transmisión de los impulsos nerviosos desde las neuronas colinérgicas hacia las sinapsis neuromusculares y del sistema nervioso autónomo. Su empleo en medicina comienza en los años setenta en el tratamiento sintomático del estrabismo y de diversos trastornos con hiperactividad muscular, y desembarca de lleno en el campo cosmético cuando comienza a emplearse para relajar los gestos inestéticos y mejorar en consecuencia las arrugas de expresión, y para disminuir la sudación en zonas no deseadas. Su empleo en estos supuestos aumenta de forma exponencial en los últimos 3 años, mientras que aún nos encontramos en este momento pendiente de la aprobación de estas indicaciones por las autoridades sanitarias.

Desde finales del siglo XVIII se conocen los síntomas característicos del botulismo y desde 1895 se conoce que la responsabilidad de este cuadro se debe a una toxina producida por *Clostridium botulinum*¹, bacteria anaerobia grampositiva, ubicua y muy resistente en forma de esporas, que en condiciones anaerobias, como en el caso de las conservas puede fabricar sus toxinas que, al ser ingeridas, provocarán el cuadro clínico. Es sorprendente que en 1822 y aun antes de conocerse la naturaleza del cuadro de botulismo se especulase con la posibilidad de su empleo terapéutico en enfermedades con hipercontracción muscular o en hiperhidrosis².

Correspondencia: Dr. P. Jaén Olasolo.
Sección de Dermatología. Hospital General de Guadalajara.
Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara.
Correo electrónico: pedro.jaen@terra.es

La aplicación de la TB en medicina comienza en 1973 de la mano del Dr. Scott et al en el tratamiento del estrabismo³⁻⁵, y su comienzo dentro de la neurología tiene lugar en 1985, cuando se emplea en el tratamiento del blefaroespasmio y de otras espasticidades discapacitantes; estos pacientes viven lo que se ha denominado «el milagro» al recuperar visión o motilidad^{6,7}. La aprobación en estas indicaciones tiene lugar en 1989 en los EE.UU., aumentando sus aplicaciones en otros campos con rapidez^{8,9}: neurología (espasticidad, distonía, cefaleas, dolor crónico, etc.), alteraciones esfinterianas del aparato digestivo (achalasia, fisura anal, anismo, etc.), sistema genitourinario (disinergia esfinteriana, vaginismo, etc.), y de otras áreas (disfagia cricofaríngea, disfonía espasmódica, rinitis, lágrimas de cocodrilo, sialorrea, etc.). Se emplea en cosmética desde 1987 en arrugas de expresión¹⁰⁻¹³ y desde 1996 en el tratamiento de la hiperhidrosis focal^{14,15}.

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA

Cada uno de los siete tipos de la TB (A, B, C1, C2, D, E, F, G) inicialmente son sintetizados como una única cadena polipeptídica inactiva de 150 kDa, que gracias a la acción de una proteasa endobacteriana se transforma en la forma activa, compuesta por dos cadenas, pesada (100 kDa) y ligera (50 kDa), unidas por un puente disulfuro. La cadena pesada se une selectivamente a la membrana plasmática de las neuronas colinérgicas y permite la entrada de la cadena ligera al interior del axón, que se unirá a receptores diferentes según su serotipo, y actuará como una endopeptidasa proteolítica para las proteínas responsables de la unión a la membrana plasmática de las vesículas de acetilcolina (SNAP-25, VAMP, sintaxina), con lo cual impide su liberación y provoca la interrupción temporal de la transmisión nerviosa, que no se volverá a recuperar hasta pasados unos seis meses^{16,17}.

PREPARADOS COMERCIALES DE TOXINA BOTULÍNICA

En la actualidad, se encuentran comercializados tres preparados diferentes de TB, dos de TB-A y uno de TB-B; los tipos F, C1 y E se han empleado en un número limitado de pacientes, y de momento se encuentran pendientes de estudios clínicos para valorar su papel como agentes terapéuticos¹⁸⁻²³. Los primeros dos preparados comerciales de TB-A son: Botox® (Allergan, EE.UU.) y Dysport® (Ipsen-Pharma, Reino Unido), cuentan con una experiencia clínica larga en el primero y menor en el segundo. El tercer preparado comercial, NeuroBlock® (Myoblock®, EE.UU.; Elan Pharma, EE.UU.), es un preparado de TB-B aprobado de forma reciente para su comercialización y con una experiencia acumulada escasa de momento. Estas tres preparaciones no deben considerarse equivalentes, sino más bien fármacos diferentes, tanto por su proceso de fabricación como por sus características específicas. La unidad de medida de la potencia biológica de la TB es la «unidad ratón» o *mouse unit* (MU), que se define como la dosis media que adminis-

trada de forma intraperitoneal produce la muerte al 50% de un grupo de hembras de ratón Swiss-Webster de 18 a 20 g de peso en 3-4 días (dosis letal, 50%). Esta unidad de medida asegura una potencia semejante entre los distintos lotes de un mismo preparado comercial, pero no entre diferentes preparaciones comerciales del mismo serotipo de TB, y aun menos entre distintos serotipos²⁴, ya que la acción sobre el ratón es muy diferente de la acción sobre el hombre. Así, en cuanto a eficacia clínica 1 MU de Botox® equivale aproximadamente a 3-5 de Dysport® y a 50-100 MU de NeuroBlock®.

Algo importante es que al ser preparados proteicos, todas las TB son capaces de inducir la formación de anticuerpos neutralizantes, en función de la dosis y de la frecuencia de administración. Así, se estima que en aquellos pacientes que reciben dosis más altas (disonía cervical), aparecen anticuerpos en un 4-10%, mientras que en cosmética es muy escasa de momento. De todas formas es aconsejable no emplear dosis altas (no sobrepasar las 100 MU de Botox® por tratamiento) y distanciar los tratamientos más de dos meses²⁵⁻²⁷. Es interesante que la TB-B al unirse a distintos receptores axonales de los de la TB-A pueda emplearse en pacientes que hayan desarrollado anticuerpos y que no sean respondedores a la TB-A, y aunque está descrito que un 20% de los anticuerpos frente a TB-A reaccionan con la TB-B, éstos no son necesariamente neutralizantes²⁸.

¿Cuál es el preparado de elección para cada aplicación?

Aunque por el momento carecemos de suficientes estudios clínicos comparativos y son difíciles de precisar las ventajas y los inconvenientes de los distintos preparados comerciales, es esperable una mayor duración de los efectos clínicos de Botox® o Dysport® que de Neuroblock®, y una menor difusión local y unas condiciones de conservación más cómodas en este último²⁹. Por el momento empleamos la TB-A como referente en las aplicaciones clínicas, y así usamos de forma habitual Botox® como patrón, y nos referimos a los demás productos de forma comparada con él.

Tratamiento de las arrugas de expresión y de la hiperhidrosis focal

Las arrugas de expresión de la mitad superior de la cara constituyen la indicación más importante de la TB en cosmética, esperándose que sobrepase con mucho a la suma de todas las indicaciones restantes de la TB, y en la actualidad es la técnica estética que más ha aumentado en los últimos 2 años (por encima de los *peelings*, el *resurfacing* y la depilación por láser en los EE.UU.). Las arrugas del entrecejo, periorcarias y de la frente mejoran de forma espectacular con una adecuada técnica de inyección, al anularse o suavizarse los gestos que las producen, durante unos 6 meses después de cada inyección. Las dosis más altas se relacionan con mayor duración del efecto, pero también con menor precisión, debido a su difusión a grupos musculares próximos, sobre todo si la TB se emplea de forma poco

concentrada. El procedimiento es difícilmente estandarizable en cuanto a técnica y a dosificación, dado que la mímica facial es algo individual y realmente se necesita una mezcla de «arte y técnica» para obtener los mejores resultados. Es una experiencia frecuente el asistir a un panel de expertos y encontrar abanicos amplios en cuanto a dosificación (en torno a 20-30 MU de Botox® en el entrecejo, 8-15 MU en la zona periorcarias y 8-20 MU en la frente), y también variaciones no despreciables en cuanto a técnica de inyección. Si esto es así en la mitad superior de la cara, el tratamiento de las arrugas de expresión de la mitad inferior de la cara y del cuello tiene unos resultados aún más variables y sujetos a la valoración de cada caso individual. La técnica necesita convertirse en arte y armonizar la mímica facial, de forma que suavicemos las expresiones, y por tanto las arrugas, relacionadas con el envejecimiento, el mal humor, el estrés y la tristeza, y conservemos el resto. Es necesario de momento volver al concepto de escuela y aprender la técnica directamente de profesionales con mayor experiencia.

En el caso de la hiperhidrosis focal por suerte es más fácil estandarizar técnica y dosificación, y así podemos decir que la inyección intradérmica profunda y repartida de forma homogénea, de 50 MU de Botox® o 200 MU de Dysport® en la zona de hiperhidrosis de cada axila y de dos a cuatro veces más cantidad en cada palma o planta, consigue una disminución media de la cantidad de sudor de un 70% en axilas durante 34 semanas y de un 40% en palmas durante unas 25 semanas³⁰.

¿Qué efectos secundarios son esperables?

Los efectos secundarios generables no son importantes en su empleo cosmético; sin embargo, los locales sí lo son. Éstos dependen fundamentalmente de la difusión de la toxina a grupos musculares próximos a los que estamos tratando, ocasionando ptosis palpebral, asimetría facial, gesto inestético, disminución de fuerza en la «pinza» de la mano, etc.³¹. Estos efectos dependen fundamentalmente de una técnica de inyección no adecuada, y por suerte se resuelven de forma espontánea en unos 2 meses, pero durante este tiempo resultan muy incómodos tanto para el paciente como para el médico ya que, de igual forma que sucede en todos los procedimientos cosméticos, cualquier contratiempo se vive con ansiedad y sufrimiento, al no ser consecuencia de una acción necesaria para solucionar una enfermedad, sino de un acto voluntario para conseguir una mejoría estética.

¿Cuál es el futuro en las arrugas de expresión?

En mis 15 años de práctica profesional en dermatología cosmética no me he encontrado un procedimiento con un balance riesgo/beneficio mejor en este campo. Esto explica la difusión exponencial de esta técnica en el mundo estético, necesitado de alternativas a la cirugía. Caminamos de forma rápida hacia una mayor estandarización de procedimientos y, por una parte, en un futuro próximo asistiremos al desarrollo de nuevas pre-

paraciones de TB que buscarán efectos más duraderos y precisos, y por otra, ofrecernos alternativas para tratar a nuestros pacientes cuando vayan desarrollando anticuerpos y resistencia frente a preparados antiguos de TB.

¿Cuál es el futuro en la hiperhidrosis focal?

La eficacia de la TB en hiperhidrosis es mucho menor que en las arrugas de expresión, tenemos tasas de respuesta muy variables, e incluso pacientes no respondedores por mecanismos que de momento no conocemos, y por tanto hay más hueco para el desarrollo de nuevos fármacos en este sentido. Es necesario tener en las palmas o las plantas resultados al menos semejantes a los obtenidos en las axilas, para poder decir que disponemos de un buen procedimiento. Hasta ese momento nos vemos obligados a aconsejar la cirugía como alternativa en los casos en que la respuesta es insuficiente. El curetaje de las glándulas sudoríparas de la axila en hiperhidrosis axilar, o la simpatectomía transtorácica endoscópica en la hiperhidrosis palmar, que consigue una disminución casi completa de la sudoración de axilas y palmas de una forma permanente, pero con riesgos operatorios y posibilidad de sudación compensatoria en una quinta parte de los pacientes tratados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Ermengem EP. Über einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehung zum Botulismus. *Z Hyg Infektionskrankh* 1897;26:1-56.
2. Erbguth F. Botulinum toxin, a historical note. *Lancet* 1998;351:1280.
3. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973;12:924-7.
4. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord* 1988;3:333-5.
5. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:734-70.
6. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324:1186-94.
7. Jankovic J, Hallet M. Therapy with botulinum toxin. New York: Marcel Dekker, 1994.
8. Goldstein EM. Spasticity management: an overview. *J Child Neurol* 2001;16:16-23.
9. Mahant N, Clouster PD, Lorentz IT. The current use of botulinum toxin. *J Clin Neurosci* 2000;7:389-94.
10. Borodic GE, Cheney M, McKenna M. Contralateral injections of botulinum A toxin for the treatment of hemifacial spasm to achieve increased facial symmetry. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:972-7.
11. Carruthers A, Carruthers J. The treatment of glabellar furrows with botulinum A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:83.
12. Carruthers J, Carruthers JA. Botulinum toxin use for glabellar wrinkles. Presented at the Annual Meeting of the American Society for Dermatologic Surgery; marzo 13-17; Orlando, Florida.
13. Carruthers JDA, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:17-21.
14. Schnider P, Binder M, Berger T, Kittler H, Berger T, Wolff K. Botulinum A toxin injection in focal hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1996;134:1160-1.
15. Naumann M, Flachenecker P, Broker EB, Toyka KV, Reiners K. Botulinum toxin for palmar hyperhidrosis. *Lancet* 1997;349:252.
16. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:249-59.
17. De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3200-5.
18. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Human response to botulinum toxin injection: type A compared with type B. *Neurology* 1997;49:189-94.
19. Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Fujii H, Katayama M, Shimizu T, et al. Comparison of therapeutic efficacies of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1995;5:506-8.
20. Chen R, Karp BI, Hallett M. Botulinum toxin type F for treatment of dystonia: longterm experience. *Neurology* 1998;51:1494-6.
21. Houser MK, Sheean GL, Lees AJ. Further studies using higher doses of botulinum toxin type F for torticollis resistant to botulinum toxin type A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:577-80.
22. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, Montecucco C, De Grandis D. Botulinum neurotoxin serotype C: a novel effective botulinum toxin therapy in humans. *Neurosci Lett* 1997;224:91-4.
23. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, De Grandis D, Montecucco C. Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. *Neuroscience Lett* 1998;256:135-8.
24. Van den Berg, Lison DF. Dose standardization of botulinum toxin. En: Fahn S, editor. *Dystonia 3*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998; p. 231-5.
25. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994 9:213-17.
26. Siatkowski RM, Tyuryunikow A, Biglan AW. Serum antibody production to a botulinum A toxin. *Ophthalmology* 1993;100:161-6.
27. Zuber M, Sebald M, Bathien N, De Recondo J, Rondot P. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology* 1993;43:1715-8.
28. Spanoyannis A, Poster S, Addeo J, Peng K, Merlino G, Aoki KR. Botulinum neurotoxin type B has immunological cross-reactivity with sera from patients with neutralizing antibodies to type A. *Mov Disord* 1998;88 (Suppl 2).
29. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzk RL, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 1999;53:1439-46.
30. Schnider P, Moraru E, Kittler H, Binder M, Kranz G, Voller B, et al. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A: long-term follow-up in 61 patients. *Br J Dermatol* 2001;145:289-93.
31. Matarasso SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg* 1998;24:1249-54.