

Plasticidad y Restauración Neurológica

Volumen
Volume 4

Número
Number 1-2

Enero-Diciembre
January-December 2005

Artículo:

Nuevas indicaciones de la toxina botulínica tipo A (TBA)

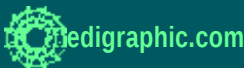
Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Internacional en Pro de la Plasticidad Cerebral, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)





Nuevas indicaciones de la toxina botulínica tipo A (TBA)

Francisco Aguilar-Rebolledo*

* Neurólogo Investigador Clínico. Centro Integral de Medicina Avanzada CIMA, A.C. Departamento de Neurobiología, Unidad de Investigación Biomédica. Universidad de Xalapa A.C. Xalapa, Veracruz. México.

Solicitud de sobretiros:
Dr. Francisco Aguilar Rebolledo
Domingo Alvarado No. 18
Colonia Unidad Veracruzana
C.P 91000
Tel. 01 (228) 817 7668
E-mail:
fran_aguilar_invest@yahoo.com.mx
fran_aguilar_neurol@yahoo.com.mx
Xalapa, Veracruz, México.

Plast & Rest Neurol
2005;4 (1-2): 25-30

RESUMEN

La toxina botulínica tipo A (TBA) está indicada para mejorar la sialorrea, hiperhidrosis, y el dolor con pocos efectos secundarios. El mecanismo por el cual actúa y es útil es a través de la inhibición de la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la placa neuromuscular, posterior a la inyección local en el interior del músculo espástico, esta propiedad debe aprovecharse en el tratamiento de varios y diferentes trastornos locales en los cuales la reducción del tono colinérgico está indicado. Esta propiedad básica coloca a la TBA como un valioso medicamento para nuevas y adicionales indicaciones en el futuro.

PALABRAS CLAVE: Toxina botulínica tipo A, sialorrea, bruxismo, hiperhidrosis, dolor.

ABSTRACT

The disorders discussed here for which botulinum neurotoxin therapies are emerging treatments represent only a portion of the novel applications of these treatments that have been reported in the literature. Botulinum toxin type A has been found to improve sialorrhea, hyperhidrosis, and pain with few side effects. Ultimately, these compounds are useful because they inhibit acetylcholine release following local injection, a property that may be capitalized upon in the treatment of many different focal disorders in which reduced cholinergic tone is desired. This basic property point out botulinum toxin A is a outstanding a medication for novel uses in the future.

KEYWORDS: Botulinum toxin type A, sialorrhea, bruxism, hyperhidrosis.

INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica tipo A TBA es bien conocida por los neurólogos y los médicos en medicina física y rehabilitación como el tratamiento de elección para los trastornos neuromusculares, tales como las distonías y la espasticidad tanto del niño como del adulto, y más recientemente se han comunicado otras indicaciones donde existe gran beneficio, tales como las líneas de expresión facial (arrugas del rostro), la sialorrea en la PCI y la enfermedad de Parkinson, el bruxismo y distintas formas de dolor miofascial y músculo-articular.

La característica que hace que la toxina botulínica tipo A sea útil para estas condiciones varias, es la inhibición de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. Después de la inyección local en los músculos, la proteína de TBA se une a receptores específicos en las terminales colinérgicas y es internalizada a la terminal presináptica, donde bloquea una proteína necesaria para la liberación de la vesícula del neurotransmisor acetilcolina.⁽¹⁾

La toxina botulínica tipo A es una de 7 serotipos de toxinas botulínicas conocidas alfabéticamente de la A-G. De estos tipos, solamente A y B están actualmente disponibles como preparaciones comerciales. Los tipos C y F también se han utilizado en seres humanos, pero solamente en una fase experimental. La primera preparación comercial de la neurotoxina botulínica que fue utilizada clínicamente fue basada en el tipo A. En el año 2000, se comercializó la toxina botulínica tipo B y ahora está comercialmente disponible. Aunque algunas de estas fórmulas bioquímicas de neurotoxina inhiben a la vesícula de acetilcolina, lo hacen en sitios alostéricos diferentes⁽¹⁾ (Figura 1).

Por lo tanto, todos estos productos se utilizan clínicamente a dosis diferentes y no equivalentes (Cuadro I).

Aunque la toxina botulínica A y B continúan desarrollando nuevas indicaciones, la indicación en la espasticidad es una de las más importantes, tan importante es que quizás este hallazgo haya cambiado significativamente el pronóstico de todas las enfermedades que cursan con espasticidad en las condiciones neuromusculares secundarias a daño

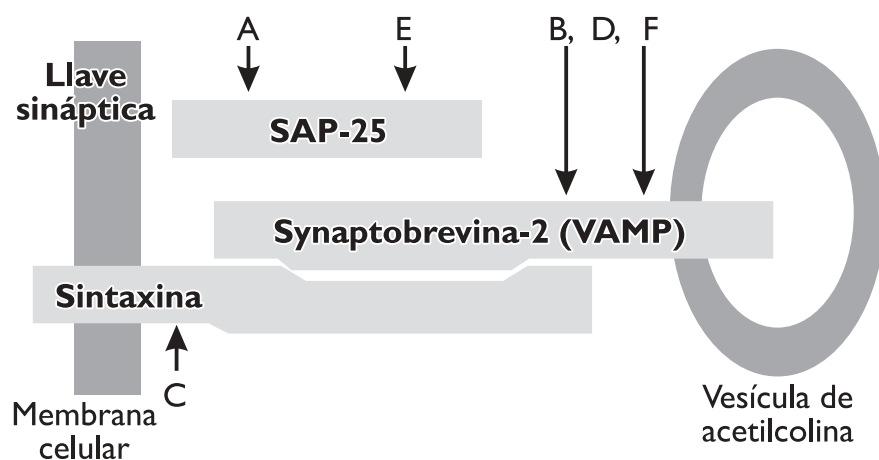


Figura 1. Inhibición a través de la lisis molecular de una proteína membranosa específica.

Cuadro 1. Indicaciones aprobadas y pautas recomendadas para las especialidades de toxina botulínica A y B		
Especialidades	Indicaciones aprobadas	Dosis recomendada/intervalo ^a
Botox® 100 UI 1 vial	Blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonías focales asociadas	25-100 U/8-12 sem.
	Corrección del estrabismo (en mayores de 12 años)	1.25-5 U (máx. 25 U)
	Tortícolis espasmódica (distonía cervical): reducción de signos y síntomas	240 (140-280) U/10-12 sem.
	Espasticidad asociada a la deformidad dinámica del pie equino en niños de 2 años o más con parálisis cerebral	4-6 U/kg/12-24 sem.
	Espasticidad focal de la muñeca y de la mano secundaria a AVC en el adulto	200-240 U/12-16 sem.
Dysport® 500 UI 1 vial México 2 viales España	Adultos: Espasticidad del brazo en pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral (AVC)	1,000 U/8-16 sem.
	Blefaroespasma	60-120 U/8-12 sem.
	Espasmo hemifacial Tortícolis espasmódica	500 U/8-12 sem.
	Niños Espasticidad asociada a la deformidad dinámica del pie equino en niños con parálisis cerebral de 2 años o más, no encamados	15-30 U/kg/12/24 sem.
Neurobloc® 5,000 U/ml de 0.5 l y 2 ml	Distonía cervical o tortícolis en adultos	5,000-10,000 U/12-16 sem.

neurológico que involucran al sistema nervioso somático, ya sea de alguna extremidad o varias (monoparesia, diparesia, cuadriparesia, o sus combinaciones), tanto local como generalizada, permitiendo no sólo una mejor calidad de vida, sino la posibilidad de mejorar su marcha y su reintegración a la sociedad tanto familiar como laboral.

Es también reconocido que los efectos de las neurotoxinas A y B están confinados a las terminales colinérgicas en el ensamble neuromuscular.⁽²⁾ Los sitios de acción para la toxina botulínica A y B también se encuentran en las terminales autonómicas del nervio periférico, en donde inhiben la liberación de acetilcolina en las glándulas y el músculo liso. Esta observación condujo ensayos clínicos en diversas condiciones donde la inervación autonómica se encontraba implicada, tales como la sialorrea.

En esta comunicación consideraremos el uso de indicaciones emergentes, además de otras, enumerar otras neurotoxinas botulínicas (como la tipo B) para otras condiciones o para las mismas que por alguna razón llegaron a ser ineficaces como por ejemplo el desarrollo de anticuerpos en la distonía, en cuyo caso la neurotoxina B podría reemplazar su uso con buenos resultados.

NUEVAS INDICACIONES

Sialorrea

La salivación excesiva, que ocurre en muchas diversas condiciones neurológicas, puede afectar perceptiblemente actividades de los pacientes, además de la percepción de la imagen interna de sí mismo y del individuo como persona ante la sociedad. Durante los últimos años, la toxina botulínica tipo A se ha estudiado para el tratamiento de la sialorrea asociada a la enfermedad de Parkinson, parálisis cerebral infantil (PCI), carcinoma de la cabeza y del cuello, las enfermedades neurodegenerativas, movimientos anormales, infartos cerebrales y la esclerosis de lateral amiotrófica.^(3,4)

Estos estudios han encontrado efectos benéficos de la toxina botulínica tipo A en sialorrea, según lo determinado por escalas de la severidad de la sialorrea en pacientes, la medida objetiva del flujo salival por sialometría, y el peso de la circulación salival entre los dientes. Diversas investigaciones recientes han demostrado que la toxina botulínica tipo A puede ser eficaz para reducir salivación excesiva en enfermedades primarias.⁽⁵⁾

La mayoría de estos estudios no divulgaron ningún efecto adverso significativo con toxina botulínica en inyecciones seriadas para el tratamiento de la sialorrea, y en efecto, no se observó ningún trastorno colateral secundario en muchos de los informes de la literatura (particularmente el informe de Aguilar y cols., en un gran número de pacientes). La aplicación puede ser clínica o a través de la palpación, o bien, con guía del ultrasonido, el cual puede ayudar a dirigir con una mejor precisión en los clínicos que inician las inyecciones en la parótida y/o las glándulas submandibulares.⁽³⁾

Los resultados de estos estudios sugieren que la terapia con toxina botulínica tipo A particularmente TBA pueda ser útil para el tratamiento de la sialorrea, con un riesgo bajo de efectos secundarios. La excepción de esto puede ser en la esclerosis lateral amiotrófica donde el tratamiento debe ser indicado cautelosamente por la debilidad progresiva propia de la enfermedad.

BRUXISMO FUNCIONAL Y POSTRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

El término bruxismo deriva de la palabra *brychein*, que significa masticar o rechinar los dientes. El bruxismo puede producir crecimiento de los músculos maseteros, dolor de cabeza, destrucción de la articulación temporomandibular, y daño crónico al arco dental. El bruxismo en la población general tiene una incidencia alta que va desde 15 a 21%. En pacientes con traumatismo craneoencefálico, en los casos de la pérdida de la conciencia y en la etapa de la recuperación aparece bruxismo a veces tan severo que en los pacientes puede producir dolor y destruir su armario dentaria.

La toxina botulínica tipo "A" inyectada en los músculos de la masticación y en los accesorios tales como los maseteros, los temporales, los pterigoideos, los zigomáticos, el rizorio y el buccinador, permiten controlar la contracción inapropiada de estos grupos musculares.

En los pacientes con trastornos de la conciencia y que tienen gastrostomía, la debilidad que pueda ocasionarse en estos músculos no altera su recuperación ni condiciona ningún riesgo.

En los pacientes con bruxismo funcional las dosis consideradas bajas para debilitar levemente a los músculos seleccionados, disminuye el bruxismo y no produce reacciones colaterales a nivel de la masticación.

Hiperhidrosis focal primaria

La toxina botulínica tipo A también se ha estudiado en otras condiciones que implicaban el sistema nervioso autonómico del cual el más estudiado es la hiperhidrosis focal. La mayoría de los estudios de la hiperhidrosis ha sido publicada en revistas de dermatología, y es posible que esta indicación no esté reconocida extensamente en la comunidad neurológica. Además, los pacientes con hiperhidrosis pueden buscar el tratamiento a través de sus médicos internistas o dermatólogos en vez de neurólogos. Sin embargo, la escasa literatura disponible en la etiología de la hiperhidrosis focal primaria sugiere que pueda ser de origen neurológico. Para los pacientes con hiperhidrosis suave, los desodorantes superiores que contiene el hexahidrato puede que sean eficaces. La iontoforesis, o la introducción de una sustancia ionizada a través de la piel usando la corriente directa, puede ser eficaz para los casos de la hiperhidrosis plantar y palmar, pero es menos útil en las regiones axilares. En pacientes con hiperhidrosis focal más severa, las inyecciones de la TBA puede que sean una opción.

Las ventajas de la TBA, al controlar el problema se traduce en la calidad de la vida y el objetivo en hiperhidrosis axilar primaria ha sido documentado en ensayos en grandes grupos controlados, seleccionados al azar.⁽⁶⁾ Estos estudios implicaron a pacientes con hiperhidrosis de severa a moderada. Los resultados demostraron que por encima del 94% de los pacientes en el grupo de toxina botulínica tipo ATBA tenían respuesta, en contraste con el 36% de pacientes en el grupo del placebo.⁶ El único efecto adverso en ambos grupos del placebo y la toxina era la infección, aunque estadísticamente era mayor en el grupo del placebo.⁽⁶⁾

En éste y otros estudios la TBA era administrada intradérmica. Tanto en los estudios abiertos como cerrados y con controles adicionales también han demostrado ventajas de la TBA en el tratamiento de la sudoración de las glándulas: axilar, palmar y gustativa. Aunque varios estudios también han demostrado efectos benéficos de la toxina botulínica tipo B en el tratamiento de la hiperhidrosis, los efectos secundarios sistemáticos tales como dificultades visuales en el caso de la epifora (lagrimeo excesivo) una vez que la humedad ha desaparecido y el modo seco la ha sustituido.⁽¹⁾ La eficacia total y la seguridad de la toxina botulínica tipo A es un hecho. Se recomienda su uso en la hiperhidrosis primaria, focal basada en ensayos controlados y abiertos, así como la aprobación reguladora para esta indicación en un gran número de países.

CONDICIONES DEL DOLOR PATOLÓGICO

El uso de la toxina botulínica tipo A también se ha divulgado cada vez más en muchas condiciones del dolor patológico, los desórdenes incluidos tales como el dolor de cabeza, la jaqueca y del dolor relacionado a los músculos pericraneales, incluyendo dolor miofascial. Los estudios diagnósticos para evaluar la función sensitiva de acuerdo a los receptores y grosor de las fibras se describen en el cuadro II.⁽⁷⁾ El efecto benéfico en estas condiciones ha demostrado resultados diversos con la toxina botulínica tipo A con resultados variables, por la dificultad de las escalas de medi-

ción y a pesar de ello los resultados son positivos. Sin embargo, la mayoría de los estudios, incluyendo ensayos más controlados,⁽⁷⁻⁹⁾ han encontrado ventajas de este tratamiento en dolor. Los efectos de la neurotoxina botulínica en el dolor también son apoyados por sus efectos bien conocidos en la distonía cervical, donde los tipos A y B reducen perceptiblemente el dolor del cuello y del hombro.

Dolor del sistema musculoesquelético

Un ejemplo de los efectos observados de la TBA en el dolor se encuentra muy claro en un informe de 31 pacientes consecutivos con dolor de espalda bajo crónico (lumbosacro) donde al azar fueron asignados a un control activo del tratamiento con toxina botulínica y otro grupo con placebo. Los resultados demostraron que el 73% de pacientes tratados con la toxina botulínica reportaron la mejoría en más del 50% del dolor, en contraste con el 25% en el grupo del placebo. No se reportaron efectos secundarios por los pacientes en este estudio.

En el tratamiento del dolor musculoesquelético, la toxina botulínica tipo A específicamente se utiliza como parte de un programa terapéutico multimodal. Ha sido sugerido que la terapia de la neurotoxina botulínica puede mejorar el dolor reduciendo tono y la actividad del músculo, quizás permitiendo mayor ventaja de la terapia física diseñada para restablecer longitud normal del músculo y el equilibrio biomecánico.

Por lo tanto, este concepto del papel de las neurotoxinas botulínicas en dolor relacionado a los músculos pericraneales y dolor tensional, los estudios casi siempre incluyen un régimen multimodal y por lo mismo, pueden ser resultados positivos tanto por la toxina botulínica como por los otros efectos terapéuticos, es decir es más probable que ambos sean más efectivos para la terapia con la toxina botulínica asociada. Así pues, uno de los desafíos de la investigación en el futuro son estudios que prueben éstas y otras hipótesis para determinar las condiciones apropiadas bajo las cuales la mejoría de la toxina botulínica alivia el dolor.

Cuadro II. *Lineamientos para evaluar el dolor neuropático*

Fibras	Sensación	Clínica	Prueba sensorial cualitativa (QST)	Laboratorio
A β	Tacto vibración	Hisopo de algodón Diapasón 128 Hz	Filamentos de Von Frey Fibrómetro	Estudios de conducción nerviosa. Potenciales somatosensitivos evocados
A $_{\alpha}$	Piquete, dolor agudo frío	Puntadita (ej alfiler) Objeto frío	Aguja térmica Prueba térmica	Reflejos nociceptivos, potenciales evocados por láser
C	Calor Quemadura	Objeto caliente Objeto caliente	Prueba térmica Prueba térmica	Potenciales evocados por láser

Dolor de cabeza

Los desórdenes primarios del dolor de cabeza también representan un grupo heterogéneo confuso donde los pacientes obtienen beneficios máximos con las neurotoxinas botulínicas (Figura 2). Las técnicas de la inyección también han variado a través de estudios.

Un estudio retrospectivo reciente examinó los efectos del tipo de la toxina botulínica en los diversos desórdenes del dolor de cabeza.⁽¹⁰⁾ El tratamiento con la toxina botulínica tipo A perceptiblemente redujo el número de los días del dolor de cabeza. Las inyecciones de la toxina botulínica tipo A también disminuyó la intensidad del dolor de cabeza. De 263 pacientes examinados, 225 (85.6%) manifestaron que la frecuencia e intensidad del dolor de cabeza disminuyó. La eficacia de inyecciones no fue relacionada con la razón de la técnica del tratamiento o de la inyección, o una variedad de otras variables.

Estos resultados sugieren que la terapia de la neurotoxina botulínica es absolutamente satisfactorio para el tratamiento de una gran variedad de diversos tipos clínicos del dolor de cabeza y que los procedimientos de la inyección no intervienen necesariamente con la mejoría, aunque en el caso de la cefalea relacionada a los músculos pericraneos, sí se debe identificar el área muscular más afectada (Figura 3).

Sin embargo, la razón por la cual algunos de los pacientes no pueden responder bien y los estudios no pueden detectar más ventajas con las inyecciones de la toxina botulínica sigue siendo aún desconocida (en otras palabras, porque algunos responden mejor que otros, aún no tenemos la explicación). Dado el efecto grande del placebo conocido en más estudios del dolor de cabeza,⁽¹⁰⁻¹²⁾ las variables psicológicas pueden, sin duda, desempeñar algún papel.

OTRAS INDICACIONES CON RESULTADOS PROMISORIOS

Túnel del carpo

Cerca del 5-7% de la población padece algún tipo de dolor en túnel del carpo. El dolor leve a moderado es una condición frecuente en los pacientes que trabajan con sus manos como dentistas, secretarias, mecánicos, etc. Y en otras enfermedades sistémicas aparece con relativa frecuencia como la diabetes mellitus, artritis reumatoide, acromegalia, etc. La toxina botulínica inyectada en el túnel carpiano es capaz de bloquear el dolor producido por la liberación de péptidos inflamatorios (bradisinina, etc.) y bloquear receptores de péptidos que transmiten el dolor como sustancia "P" (SP), el gen relacionado a la calcitonina (PRGC) y la proteína cinasa C.⁽¹³⁾

DOLOR DEL HERPES ZOSTER COSTAL

La neuralgia postherpética es la complicación más común del herpes zoster en pacientes inmunocomprometidos. Esta neuralgia se ha definido como un dolor persistente por lo



Figura 2. Representación esquemática de las diversas formas de tratar el dolor de cabeza en la antigüedad.

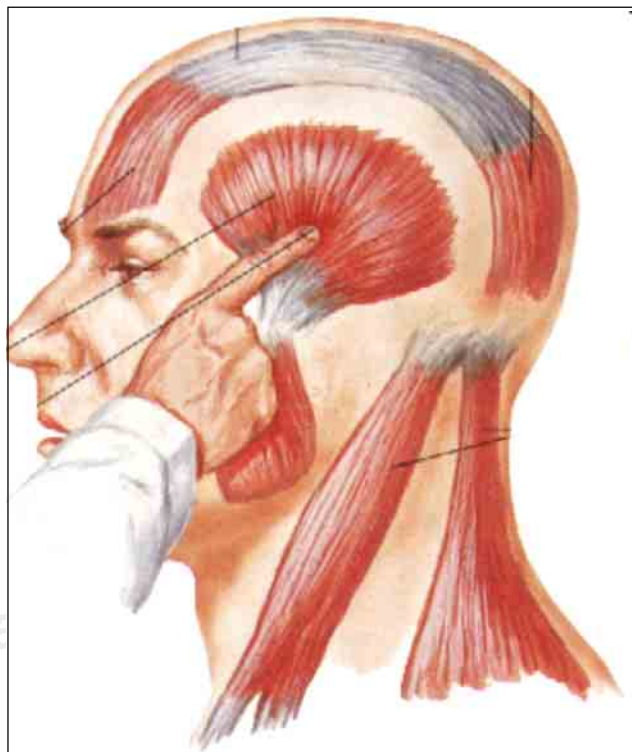


Figura 3. Puntos necesarios a localizar en el dolor de cabeza relacionado a los músculos pericraneos.

menos 3 meses después de la cicatrización de la fase vesicular herpética.

Dicho dolor produce discapacidad física, bajo rendimiento social y estrés psicológico. El dolor costal siguiendo la raíz nerviosa se produce por un incremento y facilitación de la respuesta al dolor conocida como sensibilización periférica. Aquí el dolor y las disestesias dolorosas aparecen después del proceso inflamatorio. En el asta posterior de la médula espinal, y ante estímulo constante de las fibras C y A liberan glutamato en neuronas de la sustancia gelatinosa. También se produce apertura de canales de calcio, sodio y otras sustancias como óxido nítrico y sustancia P. Estos agentes y la facilitación post-sináptica hacen que estímulos de mínima intensidad produzcan dolor, ya que se activan de forma anormal los mecanismos de percepción y transmisión del dolor. La toxina botulínica tipo A bloquea tanto los péptidos del dolor como los receptores, desapareciendo al tercer día, y siendo necesaria la reinyección a las dos semanas, en los puntos hiperalgésicos.⁽¹³⁾

DOLOR DEL HOMBRO SEMICONGELADO

Al igual que en el dolor de cabeza y el túnel del carpo, la acción es mixta, por un lado relaja los músculos contracturados y acortados por el dolor, y por el otro ejerce una acción neuroquímica, bloqueando las sustancias y los receptores involucrados en la conducción del dolor de la periférica (el sitio de la contractura dolorosa) a los centros en la médula espinal.⁽¹¹⁾

CONCLUSIÓN

Los trastornos discutidos aquí para las terapias con toxina botulínica son tratamientos que emergen recientemente y representan solamente una porción de los usos de los nuevos tratamientos que se han informado en la literatura.

La toxina de botulínica tipo A está indicada para mejorar la sialorrea, hiperhidrosis y el dolor con pocos efectos secundarios.

En última instancia, éstos son útiles porque inhiben la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la placa neuromuscular posterior a la inyección local, una propiedad que debe ser capitalizada para el tratamiento de varios y diferentes trastornos locales, en los cuales la reducción del tono colinérgico es deseado.

Esta propiedad básica coloca a la TBA como un valioso medicamento para nuevas y adicionales indicaciones en el futuro.

AGRADECIMIENTO

Laboratorios IPSEN (DYSPORT) México.

Por su apoyo a la investigación de nuevas indicaciones de la toxina botulínica tipo A a través del "Proyecto Dysport" "Xalapa", UX, CIMA.

REFERENCIAS

1. Dressler D, Benecke R. Autonomic side effects of botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2003;49(1):34-8.
2. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment-botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses* 1997;48(4):337-9.
3. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C. Up-to-date report of botulinum toxin therapy in patients with drooling caused by different etiologies. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(4):454-7.
4. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 2000;54(1):244-7.
5. Racette BA, Good L, Sagitto S, Perlner J. Botulinum toxin B reduces sialorrhea in parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18(9):1059-61.
6. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomized, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001;15:596-9.
7. Cruccu G et al. EFNS Guidelines on neuropathic pain assessment. *European Journal of Neurology* 2004;11:153-62.
8. Blumenfeld A. Botulinum toxin type A as an effective prophylactic treatment in primary headache disorders. *Headache* 2003;43(8):853-60.
9. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. BOTOX Migraine Clinical Research Group. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000;40(6):445-50.
10. Aguilar-Rebolledo F, Hernandez SJ, Rayo MD, Soriano FF, Garcia MLI, Ruiz PJ et al. Botulinum toxin as a treatment for spasticity and dystonia in pediatric cerebral palsy. *Gac Med Mex* 2001;137: 403-11.
11. Aguilar-Rebolledo F, Pascual-Pascual P. Tratamiento de la espasticidad. *Toxina botulínica. Plast & Rest Neurol* 2003;2:23-32.
12. Aguilar-Rebolledo F. Toxina botulínica tipo A TBA en la Espasticidad en el niño. *Plast & Rest Neurol* 2004;3:78-84.
13. Aguilar-Rebolledo F, Hernández- Sánchez J. Toxina botulínica TBA en el manejo del dolor. *Cirug & Ciruj* 2005. (En revisión).

