

Lo que debe saber un cirujano general sobre el uso de toxina botulínica serotipo A

What the general surgeon should know about the use of botulinum toxin serotype A

Adriana Hernández López, Sofía Valanci Aroesty, Adrián Murillo Zolezzi

Resumen

Objetivo: Presentar una revisión de la literatura médica acerca de las propiedades, características y múltiples usos de la toxina botulínica tipo A.

Sede: Hospital de Atención de Tercer Nivel.

Diseño: Revisión de la literatura.

Material y métodos: Se realizó revisión de la literatura en los servidores de Medline, Ovid y Medigraphic, con las palabras clave Botulinum toxin type A y abdominal wall hernia.

Resultados: La aplicación de la toxina botulínica tipo A, previo a la plastía abdominal permite lograr una parálisis en los músculos laterales de la pared abdominal y con ello una reducción en el tamaño del defecto herniario, lo que permite el cierre de pared abdominal con tensión mínima. Este agente biológico actúa por quimiodenervación de los músculos subyacentes.

Conclusión: La preparación preoperatoria con la infiltración de toxina botulínica serotipo A provoca una parálisis flácida de la pared y permite el avance de los colgajos laterales sin debilitarlos en su conformación anatómica; no sólo es una herramienta más para asegurar la refuncionalización sino un recurso que no debilita la pared en forma permanente y que no genera dolor postoperatorio mayor del esperado a la cirugía de plastía de pared. Esta técnica de preparación permite en el preoperatorio generar mejores condiciones para planear la cirugía y no excluye a todos los demás recursos adicionales que en el transoperatorio pudieran ser necesarios para cumplir con el propósito de refuncionalización de la pared.

Abstract

Objective: To present a review of the medical literature on the properties, characteristics, and multiple uses of botulinum toxin type A.

Setting: Third Level Health Care Hospital.

Design: Review of the literature.

Material and methods: A literature review was performed using the Medline, Ovid, and Medigraphic databases. Key words used were: Botulinum toxin type A and abdominal wall hernia.

Results: Applying botulinum toxin type A before abdominal plasty allows achieving a paralysis of the lateral muscles of the abdominal wall and thereby a reduction of the size of the hernia defect. This, in turn, allows closing the abdominal wall with minimal tension. This biological agent acts through chemodenervation of the underlying muscles.

Conclusion: Preoperative preparation with the botulinum toxin type A induces a flaccid paralysis of the wall and permits to advance the lateral flaps without weakening them in their anatomical structure. It is not only another tool to ensure regaining function but also a resource that does not weaken the wall permanently and does not induce more pain than that expected from a wall plasty. This technique allows generating conditions to plan the surgery and does not exclude all other additional resources that could be necessary during the transoperative time to comply with the goal of wall function.

División de Cirugía, Centro Médico ABC
 Recibido para publicación: 5 enero 2012
 Aceptado para publicación: 19 enero 2012
 Correspondencia: Dra. Adriana Hernández López
 Cirugía General y Laparoscópica. Endoscopia Gastrointestinal.
 División de Cirugía, Centro Médico ABC
 Hospital ABC- Observatorio. Sur Núm. 136 Consultorio 216, Col. Las Américas. 01170 México D.F.
 Tel.: 52.71.37.33 53.43.27.39.
 E-mail: ady_hdez_lopez@yahoo.com.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral>

Palabras clave: Toxina botulínica tipo A, hernia de pared abdominal.

Cir Gen 2012;34:58-64

Key words: Botulinum toxin type A, abdominal wall hernia

Cir Gen 2012;34:58-64

Introducción

Hasta el momento sólo existe la publicación del grupo pionero que utilizó la toxina botulínica tipo A, previo a la realización de plastía abdominal en pacientes con hernias ventrales gigantes o con abdomen catastrófico. Dicho equipo se encuentra liderado por el Dr. Tomás Ibarra Hurtado, cirujano plástico mexicano.

Este grupo realizó un estudio prospectivo en pacientes con hernias de pared abdominal secundarias a manejo con abdomen abierto. El estudio se realizó de septiembre de 2007 a enero de 2009. Se aplicó toxina botulínica serotipo A, de forma bilateral en la pared abdominal y bajo guía electromiográfica. Se realizaron mediciones semanales de los defectos de pared abdominal, clínicamente en los primeros dos pacientes y por medio de tomografía abdominal computada en los siguientes 10 pacientes. Se programó el cierre quirúrgico si no se detectaba mayor reducción del defecto herniario. En los primeros dos pacientes se reportó una reducción en el defecto herniario de 50 y 47.2% después de la tercera semana de la aplicación de la toxina botulínica. Los pacientes que se evaluaron mediante tomografía axial computada tuvieron una reducción global de 5.25 ± 2.32 cm ($p < 0.001$; intervalo de confianza 95%, 3.59-6.91). Se realizó el cierre de la pared mediante técnicas convencionales. Se continuó el seguimiento de los pacientes en forma mensual. Tras un seguimiento promedio de 9.08 meses no se encontraron recurrencias. Los autores concluyeron que la aplicación de la toxina botulínica tipo A, previo a la plastía abdominal, permite lograr una parálisis en los músculos laterales de la pared abdominal y con ello una reducción del tamaño del defecto herniario, lo que permite el cierre de pared abdominal con tensión mínima.¹

¿Qué es la toxina botulínica?

La toxina botulínica es un producto natural del *Clostridium botulinum*, un bacilo Gram positivo, anaerobio, formador de esporas.^{2,3}

Es responsable del síndrome clínico de botulismo. Esta toxina tiene siete proteínas antigénicas diferentes pero similares en estructura y función. Los tipos A, B, E y F son los principales serotipos que afectan a los seres humanos. La toxina tipo A fue la primera aislada y purificada y es la más frecuentemente usada en la clínica por varias razones: disponibilidad, aspecto inmunológico, seguridad y eficacia.^{4,5}

La neurotoxina aislada y purificada de la bacteria *Clostridium botulinum* es una de las proteína-toxinas más potentes que afectan al ser humano.⁶

La neurotoxina tipo A contiene un núcleo de neurotoxina proteica, una no-hemaglutinina no tóxica y proteína hemaglutinina. Colectivamente, a este conjunto de proteínas se le conoce como neurotoxinas asociadas

a proteínas. Al menos tres formas de complejos tipo A son reconocidos: las extragrandes o de 900 kDa. Las grandes de 500 kDa y las medianas de 300 kDa.

Existen tres tipos comercializados de toxina botulínica tipo A, (Botox® de Allergan, Dysport® de Ipsen y Xeomin® de Merz), las cuales no son biosimilares y, por lo tanto, no son intercambiables; en estas formulaciones biológicas tienen importancia la estabilidad estructural, la unión, entrada y el tránsito de la neurotoxina.^{7,8}

Para el médico son de fácil disponibilidad Botox® y Dysport®, por lo que se hará énfasis en las características propias y similitudes de estas dos neurotoxinas. En primer lugar insistiremos en que Botox® y Dysport® no son bioequivalentes.

Las potencias de ambas toxinas son expresadas en término de unidades de actividad, que corresponden a la dosis letal media intraperitoneal en ratón, es decir, una unidad (u) corresponde a la dosis letal media (LD50) calculada de la neurotoxina reconstituida, inyectada intraperitonealmente en ratones.

Y no hay paridad entre una unidad de Botox® y una unidad de Dysport®. Incluso la relación entre Botox® y Dysport® es de 1:2.5-3; éste es un concepto que debe ser conocido para no sobredosificar con Dysport®.⁹⁻¹¹

Estos productos difieren en sus propiedades fisicoquímicas, requerimientos de dosis y duración de efectos.

Ambas son formulaciones de un complejo de neurotoxina botulínica, cada una derivada de una cadena de *Clostridium botulinum*.

Botox®

El complejo purificado de neurotoxina Botox® es una forma estéril, secada al vacío de toxina botulínica tipo A, producida a partir de un cultivo de la cepa Hall de *Clostridium botulinum* desarrollado en un medio que contiene N-Z amina y extracto de levadura. Ésta es purificada a partir de la solución de cultivo a través de una serie de precipitaciones ácidas, hacia un complejo cristalino que consiste en una toxina activa de naturaleza proteica de alto peso molecular asociada a una hemaglutinina, también proteica. El complejo cristalino es rediseñado en una solución salina que contiene albúmina y se esteriliza por filtración (0.2 µm) previamente al secado al vacío. Botox® debe ser reconstituido en solución salina estéril sin conservadores previamente a su inyección intramuscular.

La producción de Botox® utiliza el método de cristalización de Schantz y resulta en un producto que exclusivamente tiene complejos de 900 kDa. Este tamaño de la molécula limita la difusión de la toxina dentro del músculo "blanco". En estudios comparativos con Botox® y radiomarcador, ésta persiste en el músculo "blanco" casi 24 horas posteriores a la inyección comparada con la forma de 150 kDa. Y la mayoría del radiomarcador se

fue encontrado en las proteínas accesorias, lo que sugiere que las hemaglutininas podrían conferir la ventaja de fijación sobre la neurotoxina desnuda.

Botox® está preparado en un vial secado al vacío y contiene 5 ng por vial. El contenido total de un vial está por debajo de la dosis estimada para toxicidad sistémica en humanos que pesen 6 kg o más.⁵

Cada vial de complejo purificado de Botox® contiene 100 unidades (u) de toxina tipo A, de *Clostridium botulinum*, 0.5 mg de albúmina humana y 0.9 mg de cloruro de sodio en una forma estéril, secada al vacío sin conservadores.

La adición de albúmina al vial incrementa la potencia de la toxina 2 a 3 veces y la actividad del agente biológico puede ser preservada al prevenir que la toxina se adhiera a la superficie de los plásticos y cristales.

El diluyente utilizado y recomendado para las neurotoxinas tipo A es solución salina (cloruro de sodio al 0.9%). Su pH generalmente se encuentra en 5.2. Considerando este pH ácido, el complejo de neurotoxina es fácilmente retenido antes de la inyección. Después de la inyección, el complejo de neurotoxina se encuentra en un microambiente alcalino en el músculo (un pH aproximado de 7.4) y se disocia en menos de un minuto para liberar la neurotoxina nuclear.⁸

Debido a que el Botox® se deteriora si se forman burbujas al prepararse o con alguna agitación violenta se inyecta el diluyente en el vial suavemente.

Dysport®

Es derivado de la cadena NCTC 2916 usando una precipitación ácida y pasos de cromatografía, diálisis y filtración, comprimiendo los complejos de múltiples tamaños y mezclándolos con albúmina humana y lactosa, y después filtrada y llevada al secado frío.

Dysport® se prepara en una forma heterogénea que lleva moléculas de 500 a 700 y algunas de 900 kDa. Es más probable que la toxina activa de Dysport® pueda migrar mayores distancias dentro del músculo blanco y, por lo tanto, pueda alcanzar tejido adyacente o la circulación sistémica, de hecho, el pionero en la administración de toxina botulínica serotipo A en la pared abdominal, el Dr. Tomas Ibarra, considera esta movilización como una ventaja, por ejemplo, en la infiltración de grandes músculos y cuando se requieren pocos sitios de punción; sin embargo, varios estudios evidencian un marcada propensión de Dysport® a migrar por debajo del sitio de la inyección, lo que resulta en una limitación de los márgenes terapéuticos y de seguridad, ya que las proteínas más pequeñas viajan más rápidamente que las mayores. El hecho de que la toxina no sólo se disperse a los músculos adyacentes sino a la circulación sistémica vía absorción debe ser considerado.^{2,12}

Los viales de Dysport® contienen 500 u de toxina botulínica con lactosa y albúmina como excipientes reconstituidos en solución salina al 0.9%.

En Dysport®, la toxina es diluida en un buffer de fosfato que contiene gelatina. Usando gelatina con fosfato como buffer se incrementa la acción de la dosis pues el buffer protege a la toxina durante la dilución.

Generalidades

Estos agentes biológicos deben almacenarse en refrigeración entre 2-8 °C o en congelación por debajo de -5 °C. Sólo se podrán realizar como máximo dos ciclos de refrigeración-congelación. Se deben administrar dentro de las 24 horas posteriores a la remoción y reconstitución del polvo. Durante estas 24 horas, los agentes biológicos reconstituidos deberán almacenarse en un refrigerador entre 2 a 8 °C.

Los productos reconstituidos deben ser claros y libres de partículas suspendidas. Todos los frascos ampolla, incluyendo los frascos ampolla vencidos o el equipo usado con el medicamento, deberán ser desechados cuidadosamente, como se hace con el material biológico.

Pseudoproductos

Se han reportado serios problemas relacionados con el uso de toxinas botulínicas sin licencia. Con frecuencia, esos productos tienen origen chino, algunos incluso con credenciales falsas, sin certificación de calidad, y otros que, aunque lo refieren como origen, no existen en China. Muchos de esos productos no tienen la potencia señalada en la etiqueta, algunas veces no se encuentra actividad virtual en el vial o contienen excipientes adicionales como gelatina y sucrosa. Otros productos señalan un origen canadiense. Unos más tienen mayor potencia que la que se señala. Son promovidos en Internet por su bajo costo, pero incluso ya hay reportes de accidentes causados al adquirir este tipo de producto de dudosa calidad.

Se ha reportado que productos de dudosa procedencia y que contienen gelatina pueden ser un gran riesgo a la salud ya que presentan efectos adversos con el uso de gelatina, existiendo un riesgo real relacionado con la transmisión de encefalitis espongiiforme, por lo que el uso de productos que no sean certificados en su origen debe evitarse.¹³

Indicaciones del uso de toxina botulínica

La toxina botulínica ha sido utilizada desde hace más de 30 años con múltiples indicaciones. Inicialmente en condiciones oftalmológicas, tales como estrabismo y blefaroespasma.¹⁴

Sin embargo, a pesar de que lo más conocido es el uso cosmético en líneas glabellares en adultos mayores de 65 años, arrugas faciales en la frente, líneas faciales hiperquinéticas, pata de gallo, cara baja con área perioral, barbilla y músculos del cuello o platismo, o incluso el reporte de modificación en el contorno estético mandibular en la raza oriental para crear una mandíbula angulada con la infiltración de esta neurotoxina,¹⁵⁻²¹ también se describen múltiples usos terapéuticos en condiciones relacionadas con actividad muscular excesiva como: blefaroespasma, blefaroespasma benigno esencial, espasmo muscular hemifacial, bruxismo, bruxismo secundario a infarto de ganglios basales, distonía espástica, distonía oromandibular, distonía focal, torticolis y distonía cervical, espasticidad focal, espasticidad asociada con parálisis cerebral, espasticidad del adulto, parálisis del plexo braquial, espasticidad secundaria post-paro,

mioclonías, desórdenes del séptimo par y tremor;²²⁻³² en hiperactividad neurogénica del músculo detrusor, desórdenes del tracto bajo urinario y disfunción del piso pélvico, así como hiperactividad idiopática de la vejiga refractaria a la farmacoterapia oral;^{33,34} en hiperhidrosis axilar, hiperhidrosis palmoplantar, hiperhidrosis cefálica frontal, disfonía laríngea, aspiración laríngea, fistula salival de la glándula parótida, trastorno de gusto, hiperlagrimación, enfermedad ocular tiroidea, liquen simple, cefalea, migraña, acalasia, síndrome de Frey y fisura anal crónica.³⁵⁻⁴³

Recientemente se reporta el uso de neurotoxina serotipo A en el tratamiento de enfermedades articulares con sorprendentes resultados.⁴⁴⁻⁴⁸

El describir por primera vez el uso de la neurotoxina tipo A para provocar la relajación de las grandes placas musculares laterales del abdomen tiene relevancia porque se demostró y comprobó el efecto temporal de la toxina sobre la pared abdominal.¹

Mecanismo de acción

El complejo tóxico casi instantáneamente se disocia bajo condiciones fisiológicas.

La toxina botulínica serotipo A bloquea diferentes proteínas del complejo proteico dentro de las terminaciones nerviosas colinérgicas, produciendo un bloqueo de las sinapsis neuromusculares y autonómicas colinérgicas, lo hace inhibiendo la fusión de un factor sensitivo a su proteína receptora en la placa neuromuscular.

Dentro de la terminación nerviosa, el medio ambiente ácido hace que la cadena pesada de la toxina se una a las terminaciones colinérgicas (con los receptores gangliósidos de los nervios colinérgicos: SV2 receptores).

Esto induce a un cambio conformacional o translocación, que hace que la cadena ligera escape hacia el citosol, se introduzca en él después de que la vesícula se fusiona y una vez que es internalizada pueda atacar la superficie interna de la membrana celular (la cadena ligera de la neurotoxina actúa como una enzima en el citoplasma). Esto ocasiona proteólisis de los receptores proteicos necesarios para la liberación de los neurotransmisores.

Además de las terminaciones colinérgicas de la placa neuromuscular, también afecta las sinapsis autonómicas pre y postganglionares y las sinapsis del hipocampo y cerebelo conocidas como células de Renshaw. La mayor acción bloqueadora la tiene la neurotoxina A, seguida por los tipos B, F y E.

Un bloqueo de fibras aferentes con lidocaína más etanol produce un efecto de distonía similar a la vista con la toxina botulínica.

La toxina botulínica tipo A actúa por quimiodenervación de los músculos subyacentes. El efecto de la toxina botulínica en la unión neuromuscular y fibras musculares extrafusales posterior a la administración consiste en la reducción del diámetro, explicado por una atrofia de la fibra que se cree es un fenómeno reversible de la toxina botulínica cuando las terminaciones nerviosas se han recuperado completamente.

El manejo con neurotoxina tipo A es un concepto no quirúrgico que provoca una quimiodenervación y reduce el volumen del músculo. Aproximadamente a partir del tercer mes, el músculo es reducido en un 31%; este efecto trófico de la inyección es observado entre las 2 y 4 semanas en la mayoría de los pacientes y puede ser medido con ultrasonido y controles tomográficos.

Una biopsia posterior a inyección de neurotoxina demuestra atrofia, necrosis y degeneración hialina. Es posible que en el área de inyección se desarrollen signos de fibrosis.

Pero aunque se produzca una denervación química localizada, el músculo químicamente denervado y atrofiado desarrolla uniones adicionales a receptores de acetilcolina, así que el nervio puede crecer y reinervar el músculo, por lo que se considera un proceso reversible con una reestructuración de nuevos terminales axonales, lo que resulta en el restablecimiento de la transmisión neuromuscular.¹⁴

La difusión a músculos adyacentes y remotos está relacionada con las propiedades intrínsecas de la droga (la composición proteínica), selección del músculo "blanco" (patrón de actividad, arquitectura del músculo y planos faciales), y técnica de inyección (dilución, volumen y dosis).

La toxina botulínica es más efectiva al bloquear uniones neuromusculares cuando los músculos están activos produciendo un efecto de "autoenfoco". Esta activación puede ser producida por movimiento y por estimulación eléctrica. Los efectos terapéuticos en desórdenes de hiperactividad pueden ser causados por el bloqueo de músculos extrafusales, pero también por las fibras musculares intrafusales.

Efectos adversos

En general, la administración de toxina botulínica es muy simple y marcadamente libre de efectos colaterales; de tal manera que sólo el 1.6% de todas las inyecciones tendrán algún efecto colateral.

Sin embargo, por supuesto que se reportan efectos adversos que pueden ser divididos en: 1) efectos esperados pero excesivos, en los músculos intencionalmente seleccionados. Éstos pueden ser minimizados con la monitorización de la dosis apropiada y el limitar el uso de toxinas botulínicas a practicantes bien entrenados en la adecuada técnica de administración, 2) efectos adversos localizados en un grupo adyacente o vecino de músculos o sistemas secretores y sensitivos por la migración de la toxina desde el sitio de inyección, es decir, efecto en otros músculos "no blanco" y 3) aquellos efectos manifestados en órganos distantes y sistemas, relacionados con la distribución sistémica de la toxina vía vascular o linfática. Estas dos últimas categorías están relacionadas con la propiedad de la migración de la toxina y la diseminación sistémica con impacto en relación a la dosis.^{2,8}

Reacciones secundarias

El riesgo de una reacción sería anafiláctica, asociada con la inyección de una proteína no humana, es una

posibilidad en el uso de las toxinas botulínicas. Estas formulaciones contienen albúmina humana, lo que explicaría un potencial riesgo de transmisión viral o priónica. Son drogas derivadas de proteínas extrañas, por lo que potencialmente tienen una respuesta inmunológica con producción de anticuerpos desde el ser humano receptor.

En relación a las formulaciones de toxina botulínica serotipo A, neutralizar estos anticuerpos mutará o bloqueará completamente la acción de la neurotoxina, pero, al no neutralizarlos, estos anticuerpos reconocerán los componentes del complejo neurotoxina (hemaglutinina y no tóxica hemaglutinina), más que la proteína de la neurotoxina de 150 kDa.

Ausencia de respuesta

Existen diversas explicaciones potenciales para ausencia de respuesta o respuesta reducida a un tratamiento individual con agentes biológicos que contienen neurotoxina tipo A. Éstas pueden incluir selección de la dosis inadecuada, selección de los músculos inapropiados para inyección, músculos inaccesibles para inyección, anomalías estructurales subyacentes, como son contracturas musculares o desórdenes óseos, cambio en el patrón de implicación del músculo, percepción de beneficio por parte del paciente en comparación con los resultados iniciales, almacenamiento o reconstitución inapropiadas, así como anticuerpos neutralizantes para la toxina botulínica.

Un anticuerpo neutralizante se define como un anticuerpo que inactiva a la toxina. Sin embargo, hay pacientes que continúan respondiendo a la terapia aunque demostraron presencia de anticuerpos neutralizantes y es reducida la proporción de pacientes que perdió su respuesta a la terapia con toxina botulínica y que tienen niveles demostrables de anticuerpos neutralizantes.

Los factores críticos para la producción de anticuerpos neutralizantes son la frecuencia y dosis de inyección.

La resistencia a toxina botulínica ocurre en el 5% de los pacientes con distonía y ha sido atribuido a la inducción de anticuerpos contra la toxina.

Los factores que contribuyen a la formación de anticuerpos pueden ser: la calidad o pureza de la toxina, la cantidad de la proteína inyectada por tratamiento, la frecuencia de tales inyecciones, la antigenicidad de la molécula inyectada, la ruta de administración (subcutánea o intramuscular) y la predisposición genética del paciente al desarrollo de anticuerpos.

La búsqueda de anticuerpos se hace con ensayos de radioinmunoprecipitación (RIPA), seguidos por una prueba confirmatoria competitiva de radioinmunoprecipitación (RIPA-C). Cuando esta prueba es positiva se lleva a un ensayo con modelo animal en ratón = MPA (éste es un bioensayo altamente específico para neutralizar anticuerpos).⁷

Contraindicaciones

Existe una serie de enfermedades clínicas reconocidas como contraindicación absoluta para la inyección de neurotoxina tipo A. En esta larga lista se consideran:

- Enfermedad neuromuscular, hipertiroidismo, ingesta de fármacos que afectan el tono muscular o el sistema nervioso autónomo, embarazo y cáncer.

- Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula, pacientes tratados con antibióticos tipo aminoglucósidos, tumores cerebropontino, aneurismas, enfermedad progresiva, falla cardíaca, renal o hepática, *Miastenia gravis*, desórdenes mentales con deficiencia intelectual, lactancia, pacientes con drogas con actividad neuromuscular como lincosamidas, polimixinas, tetraciclinas y relajantes musculares y síndrome de Eaton Lambert.^{18,29}

Conclusión

La reconstrucción de los defectos centrales de la pared abdominal es un reto para los cirujanos, por la retracción muscular lateral. Los objetivos de la refuncionalización abdominal incluyen: la restauración del soporte estructural, el proveer de tejido para el cierre de la línea media y la optimización de la apariencia estética.

Para conseguir esta refuncionalización de la pared abdominal con cierre del defecto y cobertura del material protésico, se dispone de varias técnicas quirúrgicas que van desde la preparación preoperatoria con neoperitoneo progresivo así como la decisión en transoperatorio de efectuar rotación de colgajos, plicatura de saco peritoneal, plicatura de saco con traslape de fascia (técnica de Alcino) y/o separación de componentes o partes.⁴⁹⁻⁵⁴

El hecho de debilitar la pared al adelgazarla para generar los colgajos que permitirán el cierre queda subestimado, pues se supone que el uso de la malla reforzará la cicatrización. Pero, además, es muy frecuente que en el postoperatorio el paciente refiera mayor dolor en el sitio quirúrgico, secundario a la magnitud de la cirugía.

La preparación preoperatoria (un mes antes de la cirugía) con la infiltración de toxina botulínica serotipo A que provoca una parálisis flácida de la pared y permite el avance de los colgajos laterales sin debilitarlos en su conformación anatómica, no sólo es una herramienta más para asegurar la refuncionalización sino un recurso que no debilita la pared en forma permanente y no genera dolor postoperatorio mayor del esperado a la cirugía de plastía de pared. El uso preoperatorio de esta toxina es seguro y efectivo porque su acción es altamente específica y selectiva si se le administra localmente y en dosis pequeñas. La especificidad de la toxina es conferida porque se inyecta en el sitio blanco lo que minimiza la exposición sistémica. La selectividad es debida al único modo de acción de la toxina que es que se una con alta afinidad a los ecto-receptores celulares que son los que tienen contacto con las células neurales "blanco". Esto significa que la toxina solamente actúa en las células que expresan apropiadamente el ecto-aceptor sobre la superficie. Por ello, la toxina puede ser administrada localmente en el sitio requerido y sólo actuará en la apropiada célula neural dentro de ese tejido.

Esta técnica de preparación permite en el preoperatorio generar mejores condiciones para planear la cirugía y no excluye a todos los recursos adicionales que en el transoperatorio pudieran ser necesarios para cumplir con el propósito de refuncionalización de la pared.

Referencias

- Ibarra HTR, Nuño-Guzmán CM, Echeagaray-Herrera JE, Robles-Velez E, de Jesús González-Jaime J. Use of botulinum toxin type A before abdominal wall hernia reconstruction. *World J Surg* 2009; 33: 2553-2556.
- Wenzel R, Jones D, Borrego A. Comparing two botulinum toxin type A formulations using manufacturers product summaries. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 387-402.
- Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, Plaza-Nieto JF, Pilo-De la Fuente B, Navacerrada F, Arroyo-Solera M, et al. Treatment of severe bruxism with botulinum toxin type A. *Rev Neurol* 2011; 53: 73-6.
- Kranz G, Haubenberger D, Voller B, Psoch M, Schnider P, Auff E, Sycha T. Respective potencies of Botox and Dysport in a human skin model: a randomized, double-blind study. *Mov Disord* 2009; 24: 231-236.
- Aoki KR, Ranoux D, Wissel J. Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. *Eur J Neurol* 2006; 13: 10-19.
- Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, Bougara A, Niforos F, et al. Botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines: scheduling the next injection. *Aesthet Surg J* 2005; 25: 365-37.
- Jewell ML, Monheit GD. An overview of clinical trial data on a new formulation of botulinum neurotoxin type A. *Aesthet Surg J* 2009; 29: S31-33.
- Mukai Y, Kaji R. Use of botulinum neurotoxin therapy. *Brain Nerve* 2011; 63: 775-84.
- Klein A, Carruthers A, Fagien S, Lowe N. Comparisons among botulinum toxins: an evidence-based review. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121: 413-422.
- Karsai S, Raulin C. Do different formulations of botulinum toxin type A really have different migration characteristics? *J Cosmet Dermatol* 2008; 7: 230.
- Panjwani N, O'Keeffe R, Pickett A. Biochemical, functional and potency characteristics of type A botulinum toxin in clinical use. *Botulinum J* 2008; 1: 153-166.
- Markey A. Dysport. *Dermatol Clin* 2004; 22: 213-219.
- Pickett A, Mewies M. Serious issues relating to the clinical use of unlicensed botulinum toxin products. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 149-150.
- Cliff SH, Judodihardjo H, Eltringham E. Different formulations of botulinum toxin type A have different migration characteristics: a double-blind, randomized study. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7: 50-54.
- Flynn TC. Advances in the use of botulinum neurotoxins in facial esthetics. *J Cosmet Dermatol* 2012; 11: 42-50.
- Monheit G, Carruthers A, Brandt F, Rand R. A randomized, double blind, placebo-controlled study of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: determination of optimal dose. *Dermatol Surg* 2007; 33: S51-59.
- Karsai S, Adrian R, Hammes S, Thimm J, Raulin C. A randomized double-blind study of the effect of Botox and Dysport/Reloxin on forehead wrinkles and electromyography activity. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1447-1449.
- Monheit G, Cohen J; Reloxin Investigational Group. Long-term safety of repeated administrations of a new formulation of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines: interim analysis from an open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 421-425.
- Helmstaedt V, Wittekindt C, Huttenbrink KB, Guntinas-Lichius O. Safety and efficacy of botulinum toxin therapy in otorhinolaryngology: experience from 1,000 treatments. *Laryngoscope* 2008; 118:790-6.
- Kim NH, Chung JH, Park RH, Park JB. The use of botulinum toxin type A in aesthetic mandibular contouring. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 919-930.
- Brin MF. Basic and clinical aspects of BOTOX. *Toxicon*. 2009;54:676-82.
- Bentivoglio AR, Fasano A, Ialongo T, Soleti F, Lo Fermo S, Albanese A. Outcome predictors, efficacy and safety of Botox and Dysport in the long-term treatment of hemifacial spasm. *Eur J Neurol* 2009; 16: 392-398.
- Hernández J, Vinicius M, Arteaga A, Pascual I, Gómez FJ, et al. Manejo de la espasticidad en el niño con toxina botulínica tipo A 500 unidades. Consenso Querétaro. *Plasticidad y Res-tauración Neurológica* 2007; 6: 63-75.
- Heckmann M, Ceballos-Baumann A, Plewig G. Hyperhidrosis study group. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001; 344: 488-493.
- Hexsel DM, Soirefmann M, Rodriguez TC, do Prado TZ. Increasing the field effects of similar doses of *Clostridium botulinum* type A toxin-hem agglutinin complex in the treatment of compensatory hyperhidrosis. *Arch Dermatol* 2009; 145: 837-40.
- James R, Phillips D, Collin J. Durability of botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *Br J Surg* 2005; 92: 834-835.
- Vega G, Idrovo J, Rivas R, Zapata L, Rico-Alba I. Evaluación costo-efectividad de dos marcas comerciales de toxina botulínica tipo A, en el manejo de la espasticidad por parálisis cerebral. *ISPOR 1st Latin American Conference*.
- Mohammadi B, Buhr N, Bigalke H, Krampfl K, Dengler R, Kollwe K. A long term follow up of botulinum toxin A in cervical dystonia. *Neurol Res* 2009; 31:463-466.
- Tsai CP, Chiu MC, Yen DJ, Guo YC, Y CL, Lee TC. Quantitative assessment of efficacy of dysport (botulinum toxin type A) in the treatment of Idiopathic blepharospasm and hemifacial spasm. *Acta Neurol Taiwan* 2005; 14: 61-68.
- Truong D, Comella C, Fernández HH, Ondo WG. Dysport benign essential blepharospasm study group. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 407-414.
- Hexsel D, Dal'Forno T, Hexsel C, Do Prado DZ, Lima MM. A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg* 2008; 34: 52-9.
- Tan EK, Chan LL, Chang HM. Severe bruxism following basal ganglia infarcts: insights into pathophysiology. *J Neurol Sci* 2004; 217: 229-232.
- IPSEN. *FDA accepts for filling a biologics license application for Dysport in cervical dystonia*. 2008 Paris.
- Wohlfarth K, Sycha T, Ranoux D, Naver H, Caird D. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment? *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1573-1584.
- Pickett A. Dysport: Pharmacological properties and factors that influence toxin action. *Toxicon* 2009; 54: 683-689.
- Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, et al. European Consensus Panel. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol* 2009; 55: 100-119.
- Zakine B. Updates on dose conversion ratio between two botulinum toxin A preparations when injected in the sweat glands. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 347.
- Heckmann M, Plewig G; Hyperhidrosis Study Group. Low-Dose efficacy of Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis: a randomized, side-by-side, open-label study. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1255-1259.
- Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of Botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol* 2006; 13: 2-10.

40. Mir P, Gilio F, Edwards M, Inghilleri M, Bhatia K, Rothwell J, Quinn N. Alteration of central motor excitability in a patient with hemi masticatory spasm after treatment with Botulinum toxin injections. *Mov Disord* 2005; 21: 73-78.
41. Gelbard CM, Epstein H, Hebert A. Primary pediatric hyperhidrosis: a review of current treatment options. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 591-598.
42. Simonetta MS, Cauhepe C, Magues JP, Senard JM. A double-blind, randomized, comparative study of Dysport vs Botox in primary palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1041-1045.
43. Broide RS, Cai B, Aoki KR, Francis J. Nerve terminal sprouting and neuromuscular junction formation precedes muscle recovery in BONT/A-treated rat skeletal muscle. *Neuroscience abstract 2008*.
44. Singh JA. Botulinum toxin therapy for osteoarticular pain: an evidence-based review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2010; 2: 105-118.
45. Marchini C, Acier M, Bolognari MA, Causero A, Volpe D, Regis D, et al. Efficacy of botulinum toxin type A treatment of functional impairment of degenerative hip joint: preliminary results. *J Rehabil Med* 2010; 42: 691-693.
46. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Recent advances in pharmacological treatment of neuropathic pain. *F1000 Med Rep* 2010; 2: 52.
47. Anderson S, Krug H, Dorman C, McGarraugh P, Frizelle S, Mahowald M. Analgesic effects of intra-articular botulinum toxin Type B in a murine model of chronic degenerative knee arthritis pain. *J Pain Res* 2010; 3: 161-168.
48. Placzek R, Salem KH, Meiss LA, Siebold D, Drescher W. The key-muscle concept: a long-term low-dose injection strategy for botulinum toxin A treatment in cerebral palsy. *Acta Orthop Belg* 2012; 78: 111-6.
49. Shestak KC, Edington HJ, Johnson RR. The separation of anatomic components technique for the reconstruction of massive midline abdominal wall defects: anatomy, surgical technique, applications, and limitations revisited. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 731-738.
50. Rohrich RJ, Lowe JB, Hackney FL, Bowman JL, Hobar PC. An algorithm for abdominal wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 202-16.
51. Borud LJ, Grunwaldt L, Janz B, Mun E, Slavin SA. Components separation combined with abdominal wall plication for repair of large abdominal wall hernias following bariatric surgery. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 1792-1798.
52. Sukkar SM, Dumanian GA, Szczerba SM, Tellez MG. Challenging abdominal wall defects. *Am J Surg* 2001; 181: 115-121.
53. Ennis LS, Young JS, Gampper TJ, Drake DB. The "open book" variation of component separation for repair of massive midline abdominal wall hernia. *Am Surg* 2003; 69: 733-743.
54. Jernigan TW, Fabian TC, Croce MA, Moore N, Pritchard FE, Minard G, et al. Staged management of giant abdominal wall defects. Acute and long-term results. *Ann Surg* 2003; 238: 349-357.