



Toxina botulínica para uso terapéutico.

Fernández R. A., López Laur J. D., Ciccarelli A. S., de Jong L. I. T., Caballero P. A., Bianco I.

Área Microbiología y Área de Urología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

Palabras clave: toxina botulínica, uso terapéutico

Key words: botulinal neurotoxin, therapeutic use

Resumen

Desde el año 1980 se realiza la inoculación intramuscular de neurotoxina botulínica (NTBo) para tratamiento de desórdenes de la tonicidad muscular. La simplicidad del tratamiento lo hace una excelente alternativa a la cirugía. La acción principal es una parálisis muscular flácida que requiere entre 2 y 6 meses para su recuperación. En cuanto al rango terapéutico, la NTBo superaría en seguridad a la mayoría de las drogas. En esta última década el uso de la terapia con NTBo ha experimentado un asombroso crecimiento, con nuevas y múltiples indicaciones, especialmente neurológicas, y se ha convertido en el tratamiento de medicina estética con más rápido crecimiento en su demanda. Sería ideal obtener preparados que: durante la elaboración y almacenamiento la toxicidad no disminuya significativamente, pudieran almacenarse a temperatura ambiente, mantengan mayor tiempo la actividad y con capacidad disminuida de difusión y de formación de anticuerpos. El efecto no es instantáneo, sino progresivo en los primeros días y óptimo entre 1 y 2 semanas después. Entre 3 y 4 meses más tarde, el efecto empieza a menguar y los músculos vuelven a contraerse. El resultado no es la cura definitiva necesiéndose dosis repetidas. Su uso está limitado por problemas económicos.

Abstract

From the year 1980 the intramuscular inoculation of botulinal neurotoxin (BoNT) is realized for treatment of disorders of the muscular tone. The simplicity of the treatment does an excellent alternative to the surgery. The principal action is a flaccid muscular palsy that needs between 2 and 6 months for its recovery. As for the therapeutic rank, the BoNT would overcome in safety to the majority of the drugs. In the latter decade the use of the therapy with BoNT has experimented an amazing growth, with new and multiple indications, especially neurological, and has turned into the treatment of aesthetic medicine with more rapid growth into his demand. It would be ideal to obtain preparations that: during the making and storage the toxicity does not diminish significantly, could be stored to ambient temperature, support major time the activity and with diminished capacity of diffusion and of formation of antibodies. The effect is not instantaneous, but progressive in the first days and ideally between 1 and 2 weeks later. Between 3 and 4 months later, the effect starts diminishing and the muscles contract again. The result is not the definitive remedy, and repeated doses being needed. Its use is limited by economic reasons.

Introducción

Desde el año 1980 se realiza en distintos lugares del mundo la inoculación intramuscular de neurotoxina botulínica (NTBo) para el tratamiento de ciertos desórdenes de la tonicidad muscular (1, 2, 3, 4), principalmente para el tratamiento del estrabismo (5, 6, 7), blefaroespasmo (8, 9), tortícolis espasmódica (10, 11, 12), disfonía espasmódica y espasmo hemifacial (13, 14).

La simplicidad del tratamiento lo hace una excelente alternativa a evaluar ante la cirugía, que no está exenta de riesgos o complicaciones.

Las diferentes neurotoxinas producidas por *Clostridium botulinum* son extremadamente potentes. La acción fisiológica específica y principal de la toxina es una parálisis flácida del músculo, atrofia que requiere un tiempo relativamente prolongado para su recuperación (entre 2 y 6 meses) (15). Esta prolongada parálisis es considerada como ideal para el tratamiento. El resultado no es la cura definitiva, el paciente necesita inoculación de dosis repetidas, determinadas por la respuesta particular de cada caso a la parálisis inducida (16, 17).

Uso terapéutico de las NTBo

La preparación ideal para este tratamiento o para cualquier uso médico de la toxina, sería aquella en la cual la toxicidad no disminuya significativamente durante la producción y durante un período de almacenamiento largo. Deberá considerarse: pureza, potencia, estandarización, estabilidad, dosis respuesta en animales y esterilidad.

En cuanto a efectos colaterales o indeseables (rango terapéutico), la cantidad de toxina que puede causar botulismo en una persona se estima entre 0,1 y 1 μg (18, 19), y la dosis inyectada con fines terapéuticos es generalmente de 0,1 ng, habría, por lo tanto, un factor de seguridad de no menos de 1000, con lo cual la aplicación de la NTBo para uso terapéutico superaría en seguridad a la mayoría de las drogas.

Aunque hace más de dos décadas que se realizaron las primeras aplicaciones terapéuticas de la NTBo en neurología y a pesar de la impresionante eficacia y los pocos efectos colaterales de la terapia, su conocimiento tardó un largo tiempo en difundirse. Quizá debido a las aprensiones comprensibles sobre el uso terapéutico de una sustancia que era considerada como uno de los más potentes tóxicos conocidos y con un enorme potencial bélico.

En esta última década el uso de la terapia con NTBo ha experimentado un asombroso crecimiento, con nuevas y múltiples indicaciones y con un aumento explosivo de las publicaciones sobre este tema, especialmente en las indicaciones neurológicas (19, 20, 21).

Desde que fue autorizada en Estados Unidos en abril del 2002, la toxina botulínica se ha convertido en el tratamiento de medicina estética con más rápido crecimiento en su demanda.

En estética, se autorizó como tratamiento contra las arrugas de expresión facial, limitando la aparición de arrugas nuevas y disimulando las ya existentes. Ha demostrado su eficacia contra las arrugas verticales del entrecejo, las horizontales de la frente, las patas de gallo y algunas arrugas del cuello. Por el contrario, no es útil contra las causadas por

los rayos solares ni por la pérdida de elasticidad de la piel. El tratamiento dura menos de un cuarto de hora. Una vez aplicado, el paciente puede hacer vida normal de forma inmediata, aunque debe evitar frotarse la cara en las primeras dos horas porque el fármaco aún no está bien fijado en los tejidos y podría cambiar de lugar bajo la piel.

El efecto no es instantáneo, sino que actúa de manera progresiva en los primeros días y alcanza el nivel óptimo entre 1 y 2 semanas después del tratamiento. Entre 3 y 4 meses más tarde, el efecto empieza a menguar a medida que el neurotransmisor reaparece y los músculos vuelven a contraerse (15). Por este motivo, los especialistas en medicina estética aconsejan hacer el tratamiento dos veces al año.

En nuestro país es utilizada especialmente en indicaciones neurológicas. Debido a un importante desconocimiento de esta forma de terapia por la comunidad médica no especializada, no está siendo utilizada por un número muy elevado de médicos y pacientes. Con la introducción de nuevas indicaciones, como la del manejo de la espasticidad y la estética, se hace más conocida, aumentando su uso en todas las indicaciones. Sin embargo su alto costo y la inadecuada cobertura social han determinado que, si bien es reconocida como una indicación de utilidad, su uso está limitado por problemas económicos.

Preparaciones farmacéuticas

Actualmente se dispone de una sola forma farmacéutica de presentación, liofilizada, de NTBo que requiere cadena de frío para su manejo, y su duración, una vez reconstituida, se limita a horas.

Las NTBo que se producen, hasta donde llega nuestro conocimiento, son: (1) Neurotoxina botulínica A: Botox (Laboratorio Allergan Pharmaceuticals Ireland) y Dysport (Laboratorio Ipsen Pharma S.A.) (22) y (2) Neurotoxina botulínica tipo B: Neurobloc o Myobloc (Laboratorio Elan Pharmaceuticals, Dublin, Ireland) (19, 23, 24). Actualmente se está considerando el desarrollo de nuevas preparaciones que: (i) pudieran ser almacenadas a temperatura ambiente y mantuvieran mayor tiempo la actividad; (ii) tengan una capacidad de difusión disminuida, para evitar efectos colaterales de parias locales; y (iii) sean capaces de reducir el riesgo de la formación de anticuerpos (25).

Las indicaciones de la NTBo se citan en la Tabla 1 (1). Con el tiempo la lista de posibles aplicaciones se expandirá rápidamente.

Tabla 1. Usos de la neurotoxina botulínica

Trastornos por hiperactividad de músculos en los cuales está establecido el tratamiento con NTBo tipo A

Trastornos oftalmológicos

Con alineación defectuosa concomitante

Esotropía (estrabismo cruzado) o exotropía (estrabismo divergente) primaria o secundaria

Sin alineación defectuosa concomitante

Estrabismo paralítico (parálisis de los nervios III, IV y VI, oftalmoplejía internuclear, desviación oblicua)

Síndrome de Duane

Estrabismo miogénico o restrictivo

Trastornos de movimiento

Distonía focal idiopática: Craneocervical (tortícolis, temblores aislados de la cabeza, blefaroespasma, distonía oromandibular, distonía lingual, distonía laríngea)

Otras distonías focales: Calambre del escritor, calambres ocupacionales como el calambre del músico

Distonía lenta o tardía

Espasmo hemifacial/sinquinesia por parálisis del nervio posfacial

Condiciones de hiperactividad muscular para las cuales ha sido probada la NTBo tipo A

Trastornos oftálmicos

Trastornos de la motilidad (nistagmo y oscilopsia)

Enfermedad tiroidea (retracción del párpado superior, surcos glabellares)

Ptois terapéutica por protección corneal

Trastornos de movimientos

Distonía secundaria

Tic (tics simples, síndrome de Tourette, tics distónicos)

Temblor (esencial, primario del escritor, palatal, cerebelar)

Mioclono espinal doloroso

Enfermedad de Parkinson (“congelación de la marcha”, distonía “off period”, constipación severa)

Tétanos cefálico, síndrome del hombre rígido (tieso), neuromiotonía

Rigidez muscular, calambres, espasmos

Espasticidad

Esclerosis múltiple

Afección neurológica repentina con parálisis (stroke)

Lesión cerebral traumática

Parálisis cerebral

Lesión de médula espinal

Trastornos neuromusculares

Mioquimia (temblor persistente de los músculos)

Hipertrofia neurogénica del tibial anterior con mialgia

Síndrome benigno de calambre de grupos de fibras (fascículos) musculares

Dolor

Dolor de cabeza (tensional, migraña, cervicogénico)

Dolor de espalda (debajo del nivel cervical)

Dolor miofacial

Codo del tenista

Trastornos del oído, nariz y garganta

Trastornos oromandibulares (bruxismo, hipertrofia del masetero, disfunción de la articulación oromandibular)

Trastornos faríngeos (disfagia cricofaríngea, cierre de la laringe en aspiración crónica)

Trastornos laríngeos (granuloma de cuerda vocal verdadera, disfonía ventricular, disfonía mutacional), disfonía espasmódica, temblor esencial de la voz, whiplash con dolor de cuello

Tartamudez con bloqueo glótico

Trastornos de la base de la pelvis

Anismo

Vaginismo

Fisuras anales

Disinergia del detrusor del esfínter

Aplicaciones cosméticas

Arrugas, líneas del entrecejo

Rejuvenecimiento del envejecimiento del cuello

Otros trastornos en los que fue utilizada la NTBo tipo A

Hiperactividad de músculos lisos

Trastornos esofágicos (achalasia, espasmo esofágico difuso, diverticulosis esofágica)

Hipertensión sostenida del esfínter de Oddi

Espasmo pilórico gástrico

Incontinencia neurogénica

Hipersecreción de glándulas inervadas por neuronas colinérgicas simpáticas o parasimpáticas

Ptialismo

Incremento del lagrimeo

Hiperhidrosis (axilar, palmar, plantar, gustatoria)

Rinitis intrínseca

Bibliografía

1. Kessler KR and Benecke R. Botulinum toxin: from poison to remedy. *NeuroToxicology* 1997; 18(3):761-770.
2. Helveston E M. Botulinum injections for strabismus. *J. Pediatr. Ophthalm. and Strabismus* 1984; 21:202-204.
3. Magoon EH. Botulinum toxin chemo denervation in infants and children. *J. Pediatr. Ophthalm. and Strabismus* 1984; 21:110-112.
4. Katz B, Rosemberg JH. Botulinum therapy for apraxia of eyelid opening. *Amer. J.*

- Ophthalmol 1987; 103:718 719.
5. Scott AB. Botulinum toxin injections into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1979; 87:1044-1049.
 6. Scott AB. Botulinum toxin injected into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 1980; 17:21.
 7. Scott AB, Kennedy RA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch. Ophthalmol.* 1985; 103:347 350.
 8. Elston JS, Ross Russell RW. Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *British Medical J.* 1985; 290:1857 1859.
 9. Tsoy EA, Buckley EG, Button JJ. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. *Amer. J.Ophthalm.* 1985; 99:176 179.
 10. Hughes AJ. Botulinum toxin in clinical practice. *Drugs* 1994; 48(6):888-893.
 11. Braun V, Richter HP. Selective peripheral denervation for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurosurgery* 1994; 35(1):58-63.
 12. Kessler KR et al. Long term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. *J. Neurol* 1999; 246:265 274.
 13. Marion MH. Hemifacial spasm: treatment with botulinum toxin (long-term results). *Hemifacial Spasm*. Ed. By M. Sindou, Y. Keravel, and A. R. Møller. ©Springer-Verlag 1997; p. 141-144.
 14. Wolfgang HJ. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J. Neurol.* 2001; 248(Suppl 1):1/21-1/24.
 15. Hambleton P, Shone CC, Melling J: Botulinum toxin structure, action and medical uses. En: "Neurotoxin and their pharmacological implication." Jenner P. (Ed). Raven Press, New York, 1987, p. 233 260.
 16. Tonge DA. Chronic effects of botulinum toxin on neuromuscular transmission and sensitivity to acetylcholine in slow and fast skeletal muscle of the mouse. *J.Physiol. (Lond.)* 1984; 241:127 139.
 17. Cibis GW, Waelterman J. Botulinum isn't just a poison and more. *Missouri Medicine* 1985; 82:145 147.
 18. Schantz EJ, Scott AB. Use of crystalline type A botulinum toxin in medical research. In: "Biomedical aspects of botulism". Lewis Jr. G.E. Ed. ,Academic Press, New York, 1981; p. 143 150.
 19. Montecucco C, Molgó J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Current Opinión in Pharmacology*, 2005; 5(3):274-279.
 20. Münchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *Clinical Review* 2000; 320(15):161-165.
 21. Rackley RR, Frenkl TL, Abdelmalak JB. Botulinum toxin. The promise of therapy for complex voiding dysfunctions. *Contemporary Urology* February 2005:38-52.
 22. Sampaio C, Ferreira J y col DYSBOT. A single blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A Dysport and Botox. *Movem. Disor.* 1997; 12(6):1013 1018.
 23. Bracear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL, Trosch R, Singer C, Brin MF, Murria JJ, Wallace JD, Willmer-Hulme A, Koller M. Safety

- and efficacy of Neuroblok (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical distonía) *Neurology* 1999; (53):1439-1446.
24. Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, O'Brien C, Murrria JJ, Wallace JD, Willmer-Hulme A, Koller M. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical distonía. *Neurology* 1999; (53):1431-1438.
 25. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J. Neurol.* 2001; 248(Suppl 1):1/3-1/10.