

Toxina botulínica: usos novedosos y su evidencia

Botulinum toxin: Novel uses and evidence

Camilo Arias-Rodríguez

Residente de Dermatología, Departamento de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

RESUMEN

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por *Clostridium botulinum*, ampliamente usada en la dermatología, la medicina estética e incluso en otras especialidades médicas. Durante los últimos años se ha reportado su eficacia en diversas condiciones dermatológicas, entre las cuales se encuentran la rosácea, la piel oleosa y los poros dilatados, las cicatrices hipertróficas y los queloides. El objetivo de esta revisión de la literatura es hacer énfasis en esas tres condiciones, explicando los posibles mecanismos de acción y la evidencia actual.

PALABRAS CLAVE: toxinas botulínicas tipo A, rosácea, cicatriz, queloide, sebo, acné vulgar.

Introducción

La toxina botulínica (TxB) es una neurotoxina producida por *Clostridium botulinum*, una bacteria gram positiva productora de esporas.¹ Su mecanismo de acción involucra el bloqueo de señales nerviosas que controlan la contracción del músculo mediante la inhibición de la liberación de acetilcolina (ACh) y otros neurotransmisores en la placa neuromotora. Existen siete serotipos de neurotoxina, de la A a la G, y el A es el más usado en el campo de la dermatología y la cosmiatría.^{2,3}

Historia

El botulismo, entidad causada por *Clostridium botulinum*, ha afectado a la humanidad durante siglos. Pero fue hasta el siglo XIX cuando Justinus Kerner hizo una descripción detallada de los casos de botulismo, éste fue el primer científico en estudiar la TxB y la denominó “el veneno de

ABSTRACT

Botulinum toxin is a neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, widely used in dermatology, aesthetic medicine, and other medical specialties. In the last years it's been reported its efficiency in treating other dermatological disorders, including rosacea, oily skin and dilated pores, hypertrophic scars and keloids, among others. The objective of this literature revision is to make emphasis in those three conditions, explaining possible mechanisms of action and its actual evidence.

KEYWORDS: botulinum toxins type A, rosacea, scar, keloid, sebum, acne vulgaris.

la salchicha”, pues los primeros casos se reportaron tras una intoxicación con salchichas que afectó a varias personas. Kerner realizó estudios en animales con TxB, dado su interés por la inhibición que ésta ejercía sobre el sistema nervioso autónomo y motor.⁴ Posteriormente, Emile Van Ermengem fue el primero en aislar la bacteria implicada, a la cual en principio llamó *Bacillus botulus* por su asociación con las salchichas (del latín *botulus*: salchicha), y que con el paso de las décadas, por cambios taxonómicos, recibiría su nombre actual: *Clostridium botulinum*.^{3,4}

A mediados del siglo XX se descubrió que bloquea la unión neuromuscular, y en la década de los ochenta el doctor Alan B. Scott fue el pionero en usar la TxB como tratamiento médico, inicialmente la aplicó para estrabismo, blefaroespasio y espasmo hemifacial, consiguiendo el posterior aval de la Food and Drug Administration (FDA) para estos padecimientos. Con el paso de los años

CORRESPONDENCIA

Dr. Camilo Arias-Rodríguez ■ ariasm16@gmail.com ■ Teléfono: 5730 4609 8217
Calle 54A 77b 11, Medellín, Colombia

se descubrieron nuevas aplicaciones tanto en el campo estético como en la dermatología, así como en otras especialidades médicas, incluso se ha utilizado en condiciones como cefalea, alteraciones en la contractibilidad, incontinencia urinaria, entre otros.

Mecanismo de acción

La TxB actúa mediante la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina, lo cual bloquea los impulsos nerviosos que son responsables de la contracción muscular. Normalmente la TxB se encuentra unida a un complejo de hemaglutininas y no hemaglutininas, del cual se libera la molécula compuesta por dos cadenas: una pesada y una ligera. La cadena pesada se une a la terminal sináptica en la neurona presináptica, esto permite su interiorización, tras lo cual la cadena ligera se separa de la pesada y se dirige hacia las proteínas SNARE, que normalmente facilitan la fusión y el transporte de las vesículas cargadas de neurotransmisores. Estas proteínas son clivadas por la cadena ligera, con la consecuente inhibición de la liberación de neurotransmisores. Así, se previene la contracción muscular al depletar la placa neuromotora de acetilcolina.⁵

Toxina botulínica en la dermatología clínica y estética

La TxB tiene un uso extenso en la práctica dermatológica estética y clínica, como en líneas glabulares, frontales, patas de gallina y rítmidas periorales; trastornos dermatológicos como condiciones que afectan la sudoración, tumores de anexos y cicatrices, además de su uso en otras especialidades en trastornos como cefalea, estrabismo, espasticidad, entre otros.

Usos novedosos

Rosácea y flushing

Como se mencionó antes, la TxB bloquea la liberación de ACh en nervios autonómicos y de otros neurotransmisores

y péptidos de importancia en rosácea, como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico.⁶ Además de esto, se ha demostrado que inhibe la degranulación de mastocitos, promueve la neocolagénesis y produce *down-regulation* de metaloproteínas de matriz. Actualmente se ha propuesto además una posible supresión de la expresión del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEFG). Todos estos mecanismos de acción explicarían porqué los pacientes con rosácea podrían beneficiarse de la aplicación intradérmica de TxB.²⁷

La evidencia actual incluye ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), como estudios *split-face*, estudios prospectivos, reportes de caso, entre otros. De esta manera, como en todas las patologías que revisamos, la literatura suele ser muy heterogénea dadas las variaciones en el diseño de los estudios, en la metodología, la técnica, el tipo de pacientes, entre otras características.⁸ En cuanto a la rosácea, la dosis de TxB que se registra en los artículos disponibles es variable: oscila entre 10 y 20 unidades por mejilla (Ona-TxB), con una aplicación intradérmica. Éste debe ser el plazo debido a la fisiopatología de la enfermedad y al efecto deseado con el tratamiento, que consiste en la mejoría del eritema. Se ha demostrado que estas dosis logran disminuir el eritema, el *flushing*, la flacidez y, por otro lado, aumenta la elasticidad. La mejoría suele comenzar a las dos a cuatro semanas, y se sostiene en el seguimiento hasta 12 semanas. Algunos estudios han tratado otras áreas centrofaciales con efectos similares. Además de esto, hay reportes de la eficacia de la TxB en mujeres con *flushing* asociado a la menopausia.⁷⁻¹¹

En una revisión sistemática reciente, Zhan y colaboradores encontraron nueve estudios acerca del uso de TxB en rosácea, con 130 pacientes en total. En todos éstos se reportó mejoría subjetiva y objetiva del eritema y de los síntomas asociados, con efectos adversos locales raros: en tres de ellos se informó parálisis no deseada de músculos faciales. De los nueve estudios, en cuatro de ellos se

Tabla 1. Usos estéticos y clínicos de la toxina botulínica

ESTÉTICOS	CLÍNICOS
Depresor nasal	Bruxismo
Depresor del ángulo oral	Cicatrices hipertróficas
Sonrisa gingival	Queloides
Asimetría facial	Hiperhidrosis primaria
Arrugas del escote	Cromhidrosis
Bandas platismales	Hidradenitis supurativa
Piel oleosa y poros dilatados	Rosácea
	Enfermedad de Darier
	Enfermedad de Hailey-Hailey
	Alopecia androgénica
	Fenómeno de Raynaud
	Psoriasis inversa
	Tumores de anexos
	Flushing

empleó Ona-TxB, en otros cuatro se usó Abo-TxB, uno de ellos reportó el uso de Inco-TxB y un estudio empleó Pra-TxB. En la mayoría se utilizó una técnica de inyección intradérmica sin terapias adyuvantes. Las dosis para Ona-TxB, que es la más utilizada en nuestro medio, oscilaron entre 8 y 20 U por mejilla, o 20 a 50 U en total, haciendo diluciones que alcanzaban concentraciones de 1 a 2 U/0.1 mL.⁷⁻¹¹

Piel oleosa y poros dilatados

La glándula sebácea es una glándula holocrina ubicada en la dermis reticular, asociada al folículo piloso que secreta sebo a la superficie cutánea, el cual tiene diversas propiedades fisiológicas.^{2,6} La secreción normal es de 1 mg/10 cm² cada tres horas, suele ser más elevada en la frente en comparación con otras regiones faciales, y se ve favorecida por la concentración de andrógenos, dieta grasa, edad de 15 a 35 años, sexo masculino, raza negra y temperaturas elevadas. El sebo cumple varias funciones, entre las cuales se destacan la hidratación, la acción antimicrobiana, el fortalecimiento de la barrera epidérmica y las propiedades antienvejecimiento. Sin embargo, cuando la secreción de sebo supera los 1.5 mg/10 cm² cada tres horas, se establece un ambiente propenso a oleosidad y dilatación de los poros, y favorece el desarrollo de patologías como el acné y la dermatitis seborreica.¹²

La mayoría de los estudios realizados en este tema sugieren que la inyección intradérmica de TxB disminuye la seborrea y el tamaño de los poros faciales. Esto es importante a la hora de considerar el tratamiento de esta condición, para la cual existen algunas opciones terapéuticas que en ocasiones no resultan tan efectivas, y cuyo uso puede generar efectos adversos sistémicos en los pacientes. Dentro de estas opciones se encuentran los retinoides tópicos y varios cosmecéuticos, terapias sistémicas con isotretinoína, espironolactona y anticonceptivos orales, además de procedimientos como láser y terapia fotodinámica.¹²

Se ha propuesto que la TxB aplicada en un plano intradérmico puede mejorar estas condiciones por varios motivos, entre los que destaca su acción inhibidora sobre la liberación de ACh. Se ha demostrado que las glándulas sebáceas expresan receptores muscarínicos y nicotínicos, responsables de la diferenciación de sebocitos y la producción de sebo. Al inhibir esta vía, se disminuiría la seborrea y la maduración de estas células. Por otro lado, se ha propuesto una posible inhibición del músculo piloerector, que podría tener la función de regular la secreción de sebo.⁵

La evidencia actual es escasa, pero sugiere que la TxB tiene el potencial de disminuir la seborrea y el tamaño

de los poros, valorados en algunos ensayos clínicos con medidas objetivas, y en otros con medidas subjetivas. Este efecto suele mantenerse a los cuatro meses de seguimiento, que es el periodo máximo de seguimiento que se ha registrado en estos estudios. Sólo uno de los estudios disponibles reportó como efecto adverso una seborrea compensatoria a 2.5 cm del área inyectada.^{1,13}

En su investigación publicada en 2021, Shirshakova y colaboradores¹⁴ encontraron que el uso de TxB en 12 pacientes con acné leve a moderado ya tratado, con cicatrices y máculas residuales, generó un aumento en la hidratación, disminución en la porosidad, en los surcos y en la pigmentación, con cambios estadísticamente significativos que se tradujeron en menor brillo, seborrea y número de poros, así como en cicatrices más suaves. Las dosis utilizadas en este estudio fueron de 0.125 a 0.25 U/cm², en total 6 a 8 U por área de inyección, con una técnica intradérmica.

También en 2021, el equipo de Park¹⁵ publicó un artículo en el que se describe a 20 pacientes con piel oleosa que fueron tratados con Inco-TxB en microgotas intradérmicas en puntos distribuidos por toda la cara, éstos mostraron mejoría a la primera semana, con un efecto sostenido por 12 semanas y un pico a las cuatro semanas. Los autores encontraron disminución de los siguientes parámetros luego del tratamiento: seborrea, conteo de poros faciales, longitud mandibular y rítmidas faciales. En este estudio se implementaron dosis totales mayores, pues se buscaba disminuir arrugas y generar un efecto *lifting* usando un total de 92 unidades distribuidas en distintas áreas de la cara.

El estudio de Sayed y colaboradores demostró que el uso de TxB en dosis de 2 U intradérmicas cada 1 cm en mejillas disminuye el número de poros, aumenta el grosor de la dermis y muestra un efecto sostenido a los cuatro meses.¹⁶

Cicatrices hipertróficas y queloides

Estos trastornos fibroproliferativos se presentan más en poblaciones jóvenes, de 10 a 30 años, debido a que son más propensos al trauma, tienen mayor síntesis de colágeno y más tensión en la piel. Además, se observan más en ciertas razas, con un componente hereditario de penetrancia incompleta y expresión variable. Se ha planteado que el uso de la TxB en este tipo de cicatrices se da por los siguientes mecanismos: 1) bloqueo de la musculatura adyacente, que minimiza la tensión repetitiva alrededor de los bordes de la cicatriz, 2) mitigación de la fase inflamatoria de la curación de heridas, y 3) supresión de fibroblastos, modulación de expresión del TGF- β 1 y del

Tabla 2. Protocolos propuestos para el tratamiento de piel oleosa y poros dilatados, cicatrices y queloides, rosácea y *flushing*

USO	DOSIS	SITIO DE APLICACIÓN
Piel oleosa, poros dilatados	100 U diluidas en 5 cc Concentración de 2 U/0.1 ml Microbolos intradérmicos de 0.05 ml por punto	Frente, mejillas y área nasal
Cicatrices hipertróficas y queloides	Prevención: 15 a 40 U en las primeras 72 horas Cicatriz hipertrófica: 2.5 U/cm ³ cada 4 semanas Queloides: 5 U/cm ³ cada 2 a 4 semanas	Prevención: en piel perilesional a 5 mm de la herida quirúrgica Tratamiento: intralesional
Rosácea, <i>flushing</i>	100 U diluidas en 5-concentración de 2 U/0.1 ml Alícuotas de 0.05 ml por punto, similar al tratamiento de la piel oleosa y los poros dilatados	Área afectada, generalmente ambas mejillas

colágeno. Esto explicaría porqué la TxB se puede usar tanto para la prevención de este tipo de cicatrices (mejorar la cosmesis comparada con el uso de solución salina) y para el tratamiento de éstas. Además, se ha reportado una mejoría significativa en síntomas como dolor y prurito, principalmente en queloides, lo cual es posible que se deba a la liberación de nervios que están atrapados en los mismos.^{1,2,6}

Para la prevención de cicatrices hipertróficas (CH) y queloides se ha recomendado su uso sólo en casos postquirúrgicos, con una aplicación en las primeras 72 a 96 horas a 5 mm de la periferia.² La dosis promedio utilizada varía de 15 a 45 U, que comparada con la solución salina ha demostrado una mejor cosmesis a los seis meses de aplicación. Estos estudios se han centrado en cicatrices faciales postquirúrgicas, en cicatrices postepicantoplastia, postqueiloplastia, cicatrices de tiroidectomías y esternotomías.¹ El plano de aplicación también debe ser intradérmico. Se debe evitar su uso en heridas abiertas porque retrasaría la curación de la herida. Su limitación principal es el costo, y en el caso de las cicatrices faciales, su potencial efecto en los músculos de la mimica facial que se encuentren perilesionales.⁶

Por otro lado, la TxB ha demostrado que no es inferior al tratamiento con corticosteroides intralesionales en las CH y los queloides. Asimismo, se ha comprobado que mejora más la sintomatología comparada con el esteroide.¹ Las dosis para este fin son variables en los reportes y estudios encontrados en la literatura, en promedio de 2.5 U/cm³ cada mes para las CH, y 5 U/cm³ cada dos a cuatro semanas para los queloides, todas aplicadas en un plano intradérmico (intralesional).^{17,18}

Recientemente, Neinaa y colaboradores analizaron la eficacia de la TxB en el tratamiento de queloides,¹⁹ la compararon con el plasma rico en plaquetas (PRP) y los esteroides intralesionales en un ECA compuesto por tres grupos aleatorizados. Se hizo seguimiento clínico, dermatoscópico y patológico que demostró que en todos los

grupos mejoraron el total de los parámetros de la escala de Vancouver, con una mejoría más notoria en el grupo de la TxB y del PRP, la cual fue estadísticamente significativa. Además, en estos dos grupos hubo mayor disminución de la expresión del CTGF en la inmunohistoquímica, comparada con el grupo de los corticosteroides.

Conclusiones

La toxina botulínica ha demostrado éxito en el manejo de diversas condiciones como uso *off-label*, ofreciendo así una opción terapéutica adicional para casos refractarios y recalcitrantes. No obstante, es prudente considerar el abanico de opciones, utilizar terapias combinadas y siempre analizar el perfil riesgo-beneficio y costo-efectivo de los tratamientos ofrecidos al paciente. Como conclusión, se proponen protocolos para el manejo de las condiciones previamente discutidas, con base en el análisis de la literatura disponible hasta ahora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alster TS y Harrison IS, Alternative clinical indications of botulinum toxin, *Am J Clin Dermatol* 2020; 21(6):855-80.
2. Naik PP, Utilities of botulinum toxins in dermatology and cosmetology, *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021; 14:1319-30.
3. França K, Kumar A, Fioranelli M, Lotti T, Tirant M y Roccia MG, The history of botulinum toxin: from poison to beauty, *Wien Med Wochenschr* 2017; 167(S1):46-8.
4. Ali FR y Al-Nuaimi F, Justinus Kerner and sausage poisoning: the birth of botulinum toxin, *Int J Dermatol* 2016; 55(11):1295-6.
5. Guida S, Farnetani F, Nisticò SP, Mariarosaria CG, Babino G, Pellacani G *et al*, New trends in botulinum toxin use in dermatology, *Dermatol Pract Concept* 2018; 277-82.
6. Kim Y, Hong E y Kim H, Botulinum toxin in the field of dermatology: novel indications, *Toxins* 2017; 9(12):403.
7. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R y Sun Q, Use of botulinum toxin in treating rosacea: a systematic review, *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021; 14:407-17.
8. Martina E, Diotallevi F, Radi G, Campanati A y Offidani A, Therapeutic use of botulinum neurotoxins in dermatology: systematic review, *Toxins* 2021; 13(2):120.
9. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, Hur MS, Han SH, Lee YW *et al*, Assessment of skin physiology change and safety after intradermal injections

- with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face pilot study in rosacea patients with facial erythema, *Dermatol Surg* 2019; 45(9):1155-62.
10. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN y Hong CK, Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea, *Dermatology* 2015; 230(4):299-301.
 11. Al-Naimi F, Glagoleva E y Araviskaja E, Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and flushing *Dermatol Ther* 2020; 33(6). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13976>.
 12. Shuo L, Ting Y, KeLun W, Rui Z y Hang W, Efficacy and possible mechanisms of botulinum toxin treatment of oily skin, *J Cosmet Dermatol* 2019; 18(2):451-7.
 13. Campanati A, Martina E, Giuliodori K, Consales V, Bobyr I y Offidani A, Botulinum toxin off-label use in dermatology: a review, *Skin Appendage Disord* 2017; 3(1):39-56.
 14. Shirshakova M, Morozova E, Sokolova D, Pervykh S y Smirnova L, The effectiveness of botulinum toxin type A (BTX-A) in the treatment of facial skin oily seborrhea, enlarged pores, and symptom complex of post-acne, *Int J Dermatol* 2021; 60(10):1232-41.
 15. Park J-Y, Cho S, Hur K y Lee D, Intradermal microdroplet injection of diluted incobotulinumtoxin-A for sebum control, face lifting, and pore size improvement, *J Drugs Dermatol*, 2021; 20(1):49-54.
 16. Sayed KS, Hegazy R, Gawdat HI, Abdel Hay RM, Ahmed MM, Mohamed FN et al, The efficacy of intradermal injections of botulinum toxin in the management of enlarged facial pores and seborrhea: a split face-controlled study, *J Dermatol Treat* 2021; 32(7):771-7.
 17. Elhefnawy A, Assessment of intralesional injection of botulinum toxin type A injection for hypertrophic scars, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82(3):279.
 18. Kasyanju Carrero LM, Ma W, Liu H, Yin X y Zhou B, Botulinum toxin type A for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: updated review, *J Cosmet Dermatol* 2019; 18(1):10-5.
 19. Neinaa YM, Elsayed TA, Mohamed DA y Elfar NN, Botulinum toxin and platelet rich plasma as innovative therapeutic modalities for keloids, *Dermatol Ther* 2021; 34(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14900>.