



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**TOXINA BOTULÍNICA: DE LA COSMÉTICA A  
LA TERAPÉUTICA**

Autor: Araceli Merino García

Fecha: Junio 2020

Tutor: Beatriz de las Heras Polo

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
1.    Toxina botulínica: tipos, estructura y mecanismo de acción. ....	2
2.    Indicaciones establecidas de las toxinas botulínicas A y B. ....	4
3.    Inmunogenicidad de las toxinas botulínicas A y B. ....	5
OBJETIVOS .....	6
METODOLOGÍA.....	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
1.    Eficacia y seguridad clínica de la toxina botulínica.....	7
1.1.  Trastornos neurológicos .....	7
1.1.1  Blefaroespasma.....	7
1.1.2  Espasmo hemifacial.....	8
1.1.3  Sialorrea crónica.....	9
1.1.4  Migraña crónica.....	11
1.1.5  Distonía cervical .....	11
1.1.6  Espasticidad.....	12
1.2.  Trastornos vesicales.....	13
1.3.  Trastornos de la piel y órganos anejos .....	14
2.    Nuevas indicaciones de la toxina botulínica.....	15
3.    Limitaciones e impacto de la toxina botulínica en la calidad de vida. ....	16
CONCLUSIONES .....	17
BIBLIOGRAFÍA .....	17

## RESUMEN

La toxina botulínica (TB) es una proteína secretada principalmente por *Clostridium botulinum*. Inhibe la liberación de acetilcolina bloqueando la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular con efecto relajante muscular. Se han descrito siete serotipos (A-G), pero en la práctica clínica solo se utilizan el A (TBA) y el B (TBB). En cosmética se ha generalizado el uso de la TB con excelentes resultados, pero en los últimos años constituye un tratamiento muy prometedor en distintas alteraciones neurológicas como las distonías (blefaroespasm o distonía cervical) o espasticidad; en trastornos vesicales (hiperactividad del músculo detrusor) y en trastornos de la piel y órganos anejos (hiperhidrosis axilar). En este trabajo se ha realizado una revisión de la eficacia y seguridad clínica de la TBA y la TBB en las indicaciones aprobadas, así como de las nuevas indicaciones en estudio, describiendo el impacto de su tratamiento en la calidad de vida de los pacientes. Una de las patologías en las que su uso está más avalado es el blefaroespasm con respuestas terapéuticas del 88-93% con efectos adversos transitorios o leves. Además, actualmente, se está estudiando su aplicación en el tratamiento del dolor o en la cicatrización de heridas, con tendencia a extender su efecto terapéutico en nuevos ámbitos como la Cardiología o la Psiquiatría. Aunque existen todavía limitaciones como las dosis y zonas exactas a inyectar en cada paciente y patología concreta, la TB mejora la calidad de vida de los pacientes a nivel físico, social, emocional y económico. El empleo de la toxina en el campo de la cosmética sigue evolucionando, pero no es de menospreciar en absoluto su excelente y creciente papel en la terapéutica.

Palabras clave: toxina botulínica A, blefaroespasm, migraña crónica, distonía, hiperhidrosis.

Botulinum toxin (TB) is a protein secreted mainly by *Clostridium botulinum*. It inhibits the release of acetylcholine by blocking cholinergic transmission at the neuromuscular junction with a relaxing muscle effect. Seven serotypes (A-G) have been described, but only A (TBA) and B (TBB) are used in clinical practice. The use of TB has become widespread in cosmetics with excellent results, but in recent years it has been a very promising treatment for different neurological disorders such as dystonia (blepharospasm or cervical dystonia) or spasticity; in bladder disorders (overactivity of the detrusor muscle) and disorders of the skin and related organs (axillary hyperhidrosis). In this work, a review of the clinical efficacy and safety of TBA and TBB in the approved indications has been performed. In addition, the new clinical indications under investigation and its treatment impact in patients quality of life has also been revised. One of the pathologies in which its use is most extended is blepharospasm, achieving therapeutic responses of 88-93%, with transient or mild adverse effects. Also, clinical effects in pain or wound healing treatment are currently being studied, with a tendency to extend its use in new areas such as Cardiology or Psychiatry. Although there are still some limitations such as the exact doses and areas to be injected in each specific patient and pathology, TB improves the quality of life of patients on a physical, social, emotional and economic level. The use of the toxin in the cosmetics field continues to expand, but its significant and growing role in therapeutics should not be underestimated at all.

Keywords: Botulinum toxin A, blepharospasm, chronic migraine, dystonia, hyperhidrosis.

## INTRODUCCIÓN

### 1. Toxina botulínica: tipos, estructura y mecanismo de acción.

La **toxina botulínica** (TB) es una proteína producida principalmente por la bacteria *Clostridium botulinum*, aunque también existen otras cepas productoras como *C. butyricum*, *C. sporogenes*, *C. argentinense* y *C. baratii*. La ingesta de alimentos contaminados con esta toxina puede producir botulismo, enfermedad que causa una neuroparálisis generalizada de las terminaciones nerviosas periféricas afectando a la musculatura esquelética inervada por el sistema nervioso y al sistema nervioso autónomo. La toxina botulínica produce una parálisis muscular progresiva que se aprovecha en clínica para tratar alteraciones principalmente neurológicas y que cursan con una hiperactividad muscular <sup>(1)</sup>.

Existen varios tipos de toxina botulínica, todos ellos con acción en el sistema nervioso, por lo que también recibe el nombre de neurotoxina botulínica. Específicamente, los tipos de toxina se denominan serotipos. Se han descrito 7 serotipos de neurotoxinas, nombrados con letras (A-G) que poseen distintas propiedades, especificidad antigénica, mecanismos de acción, sensibilidad y duración de efecto en diferentes especies. Además, dentro de cada serotipo (A, por ejemplo) existen subtipos que se describen numéricamente (A1, A2, A3, etc.). Prácticamente todos los serotipos pueden producir botulismo, concretamente, los serotipos que afectan a la especie humana son el A, el B, el E y el F <sup>(1)</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, las toxinas botulínicas de tipo A (TBA) y B (TBB) son las que se han comercializado como fármacos y se utilizan en la práctica clínica (Tabla 1) <sup>(1-3)</sup>. La TBA posee una acción terapéutica más prolongada en comparación con otros serotipos y, de ahí que sea el serotipo más utilizado. La TBB tiene un uso menor por su acción más corta y por la elevada inmunogenicidad que presenta a dosis terapéuticas <sup>(2)</sup>.

**Tabla 1. Toxinas comercializadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <sup>(3)</sup>.**

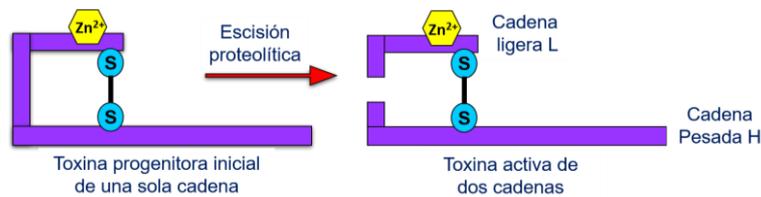
Tipo de toxina botulínica	Marcas comerciales
A	Azzalure <sup>®</sup> , Bocouture <sup>®</sup> , Botox <sup>®</sup> , Dysport <sup>®</sup> , Vistabel <sup>®</sup> , Xeomin <sup>®</sup>
B	Neurobloc <sup>®</sup>

Los serotipos E y F también actúan sobre la especie humana. Estudios clínicos han demostrado que estos serotipos son eficaces, pero su uso y su desarrollo como fármacos se ha limitado debido a que su acción es demasiado corta <sup>(2)</sup>.

Tanto la TBA como la TBB se presentan como polvo liofilizado para solución inyectable para administración intramuscular. El tratamiento consiste en aplicar una o varias inyecciones, en función del trastorno que se esté tratando y de la estructura afectada (músculo, glándula, etc.). Se utilizan agujas estériles cuyo calibre y volumen de inyección también depende de la indicación. Las inyecciones se llevarán a cabo por un especialista. Además, para conseguir unos buenos resultados e inyectar con precisión solo la estructura afectada, evitando los nervios y vasos de la zona a tratar, se recomienda el uso de técnicas de ultrasonidos y

electromiografía. Es importante señalar que las unidades de dosis para cada preparación no son intercambiables o comparables con las de otras preparaciones comerciales de TB <sup>(3,4)</sup>.

Todos los serotipos de TB tienen una **estructura molecular** similar. Están formados por un núcleo neurotóxico, núcleo activo de la toxina, y unas proteínas accesorias no tóxicas carentes de acción terapéutica (ej. hemaglutininas). El núcleo neurotóxico se sintetiza inicialmente como un polipéptido inactivo de cadena sencilla de 150 kDa. Esta toxina inactiva está formada por 1.285 aminoácidos y se convierte en farmacológicamente activa tras la escisión proteolítica en dos cadenas: una cadena ligera (L, de *light* en inglés) de 50 kDa y una cadena pesada (H, de *heavy* en inglés) de 100 kDa <sup>(1)</sup>, como se observa en la Fig.1.



**Fig. 1. Estructura de la toxina botulínica y escisión proteolítica a su forma activa.** Adaptado de Boyer y col. (2005) <sup>(5)</sup>.

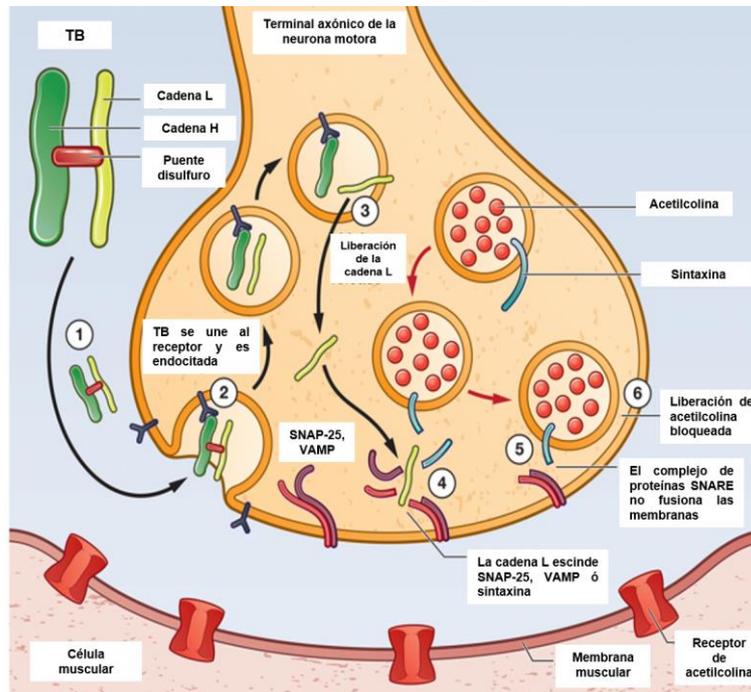
La cadena L contiene el dominio catalítico, es una metaloproteasa que permite la escisión de las proteínas receptoras sensitivas de acoplamiento N-etilmaleimida (SNARE) gracias a su actividad endopeptidasa dependiente de  $Zn^{2+}$ . La cadena H contiene dos dominios de 50 kDa: el dominio de translocación HN con la parte aminoterminal y el dominio de unión HC con la parte carboxiterminal. Las cadenas L y H se mantienen unidas por interacciones no covalentes, un puente disulfuro y un cinturón peptídico que rodea la cadena L y la une al dominio HN <sup>(1)</sup>.

**Mecanismo de acción.** La TB inhibe la liberación de acetilcolina bloqueando la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular. En una situación fisiológica, la liberación de acetilcolina se produce gracias a las proteínas SNARE, que facilitan la fusión de las vesículas de almacenamiento de acetilcolina a la membrana de la neurona presináptica y la liberación de dicho neurotransmisor. El complejo SNARE está formado por tres proteínas: 1) VAMP (proteínas de membrana asociadas a vesículas), como sinaptobrevina, por ejemplo, 2) SNAP-25 (Proteína sinaptosomal asociada de 25 kDa) y 3) Sintaxina (STX). La toxina botulínica desencadena una denervación química, por lo que las terminaciones nerviosas que se encuentran en la unión neuromuscular dejan de responder a los impulsos nerviosos y se impide la secreción del neurotransmisor en la placa motora <sup>(1)</sup>.

El mecanismo de acción de la TB comprende una secuencia de varios pasos <sup>(1,6)</sup> como se muestra en la Fig. 2:

1. **Unión a la terminación colinérgica:** El dominio de unión HC de la cadena H se une con selectividad y afinidad muy elevadas a unos receptores específicos que se encuentran en la membrana presináptica colinérgica.
2. **Internalización endocítica:** La membrana de la terminación nerviosa se constriñe y se absorbe la TB dentro de la terminación nerviosa.
3. **Translocación de la cadena L:** La parte aminoterminal del dominio de translocación HN de la cadena H forma un poro en la membrana de la vesícula. A continuación, se reduce el enlace disulfuro que une las cadenas entre sí y la cadena L pasa a través del poro al citosol.

4. **Efecto:** Una vez liberada en el citosol, la cadena L escinde muy específicamente la proteína diana SNARE correspondiente. De esta forma, se inhibe la liberación de acetilcolina con la consecuente relajación muscular temporal o neuroparálisis.



**Fig. 2. Mecanismo de acción de la toxina botulínica en la unión neuromuscular.** TB (Toxina Botulínica), L (ligera), H (pesada), SNAP-25 (Proteína sinaptosomal asociada de 25 kDa), VAMP (proteínas de membrana asociadas a vesículas), SNARE (proteínas receptoras sensibles de acoplamiento N-etilmaleimida). Adaptado de Multani y col. (2019) <sup>(6)</sup>.

La inyección de la toxina produce una parálisis flácida muscular reversible, ya que se van desarrollando poco a poco nuevas terminaciones nerviosas que vuelven a conectarse a la placa motora terminal. De este modo, se va perdiendo la acción farmacológica de la toxina y recuperando poco a poco la función fisiológica de la unión neuromuscular, normalmente en un periodo de tres a cuatro meses. Esto indica que el tratamiento con TB consta de varias sesiones y se recomiendan intervalos entre tratamientos no inferiores a tres meses <sup>(4)</sup>.

## 2. Indicaciones establecidas de las toxinas botulínicas A y B.

Los primeros trastornos para los que se utilizó la TB en clínica fueron el estrabismo (1980), el blefaroespasmó (1984) y la distonía cervical (1986). En 1987, se descubrieron accidentalmente los beneficios cosméticos de la TBA mientras se trataba a un paciente con alteraciones oftalmológicas, observándose que las líneas de expresión de la zona tratada habían desaparecido. Un par de años más tarde se aprobó y comercializó Oculinum (que después se llamaría Botox®) para indicaciones de tipo neurológico: estrabismo, blefaroespasmó, espasmó hemifacial y distonía. Después de conocer la diana farmacológica de la TBA, aparecieron nuevas marcas comerciales y nuevas indicaciones terapéuticas neurológicas como la distonía cervical (2000). En el año 2001, se aprobó y comercializó por primera vez la TBB, indicada para la distonía cervical, siendo hasta la fecha, la única indicación en la que se utiliza toxina botulínica del tipo B <sup>(2,7)</sup>.

Entre las indicaciones terapéuticas de la TBA se incluyen trastornos de la piel y órganos anejos como la hiperhidrosis axilar (2004), trastornos vesicales como la incontinencia urinaria en pacientes con hiperactividad del detrusor (2011) o la vejiga hiperactiva (2013) y alteraciones neurológicas como la migraña crónica (2010), la sialorrea crónica (2018), la espasticidad del miembro superior (2010) y del miembro inferior (2016) en adultos, la espasticidad de las extremidades inferiores (2017) y, más recientemente de las extremidades superiores (2019) en niños. En cosmética, la TBA ha tenido gran aceptación gracias a su fácil aplicación y excelentes resultados. Está indicada en el tratamiento de las líneas verticales del entrecejo (líneas glabellares) desde 2006. Las indicaciones cosméticas más recientes incluyen el tratamiento de las líneas laterales periorbitales (conocidas como “patas de gallo”) (2013) y las líneas frontales horizontales (2017) <sup>(2,7)</sup>.

Actualmente, la TBA es ampliamente utilizada en la clínica, siendo el fármaco de primera elección o alternativa de tratamiento en las patologías que se describen en la Tabla 2.

**Tabla 2. Indicaciones establecidas de la toxina botulínica A <sup>(2,3,7)</sup>.**

<b>TRASTORNOS NEUROLÓGICOS</b>	<b>Blefaroespasmó, estrabismo, espasmo hemifacial y distonías focales</b> asociadas.
	<b>Sialorrea crónica</b> debida a trastornos neurológicos.
	<b>Migraña crónica</b> en pacientes resistentes a otros tratamientos.
	<b>Distonía cervical</b> (tortícolis espasmódica). *
<b>TRASTORNOS VESICALES</b>	<b>Vejiga hiperactiva idiopática</b> con síntomas de incontinencia urinaria, urgencia y frecuencia en pacientes adultos.
	<b>Incontinencia</b> con hiperactividad neurogénica del detrusor.
<b>TRASTORNOS DE LA PIEL Y ÓRGANOS ANEJOS</b>	<b>Hiperhidrosis primaria de la axila</b> severa y persistente, que interfiere con las actividades de la vida cotidiana y es resistente a tratamiento tópico.
<b>COSMÉTICA</b>	<b>Líneas verticales</b> del entrecejo (líneas glabellares).
	<b>Líneas laterales</b> periorbitales (patas de gallo).
	<b>Líneas frontales</b> horizontales.

\*Para este trastorno, también se indica la TBB.

### 3. Inmunogenicidad de las toxinas botulínicas A y B.

Las toxinas botulínicas son proteínas exógenas antigénicas capaces de inducir la formación de anticuerpos siendo, por tanto, inmunogénicas. Esta respuesta inmune que se puede desarrollar tras la inyección de toxina es un problema importante asociado al tratamiento, especialmente cuando éste es prolongado, ya que provoca la pérdida de acción de la toxina y su efecto terapéutico asociado. La respuesta inmune en cada individuo es muy variable, ya que los anticuerpos pueden oscilar o desaparecer espontáneamente <sup>(8,9)</sup>.

Las causas que provocan la aparición de inmunogenicidad y consecuentemente la pérdida de eficacia de la TB, están relacionadas con el proceso de fabricación del fármaco, la carga de

proteínas accesorias y de proteínas antigénicas. Además, existen causas relacionadas con las dosis empleadas, la frecuencia de las inyecciones y la exposición previa a TB <sup>(9)</sup>.

La administración de TB puede desencadenar dos respuestas en el paciente: resistencia primaria y resistencia secundaria a la TB. La *resistencia primaria* se refiere a la ausencia de respuesta terapéutica desde la primera inyección. No obstante, no se observa atrofia muscular ni presencia de anticuerpos antitoxina. Este tipo de respuesta se considera excepcional y muy rara en clínica. No existe una explicación adecuada para su aparición, sin embargo, se han sugerido ciertos factores que impiden la absorción del fármaco: la técnica de administración, el uso de dosis inadecuadas y la presencia de fibrosis o de alteraciones congénitas estructurales de la terminación neuromuscular. La *resistencia secundaria* tiene lugar cuando al menos una de las inyecciones tiene efecto terapéutico, pero éste se pierde tras sucesivas inyecciones. No todos los pacientes que sufren esta resistencia secundaria presentan anticuerpos antitoxina; sin embargo, aquellos con anticuerpos confirmados deben esperar más de seis meses para una nueva inyección. El porcentaje de pacientes que presentan estos tipos de respuestas no suele superar el 10%. Adicionalmente, otro tipo de respuesta muy inusual es el desarrollo de reacciones inmunológicas generalizadas (estados pseudogripales moderados) relacionados con la liberación de citoquinas <sup>(8,9)</sup>.

La inmunogenicidad varía en función del serotipo de TB. La TBB es mucho más inmunógena que la TBA, y en algunos pacientes bastan pocas inyecciones para desarrollar anticuerpos. Los anticuerpos antitoxina de la TBA suelen reaccionar contra la cadena pesada e impiden la unión de esta con su receptor específico en la terminación colinérgica. Si el paciente tiene resistencia secundaria a la TBA, una alternativa terapéutica es administrar TBB, pero se ha de tener en cuenta, que, debido a la homología de las proteínas también se pueden desarrollar anticuerpos con rapidez. Por tanto, existe actividad cruzada frente a la TBA y la TBB, y si se han desarrollado anticuerpos frente a una de las dos, este hecho puede suponer una resistencia parcial a la otra <sup>(9)</sup>.

Técnicas disponibles para detectar los anticuerpos se basan en enzimoimmunoanálisis (EIA), inmunoprecipitación (IP), o bioensayos como el Mouse Protection Assay (MPA) <sup>(8)</sup>.

Se han descrito distintas estrategias clínicas para reducir la formación de los anticuerpos antitoxina limitantes del efecto terapéutico. Una de ellas es la purificación del fármaco reduciendo la carga proteica, es decir, eliminando las proteínas accesorias (ej. hemaglutininas) que acompañan al núcleo activo de la toxina carentes de acción terapéutica. Otras medidas han sido evitar la sobreexposición a la toxina, evitar inyecciones de refuerzo, respetar los intervalos de tratamiento recomendados (3 meses) o utilizar la menor dosis posible <sup>(9)</sup>.

## OBJETIVOS

- 1) Revisar la eficacia y seguridad clínica de la toxina botulínica en las indicaciones aprobadas.
- 2) Investigar nuevas indicaciones clínicas de la toxina botulínica en fase de desarrollo.
- 3) Describir el impacto de la toxina botulínica en la calidad de vida de los pacientes en algunas indicaciones.

## METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica a partir de los estudios recogidos en la base de datos PubMed (NCBI) utilizando palabras clave (*keywords*) como “*botulinum toxin*”, “*blepharospasm*”, “*hemifacial spasm*”, “*sialorrhea*”, “*migraine*”, “*dystonia*”, “*spasticity*”, “*overactive bladder*”, “*incontinence*” y “*hyperhidrosis*”. Los resultados de estas búsquedas se han limitado a las publicaciones de los últimos cinco años. Al mismo tiempo, se han consultado las fichas técnicas de las preparaciones de toxina botulínica en la página web oficial de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Además, se han revisado ensayos clínicos en la base de datos del U.S. National Institutes of Health (NIH) (clinicaltrials.gov).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. Eficacia y seguridad clínica de la toxina botulínica.

La eficacia de un fármaco, en este caso la TB, reside en su capacidad para producir el efecto terapéutico deseado. La seguridad hace referencia al tipo y a la probabilidad de aparición de los diversos efectos adversos en el paciente tras la inyección de la toxina. La evaluación de la eficacia clínica y seguridad de la TB se ha llevado a cabo en ensayos clínicos, como se recoge en esta sección.

#### 1.1. Trastornos neurológicos

##### 1.1.1 Blefaroespasm

El **blefaroespasm (BE)** es una distonía focal caracterizada por la hiperactividad del músculo orbicular y de otros músculos alrededor del ojo que provoca su cierre. Su etiología no es muy clara. Los espasmos pueden durar de segundos a minutos siendo muy incapacitantes, afectando a las actividades cotidianas, e incluso originando alteraciones psicológicas como depresión. Su prevalencia es femenina (inicio 50-70 años), tiende a extenderse por otras partes del cuerpo y se asocia a temblor en la cabeza o en las extremidades superiores. Sus manifestaciones motoras incluyen los espasmos del músculo orbicular, apraxia en la apertura del ojo (incapacidad para mover voluntariamente el ojo) y aumento del parpadeo <sup>(10,11)</sup>.

En esta indicación, la TBA se inyecta en los músculos palpebrales, y, si los espasmos interfieren con la visión, también se pueden hacer inyecciones adicionales en las cejas o en la región facial superior. El efecto inicial de las inyecciones aparece normalmente durante los tres días siguientes siendo máximo una o dos semanas después del tratamiento <sup>(3)</sup>.

Numerosos ensayos clínicos han puesto de manifiesto la eficacia y seguridad clínicas de la TBA en el tratamiento del BE, siendo el fármaco de primera elección para esta patología. Tal y como muestra la Tabla 3, Kollwe y col. (2015) <sup>(12)</sup> afirmaron que la administración de TBA produjo una mejoría clínica de aproximadamente 2,5 puntos en la escala de Impresión Global Clínica de Mejoría en pacientes con BE. Esta mejoría fue estable y se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo en el 84% de los pacientes. Al mismo tiempo, observaron que la TBA fue segura en tratamientos prolongados, ya que los efectos adversos fueron leves, transitorios y tuvieron una incidencia total baja (3,2%). El efecto adverso más frecuente fue ptosis—caída

del párpado superior—(2,3%), seguido de ojo seco (0,5%) y diplopía—percepción de visión doble—(0,2%).

**Tabla 3. Evaluación de la eficacia y seguridad clínica de TBA en el tratamiento de blefaroespasma.**

Nº pacientes	Dosis media (U)	Eficacia clínica	Duración media del efecto (sem.)	Seguridad (%) *	Ref.
128	47,0 ± 10,0	2,5 ± 0,7 <sup>a</sup>	10,2 ± 3,5	3,2	(12)
130	32,9 ± 13,8	87,7 %	nm	39	(13)
69	34,5 ± 14,2	90 %	9,8 ± 2,9	14	(14)
281	176,7 ± 56,5	93 %	11,7 ± 5,3	22	(14)

U: unidades. sem.: semanas. \*Porcentaje de pacientes con efectos adversos. <sup>a</sup> Puntuación en la escala de Impresión Global Clínica de Mejoría: 0= sin mejoría, 1= mejoría ligera, 2= mejoría moderada, 3= mejoría notable en gravedad y función. nm: no mencionado.

Vivancos-Matellano y col. (2019) <sup>(13)</sup> evaluaron la eficacia de acuerdo con la siguiente escala: 0= sin efecto; 1= resultados no satisfactorios (los efectos adversos son más relevantes que el beneficio funcional); 2= satisfacción no completa (beneficio funcional adecuado con algunos efectos adversos); 3= resultados satisfactorios con beneficio funcional claro; 4= resultados satisfactorios con mejora de la función y de la estética. Teniendo en cuenta este criterio, 114 de los 130 pacientes experimentaron resultados satisfactorios con mejora de la función y la estética tras el tratamiento con TBA (15-80 U por sesión). La incidencia de efectos adversos fue ligeramente mayor comparada con otros estudios, ya que 51 pacientes sufrieron al menos 1 efecto adverso durante todos los años de seguimiento (10-21 años). La ptosis transitoria fue de nuevo el más común (25%), seguido de hematoma (9%), diplopía (5%) u ojo seco (1,5%). Sin embargo, la tasa anual de EA fue mucho menor, fueron transitorios, bien tolerados y no propiciaron la suspensión del tratamiento.

Jochim y col. (2020) <sup>(14)</sup> utilizaron el grado de satisfacción de los pacientes para establecer la eficacia. Así, el paciente juzgó el efecto del tratamiento en dos niveles 1) positivo o 2) negativo/sin efecto. El 90-93% de los pacientes describieron como positivo el tratamiento con TBA. En este estudio, las dosis recibidas por 281 pacientes son más elevadas puesto que se empleó otra marca comercial de TBA (Tabla 3). Alrededor del 1,5% de los pacientes desarrolló resistencia primaria al tratamiento y menos del 1% desarrolló resistencia secundaria, no obstante, solo 1 paciente fue positivo para anticuerpos antitoxina. Además, menos de un 3% de los pacientes no continuaron el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos.

En general, con el tratamiento con TBA a dosis que no exceden las máximas recomendadas por sesión (100 U ó 240 U) se obtuvieron respuestas terapéuticas del 88-93%. Los efectos adversos descritos fueron transitorios, leves y bien tolerados, siendo los más comunes ptosis, diplopía, ojo seco, lagrimeo o asimetría facial.

### 1.1.2 Espasmo hemifacial

El **espasmo hemifacial** es la contracción clónica involuntaria e intermitente de los músculos de la mitad facial. La principal causa es la presencia de una alteración vascular (a menudo en un vaso de pequeño tamaño) que presiona al nervio facial en su salida del tronco encefálico. Este trastorno normalmente aparece más en mujeres, comienza como un espasmo leve del

músculo orbicular del ojo, que se extiende gradualmente al resto de músculos faciales de la mitad de la cara afectada <sup>(11)</sup>. Los pacientes con esta patología se deben tratar como aquellos con BE unilateral, inyectando otros músculos faciales afectados (ej. orbicular de la boca, cigomático mayor) según sea necesario <sup>(3)</sup>.

**Tabla 4. Evaluación de la eficacia y seguridad clínica de TBA en el tratamiento del espasmo hemifacial.**

Nº pacientes	Dosis media (U)	Eficacia clínica (%)	Duración media del efecto (sem.)	Seguridad (%) *	Ref.
11	24,9	93,8	14,1	11,5	(15)
	28,1	96,9	18,3	3,8	
100	27,9	94,7	12,56	37	(16)

U: Unidades; sem.: semanas. \*Porcentaje de pacientes con efectos adversos.

Como se muestra en la Tabla 4, el tratamiento con TBA mostró una eficacia elevada (94-97%), determinada a partir de escalas subjetivas. Así, en el estudio de Ababneh y col. (2014) <sup>(15)</sup> se consultó a los pacientes su grado de satisfacción con el tratamiento en cada visita a través de una escala de 0-4: 0= sin respuesta, 1= respuesta escasa, 2= respuesta razonable, 3= respuesta buena, 4= respuesta excelente. Las respuestas con una puntuación de 3 y 4 (consideradas éxitos del tratamiento) aparecieron en más del 90% de los pacientes. Por otro lado, Bastiti y col. (2017) <sup>(16)</sup> demostraron la eficacia gracias a una escala subjetiva que comprendía valores entre 0%-100% (0%: sin mejora tras el tratamiento, 100%: mejora tras tratamiento y recuperación de la función normal). De este modo, los investigadores confirmaron una tasa de éxito de todas las sesiones de tratamiento elevada (94,7%) con una duración media de casi trece semanas aproximadamente. Los efectos adversos más comunes en ambos estudios fueron ptosis, ojo seco, parálisis del músculo orbicular y lagoftalmos (imposibilidad de cerrar completamente los párpados) seguidos de diplopía, ectropión (pliegue del párpado hacia afuera), irritación ocular, hematoma, fotofobia, xerostomía (sensación de sequedad bucal) y secreción nasal.

En conjunto, estos estudios demostraron que el 94-97% de los pacientes respondían adecuadamente a la terapia con dicha toxina, con efectos satisfactorios que se mantenían durante décadas tras inyecciones sucesivas de TBA en intervalos de 3-4 meses <sup>(11)</sup>.

### 1.1.3 Sialorrea crónica

La **sialorrea** es la incapacidad de retener o controlar eficazmente una acumulación elevada de saliva dentro de la boca. Puede deberse a hipersecreción salival, a anomalías anatómicas o a debilidad en la musculatura bulbar-facial. La **sialorrea crónica** es un síntoma frecuente de diversas alteraciones neurológicas en adultos, como la enfermedad de Parkinson, las enfermedades de la neurona motora (ej. parálisis bulbar progresiva) o los accidentes cerebrovasculares entre otras. Este trastorno altera la deglución de saliva, pues no existe una coordinación correcta en la contracción e inhibición de los músculos localizados en la boca, laringe, faringe y esófago, y la saliva no se puede retener. Para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, la TBA es una alternativa de tratamiento respecto a otros fármacos (ej. anticolinérgicos), radioterapia o cirugía <sup>(17)</sup> (Tabla 5).

**Tabla 5. Evaluación de la eficacia y seguridad clínica de TBA en el tratamiento de la sialorrea crónica.**

Nº pacientes	Dosis (U)	Eficacia clínica <sup>a</sup>		Duración del estudio (sem.)	Seguridad (%) <sup>b</sup>	Ref.
		Inicio	Final			
17	50	6,2 ± 0,66	4,7 ± 1,11	24	~ 0	(18)
	100	7,2 ± 1,39	4,8 ± 1,48			
	200	7,5 ± 1,26	4,0 ± 0,92			
148	0	6,97 ± 1,06	5,97 ± 0,29	12	8,8	(19)
	75	6,88 ± 0,91	5,13 ± 0,28			
	100	6,78 ± 0,90	5,18 ± 0,28			

U: Unidades. sem.: semanas. <sup>a</sup> Puntuación en las Escalas de Gravedad y Frecuencia del Babeo (EGFB): Gravedad: 1= seco; 2= leve (moja los labios); 3= moderado (moja labios y barbilla); 4= grave (moja ropa); 5= profuso (moja ropa, manos, objetos). Frecuencia: 1= nunca, 2= ocasionalmente, 3= frecuentemente, 4= constantemente.

<sup>b</sup> Porcentaje de pacientes con efectos adversos. nm= no mencionado.

Los ensayos clínicos evaluaron dosis de TBA en el tratamiento de la sialorrea crónica que oscilaban entre 50-200 U <sup>(18,19)</sup>. La toxina debe inyectarse en las glándulas parótidas y submandibulares en ambos lados de la cara: 2 inyecciones de 30 U y 2 inyecciones de 20 U. Así, la dosis recomendada por sesión de tratamiento es de 100 U <sup>(3)</sup>.

En estos ensayos se utilizaron variables objetivas y subjetivas para medir la eficacia. Mazlan y col. (2015) <sup>(18)</sup> evaluaron de forma objetiva la cantidad de saliva producida, determinada como la diferencia de peso de una gasa dental colocada en la cavidad oral. Se registró el peso de la gasa seca y el peso húmedo tras cinco minutos dentro de la boca del paciente en cada visita (0, 2, 6, 12 y 24 semanas). Además, utilizaron una Escala subjetiva de Gravedad y Frecuencia del Babeo (EGFB) resultante de la suma de 2 subescalas: a) gravedad del babeo: 1= seco; 2= leve (moja los labios), 3= moderado (moja labios y barbilla), 4= grave (moja ropa), 5= profuso (moja ropa, manos, objetos) y b) frecuencia del babeo: 1= nunca, 2= ocasionalmente, 3= frecuentemente, 4= constantemente. Así, el propio paciente indicaba su puntuación, que podía variar desde los 2 puntos (sin babeo) hasta los 9 puntos (el babeo más grave) antes de la inyección de TBA y 24 semanas después. Los investigadores consideraron que el tratamiento era beneficioso si la suma de las subescalas se reducía en más de 2 puntos. Gracias a estos dos criterios, concluyeron que todas las dosis utilizadas de TBA (50 U, 100 U, 200 U) mostraron efecto significativo en la reducción de la producción de saliva, siendo las dosis más elevadas (100 U y 200 U) las más eficaces. En otro estudio, Jost y col. (2019) <sup>(19)</sup> determinaron los cambios en el flujo salival y en la escala EGFB tras la administración de TBA (75 o 100 U), confirmando la reducción del flujo salival y la mejora en la puntuación en la escala EGFB y, por tanto, la eficacia del tratamiento, que se mantuvo durante 16 semanas. En ambos estudios la incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue nula o muy baja. Los más frecuentes incluyeron la modificación del espesor de la saliva, sequedad de boca o disfagia (dificultad para tragar).

La eficacia de TBA también se confirmó inyectando 50 U de TBA en una de las glándulas parótidas y dejando la otra glándula como control en pacientes con sialorrea grave. Se observó una reducción de la actividad en las glándulas tratadas con TBA en un 14-36%. Quince días después de la inyección de TBA, el 100% de los pacientes describió la reducción del grado de sialorrea <sup>(20)</sup>.

#### 1.1.4 Migraña crónica

La **migraña** es una alteración neurológica caracterizada por cefaleas recurrentes. Normalmente, los ataques migrañosos duran de 4 a 72 h con cefaleas pulsátiles, tienen localización unilateral y su intensidad aumenta con la actividad física. La **migraña crónica (MC)** es un tipo de migraña severa caracterizada por padecer cefaleas 15 días o más al mes, durante más de 3 meses, en los cuales 8 días corresponden a migraña. Esta alteración neurológica tiene una incidencia en la población general entorno a un 5%, pero más importante que la incidencia es la discapacidad que produce en los pacientes a lo largo de su vida <sup>(21)</sup>.

Negro y col. (2015) <sup>(22)</sup> incluyeron dos grupos de tratamiento con TBA de 132 y 143 pacientes con MC a los que administraron dosis de 155 U y 195 U, respectivamente. Se evaluó la eficacia de la TBA teniendo en cuenta 3 parámetros: 1) los días en los que el paciente tuvo cefaleas, 2) los días en los que el paciente tuvo episodios migrañosos y 3) los días en los que tomó medicamentos para el tratamiento agudo del dolor. De este modo, los investigadores describieron que 155 U de TBA redujeron significativamente los días de cefaleas (de  $22,3 \pm 4,1$  a  $7,3 \pm 2,1$  días), de migrañas (de  $21,4 \pm 4,3$  a  $6,8 \pm 2,3$  días) y en los que el paciente tomó analgésicos (de  $20,8 \pm 4,5$  a  $5,3 \pm 1,7$  días). Lo mismo ocurre con 195 U de TBA, este tratamiento redujo los días de cefaleas (de  $22,2 \pm 4,9$  a  $4,1 \pm 1$  días), de migrañas (de  $21,6 \pm 4,8$  a  $3,8 \pm 1$  días) y en los que el paciente tomó analgésicos (de  $21 \pm 5,1$  a  $3,7 \pm 1,3$  días). Finalmente, concluyeron que la eficacia era mayor cuando se utilizaban dosis superiores (195 U frente a 155 U). En cuanto a la seguridad, los efectos adversos relacionados con el tratamiento tuvieron una incidencia del 17,5% y 20,3% con dosis de 155 U y 195 U, respectivamente; siendo leves y con una duración menor a una semana (ej. dolor de cabeza, dolor en el lugar de inyección) o dos meses como máximo (ej. ptosis, debilidad muscular cervical).

Aicua-Rapun y col. (2016) <sup>(23)</sup> también pusieron de manifiesto la eficacia de TBA en la MC, ya que se convirtió en episódica en casi el 70% de los pacientes. En paralelo, el consumo de analgésicos en los pacientes se redujo de 19,1 días al mes a 8,6 días al mes tras la administración de TBA (155 U).

#### 1.1.5 Distonía cervical

La **distonía cervical (DC)** es la forma más frecuente de distonía focal, con una prevalencia de 5 afectados por cada 100.000 individuos. Se caracteriza por contracciones involuntarias que producen posturas anormales de la cabeza y el cuello (ej. tortícolis) y uno de los síntomas principales es el dolor de cuello. La tortícolis se asocia con espasmos de la cabeza cuando el paciente intenta girar la cabeza en dirección opuesta a la rotación anormal sostenida <sup>(11)</sup>.

Ensayos clínicos aleatorios, doble-ciego realizados con TBA frente a placebo han demostrado su eficacia en la mejora de la postura y síntomas relacionados (Tabla 6). En esta indicación, los dos tipos principales de toxina, TBA y TBB, se consideran primera línea de tratamiento. Algunos de los músculos inyectados son el esternocleidomastoideo, el esplenio de la cabeza o el escaleno entre otros, pero se deben tratar cualquiera de los posibles músculos implicados en controlar la posición de la cabeza <sup>(3)</sup>.

**Tabla 6. Evaluación de la eficacia y seguridad clínica de TBA en el tratamiento de la distonía vertical.**

Nº pacientes	Dosis (U)	Eficacia clínica *		Seguridad (%) †	Ref.
		Día 0	A las 4 semanas		
43	Placebo	46,2 ± 9,4	42,4 ± 12,2	92	(24)
37	500	45,1 ± 8,7	35,2 ± 13,8	79	
61	Placebo	45,8 ± 8,8	39,1 ± 2,0	44	(25)
55	500	43,8 ± 8,0	28,2 ± 2,0	47	
74	Placebo	41,8 ± 7,9	39,6 ± 7,3	14,9	(26)
78	120	42,6 ± 9,7	32,7 ± 10,4	35,9	
81	240	42,1 ± 9,3	31,2 ± 11,7	35,8	

U: Unidades. \*Puntuación en la Escala de clasificación de la Tortícolis Espasmódica de Toronto Occidental.

† Porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos.

El principal parámetro utilizado en los ensayos <sup>(24-26)</sup> para demostrar la eficacia fue la llamada “Escala de clasificación de la Tortícolis Espasmódica de Toronto Occidental”. Esta escala mide la gravedad de la DC y comprende 3 subescalas de: gravedad (0-35), discapacidad (0-30), y dolor (0-20). La puntuación total en la escala global (0-85) refleja la suma de la puntuación en las 3 subescalas. Cuatro semanas después de la administración de TBA (120, 240 o 500 U), la puntuación disminuyó aproximadamente 10 puntos en la escala; hecho que no se observó tras la administración de placebo (Tabla 6). Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cuello, disfagia, debilidad muscular, sequedad de boca o cambios en la voz <sup>(24-26)</sup>.

### 1.1.6 Espasticidad

La **espasticidad** es un trastorno motor producido por un daño en el sistema nervioso central caracterizado por un aumento dependiente de la velocidad en el reflejo de estiramiento (tono muscular) con tirones tendinosos exagerados. La **espasticidad crónica** puede provocar la inutilización del músculo afectado, que, finalmente puede verse acortado y contracturado. Entre las causas que originan espasticidad están el ictus, el trauma cerebral o espinal, la esclerosis múltiple y la parálisis cerebral (en niños o en adultos) <sup>(27)</sup>. El inicio temprano del tratamiento con TBA cuando se identifican los primeros signos (ej. paresia: parálisis parcial o debilitamiento de la contractilidad muscular) no solo resulta sintomático, sino que también es protector y preventivo, pudiendo evitar la aparición de espasticidad en aquellos pacientes que han sufrido un daño cerebral previo <sup>(28-30)</sup>.

Uno de los principales parámetros para medir la eficacia en los ensayos clínicos fue la Escala de Ashworth Modificada (EAM), que valora clínicamente la espasticidad muscular (0: tono muscular normal; 1: incremento leve del tono, resistencia mínima al final del arco articular; 1+: incremento leve del tono, resistencia a la elongación en la mitad del arco articular; 2: incremento mayor del tono, extremidad fácilmente movilizable; 3: incremento considerable del tono, es difícil la movilización pasiva de la extremidad y 4: hipertonía de las extremidades en flexión o en extensión) <sup>(29)</sup>.

Así, Fietzek y col. (2014) <sup>(28)</sup> demostraron que la puntuación en la EAM disminuyó 0,6 puntos (de 3,3 a 2,7 puntos) 12 semanas después del tratamiento con TBA (230 U) en pacientes con pie equino varo unilateral o bilateral. Del mismo modo, Abo y col. (2020) <sup>(29)</sup> describieron una

disminución mayor o igual a 1 punto en la EAM 6 semanas después de la administración de 240 U (50,8% de los pacientes) y de 400 U (68,9% de los pacientes) de TBA. Esta reducción del tono muscular se observó en pacientes con espasticidad del miembro superior, donde se inyectó TBA en el antebrazo (incluidos la muñeca, el dedo y el flexor del pulgar) y en los músculos flexores del codo. La eficacia a las 6 semanas fue similar en los músculos del antebrazo: en la muñeca (81% con 240 U; 68,9% con 400 U), en el dedo (81% con 240 U; 72,1% con 400 U) y en el pulgar (68,3% con 240 U; 66,7% con 400 U). Sin embargo, a las 12 semanas la puntuación en la EAM fue menor en los flexores del codo en el grupo tratado con 400 U. Por último, el estudio de Tao y col. (2015) <sup>(30)</sup>, puso de manifiesto que la inyección temprana de TBA (200 U, 4-6 semanas después de sufrir el ictus) redujo el tono muscular en pacientes con espasticidad moderada a grave en las extremidades inferiores (ej. clonus del tobillo).

No se detectaron efectos adversos locales o distantes a las zonas de inyección de TBA relacionados con el tratamiento en dos de los estudios mencionados <sup>(28,30)</sup>. Únicamente el estudio de Abo y col. (2020) <sup>(29)</sup> notificó la aparición de efectos adversos en los dos grupos de tratamiento con dosis de 240 U y 400 U con una incidencia similar (46% y 51%, respectivamente). Los efectos adversos más comunes fueron rinofaringitis (17% con 240 U y 11% con 400 U) y caídas (3% con 240 U y 11% con 400 U).

## 1.2. Trastornos vesicales

Entre los trastornos vesicales destaca la **vejiga hiperactiva** (VH), síndrome definido por la *International Continency Society* (ICS) como “urgencia urinaria, normalmente acompañada por frecuencia y nicturia, con o sin incontinencia urinaria urgente, en ausencia de infección del tracto urinario u otras patologías”. Existen dos tipos de VH: **hiperactividad neurogénica del detrusor** (HND) y **vejiga hiperactiva idiopática** (VHI). La hiperactividad del detrusor, definida por la ICS son “contracciones involuntarias del detrusor que pueden ser espontáneas o provocadas”. Para tratar estas alteraciones, la TBA constituye la principal alternativa de tratamiento a los anticolinérgicos. Para ello, esta se inyecta en el músculo detrusor en un total de 20/30 inyecciones o puntos dependiendo del trastorno <sup>(31)</sup>.

En los ensayos clínicos mostrados en la Tabla 7, la medida de eficacia fue la frecuencia de episodios de incontinencia urinaria diarios en pacientes afectados con HND debida a lesión de la médula espinal o esclerosis múltiple <sup>(32,33)</sup> o en pacientes afectados con VHI <sup>(34)</sup>.

**Tabla 7. Evaluación de la eficacia y seguridad clínica de TBA en el tratamiento de la incontinencia urinaria en pacientes con vejiga hiperactiva.**

Nº pacientes	Dosis media (U)	Eficacia clínica*	Seguridad (%) †		Ref.
			Infecciones tracto urinario	Hematuria	
202	200	-3,24	58,4	3,5	(32)
185	300	-3,40	55,1	4,9	
38	200	-3,16	34,2	18,4	(33)
34	300	-2,16	29,4	14,7	
548	Placebo	-0,95	9,6	3,3	(34)
557	100	-2,80	25,5	3,3	

U: Unidades. \*Expresada como la reducción del número de episodios de incontinencia urinaria diarios tras tratamiento con TBA. † Porcentaje de pacientes que presentaron ese efecto adverso.

La eficacia fue determinada en diferentes momentos tras la inyección inicial de TBA. En todos los casos los pacientes registraron en un diario los episodios de incontinencia urinaria sufridos, antes y después del tratamiento. Así, se analizó la reducción observada de episodios de incontinencia a las 6 semanas<sup>(32)</sup>, 12 semanas<sup>(34)</sup> y a los 3 meses<sup>(33)</sup>. Dos estudios, pusieron de manifiesto la reducción del 100% de los episodios en un 40% y un 27,1% de los pacientes, respectivamente<sup>(32,34)</sup>. Los efectos adversos más comunes (infecciones del tracto urinario y hematuria) se localizaron principalmente en el tracto urinario (Tabla 7).

### **1.3. Trastornos de la piel y órganos anejos**

La **hiperhidrosis** se define como la hiperactividad de las glándulas sudoríparas que afecta a axilas, regiones palmares, plantares y craneofaciales alterando la calidad de vida de los pacientes. La hiperhidrosis primaria es la sudoración excesiva simétrica, bilateral e idiopática. Se diagnostica cuando la sudoración excesiva, bilateral y simétrica perdura más de seis meses, está presente en menores de 25 años, existe historial familiar y cesa durante el sueño. La TBA es una alternativa cuando la terapia tópica ha fracasado. Está indicada en la hiperhidrosis axilar, pero se ha demostrado que es también eficaz en las regiones palmares, plantares, craneofaciales y troncales<sup>(35)</sup>.

Glaser y col. (2015)<sup>(36)</sup>, en un estudio prospectivo, no aleatorio, abierto evaluaron la eficacia y seguridad de la TBA en 144 pacientes (12-17 años) con hiperhidrosis primaria axilar. El parámetro para medir la eficacia fue una escala de gravedad, en la que los pacientes clasificaron su sudor axilar como: 1= desapercibido y nunca interfiere con las actividades diarias, 2= tolerable, pero a veces interfiere con las actividades diarias, 3= apenas tolerable y con frecuencia interfiere con las actividades diarias y 4= intolerable y siempre interfiere con las actividades diarias. Antes del tratamiento con TBA (50 U en cada axila) los pacientes puntuaron su sudor axilar como 3 o 4 en la escala. Cuatro semanas después del primer tratamiento, el 92,9% describió una puntuación de 1 o 2. Además, cuatro semanas después del segundo tratamiento, el 93,1% mantenía la puntuación de 1 o 2. En cuanto a la seguridad de la TBA, el 63,9% mostró efectos adversos leves o moderados, como infección del tracto respiratorio (21,5%), rinoфарингитис (4,9%) y amigdalitis (3,5%). Solo el 2,1% presentó efectos adversos graves como neumonía, dolor abdominal o de las extremidades, pero ninguno se relacionó con el tratamiento ni produjo su suspensión.

En un ensayo prospectivo, abierto, simple ciego, multicéntrico, Basciani y col. (2014)<sup>(37)</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de la TBB en 32 pacientes con hiperhidrosis primaria palmar. Los investigadores utilizaron como variable de eficacia principal la diferencia en el peso de un papel absorbente colocado durante cinco minutos en las palmas de los pacientes antes y después de cada tratamiento con TBB. Tras la inyección de TBB (5.000 U) se redujo la sudoración palmar ya que el peso de los papeles fue al inicio, después de 4, 12 y 24 semanas de tratamiento,  $2,9 \pm 1,4$ ;  $0,3 \pm 0,4$ ;  $0,9 \pm 0,8$  y  $2,1 \pm 1,5$  g respectivamente, para la palma derecha; y  $2,8 \pm 1,7$ ;  $0,5 \pm 0,6$ ;  $0,8 \pm 0,7$  y  $1,8 \pm 1,2$  g al mismo tiempo, respectivamente para la palma izquierda. Además, los pacientes cuantificaron la intensidad en la reducción del sudor utilizando la escala visual analógica de 0-10 puntos (0: ausencia de efecto del tratamiento sobre el sudor, 10: anhidrosis total). Así, los valores de la escala se redujeron tras la administración de TBB: de  $8,6 \pm 1,1$  al inicio a  $0,6 \pm 0,8$ ,  $3,5 \pm 2,5$  y  $7,1 \pm 2,4$  a las 4, 12 y 24

semanas, respectivamente. Por último, 12,5% de los pacientes presentaron efectos adversos transitorios y leves como dolor local y debilidad de la mano (ej. dificultad al apretar los dedos).

## 2. Nuevas indicaciones de la toxina botulínica.

La base de datos *Clinical Trials.gov* recoge múltiples ensayos clínicos en desarrollo para comprobar la eficacia y seguridad de la TBA en numerosos trastornos (Tabla 8) <sup>(38)</sup>. Algunos serían posibles indicaciones en un futuro, pero deberían interpretarse con precaución debido a la falta de hipótesis a priori, tamaños de muestra limitados, gran sesgo de género, etc.

**Tabla 8. Nuevas indicaciones de la TBA en fase de ensayos clínicos.**

Cardiología	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrilación auricular.</li> </ul>
Dolor crónico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor facial.</li> <li>• Dolor pélvico miosfacial.</li> <li>• Dolor neuropático (ej. neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética).</li> <li>• Dolor por osteoartritis (rodilla, pulgar).</li> </ul>
Gastroenterología	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acalasia.</li> </ul>
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad.</li> </ul>
Neurología	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas asociados a la parálisis cerebral.</li> <li>• Temblor esencial.</li> <li>• Calambre del escritor.</li> </ul>
Piel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Labio leporino.</li> <li>• Mastectomía.</li> <li>• Fisuras anales crónicas.</li> <li>• Rubor facial.</li> <li>• Fenómeno de Raynaud.</li> </ul>
Psiquiatría	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno depresivo mayor.</li> <li>• Trastorno límite de la personalidad.</li> </ul>
Traumatología	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epicondilitis.</li> <li>• Fascitis plantar.</li> </ul>

En los últimos años, se encuentran en estudio nuevas indicaciones clínicas de la TBA para el tratamiento del dolor, la osteoartritis y la cicatrización de heridas. Existen evidencias científicas de que la TBA puede ofrecer un alivio eficaz y duradero del **dolor**, agudo o crónico. Se ha descrito que además de inhibir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, también la inhibe en las terminaciones colinérgicas del sistema nervioso autónomo, produciendo además un bloqueo de la liberación periférica de neurotransmisores involucrados en la regulación del dolor. La inflamación de las articulaciones en la **osteoartritis** (OA) puede causar la sensibilización periférica y central de las neuronas, produciendo dolor espontáneo e hiperalgesia. Se ha descrito que la administración de TBA puede inhibir la liberación de neuropéptidos (ej. sustancia P, calcitonina) que participan en la sensación de dolor. Su administración intraarticular disminuiría las sensibilidades periférica y central. Durante el proceso de **cicatrización**, la inflamación y la actividad metabólica aumentadas en los tejidos comprometidos pueden desencadenar contracciones de la musculatura de los bordes de las heridas. Esto retrasa la cicatrización, aumenta la fibrosis e induce la aparición

de cicatrices hipertróficas. La TBA mejoraría estos dos aspectos: la cicatrización y el aspecto estético final de la herida cicatrizada <sup>(39)</sup>.

A pesar del conocimiento de estos mecanismos de acción, no se ha confirmado firmemente el uso clínico de la TBA en el tratamiento de distintos tipos dolor, de la OA y de la cicatrización de heridas, debido a que no se dispone en la actualidad de un consenso en los ensayos clínicos disponibles ya que son muy heterogéneos y con resultados contradictorios <sup>(39)</sup>.

### **3. Limitaciones e impacto de la toxina botulínica en la calidad de vida.**

En la actualidad, el tratamiento con TB está focalizado en inyectar específicamente la estructura afectada, normalmente un músculo, en una patología dada. Existen todavía algunas limitaciones a la hora de establecer el tratamiento, como es el caso de la dosis a administrar, la zona inyectada, así como otros factores dependientes de la patología o del propio paciente <sup>(4)</sup>. Es necesario definir individualmente los músculos a tratar, los puntos de inyección, las dosis (por sesión, por músculo o por lugares de inyección) y el intervalo entre sesiones para que el tratamiento pueda adaptarse a los síntomas particulares de cada paciente. No obstante, la elección correcta de la estructura muscular y de la dosis, se basa en la experiencia clínica del médico y es difícil establecer un enfoque único para todos los pacientes, incluso dentro de la misma indicación <sup>(40)</sup>.

Por otra parte, los protocolos de tratamiento que se establecen para las formulaciones de TBA y TBB a menudo distan de la terapia real que se realiza en la práctica clínica. Por ejemplo, en el caso de la migraña crónica, el intervalo de inyección establecido es de 12 semanas. El problema reside en que no todos los pacientes tienen las mismas características y sienten y afirman que la TBA ha dejado de hacer efecto antes de las 12 semanas <sup>(21)</sup>. Durante los últimos años, tanto los pacientes como los profesionales han manifestado el deseo de personalizar el tratamiento, lo que se conoce como *"tailored botulinum toxin therapy"* y de hacer más flexibles las dosis o los intervalos de inyección. Sin embargo, la posibilidad de modificar las dosis por sesión o de aplicar intervalos individualizados de tratamiento diferentes no se respalda con suficientes ensayos clínicos de calidad, no existiendo en la actualidad un consenso en estos aspectos para todas y cada una de las peculiaridades de las diferentes patologías <sup>(40)</sup>.

Tanto la TBA y la TBB están indicadas a nivel clínico como tratamiento de trastornos que limitan al paciente desde el punto de vista físico, social, emocional y económico. La mayoría de las afecciones generan discapacidad en el individuo, que ve interferidas sus ocupaciones de la vida diaria, afectando a su ámbito familiar y a su vida social, pudiendo también generar dependencia. Por todo ello, aunque existen todavía limitaciones en el uso clínico de la TB en los aspectos comentados anteriormente, el tratamiento con TB va asociado con una reducción de los síntomas y de la discapacidad del paciente, mejorando la participación del individuo en las actividades diarias y, por tanto, su calidad de vida. Por todo ello, ha supuesto una aproximación terapéutica innovadora en patologías que hasta el momento no tenían un tratamiento eficaz.

## CONCLUSIONES

- 1) La toxina botulínica es una proteína obtenida de *Clostridium botulinum* capaz de producir una parálisis flácida muscular reversible con utilidad terapéutica en distintos trastornos, en particular, las toxinas botulínicas A y B.
- 2) Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la inyección de toxina botulínica A (TBA) es un tratamiento eficaz y seguro en diversas indicaciones como blefaroespasma, estrabismo, espasmo hemifacial, sialorrea crónica, migraña crónica, distonía cervical, espasticidad, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria o hiperhidrosis primaria axilar.
- 3) En la actualidad, ensayos clínicos indican un futuro prometedor de la TBA en el tratamiento de distintos tipos de dolor, osteoartritis y cicatrización de heridas. Además, su uso puede extenderse también al ámbito de la Cardiología o la Psiquiatría, entre otros.
- 4) Aunque existen algunos aspectos limitantes en el uso de la toxina botulínica como nueva alternativa de tratamiento en determinadas patologías, se constata su beneficio adicional en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes a nivel físico, social, emocional y económico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco, C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol.* 2014; 12 (8), 535-549.
2. Steward L, Brin MF, Brideau-Andersen A. Novel native and engineered botulinum neurotoxins. *Handb Exp Pharmacol.* 2020 Apr 10. doi: 10.1007/164\_2020\_351.
3. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios CIMA (2020). [Internet]. [Consultado Abril 2020]. Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/>
4. Godoy IR, Donahue DM, Torriani M. Botulinum toxin injections in musculoskeletal disorders. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016 Nov; 20(5): 441-452.
5. Boyer AE, Moura H, Woolfitt AR, Kalb SR, McWilliams LG, Pavlopoulos A y col. From the mouse to the mass spectrometer: detection and differentiation of the endoproteinase activities of botulinum neurotoxins A-G by mass spectrometry. *Anal Chem.* 2005; 77(13):3916-24.
6. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, Khot A, Graham K. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Paediatr Drugs.* 2019; 21(4):261–281.
7. Rasetti-Escargueil C, Lemichez E, Popoff MR. Variability of botulinum toxins: challenges and opportunities for the future. *Toxins (Basel).* 2018; 10(9):374.
8. Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. *Toxins (Basel).* 2019; 11 (9), 491.
9. García-Ruiz PJ, Sanz-Cartagena P, Martínez-Castrillo JC, Ares-Pensado B, Avilés-Olmos I, Blázquez-Estrada M, y col. Mitos y evidencias en el empleo de la toxina botulínica: neurofarmacología y distonías. *Rev Neurol* 2018; 66: 163-72.
10. Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A. Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord.* 2017; 32(4):498–509.

11. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of movement disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2018; 20(2):4.
12. Kollewe K, Mohammadi B, Köhler S, Pickenbrock H, Dengler R, Dressler D. Blepharospasm: long-term treatment with either Botox®, Xeomin® or Dysport®. *J Neural Transm (Vienna).* 2015; 122(3):427-31.
13. Vivancos-Matellano F, Rodríguez-Sanz A, Herrero-Infante Y, Mascías-Cadauid J. Efficacy and safety of long-term therapy with type A botulinum toxin in patients with blepharospasm. *Neuroophthalmology.* 2018; 43(5):277–283.
14. Jochim A, Meindl T, Huber C, Mantel T, Zwirner S, Castrop F y col. Treatment of blepharospasm and Meige's syndrome with abo- and onabotulinumtoxinA: long-term safety and efficacy in daily clinical practice. *J Neurol.* 2020; 267(1):267-275.
15. Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014; 42(3): 254-61.
16. Batisti JP, Kleinfelder AD, Galli NB, Moro A, Munhoz RP, Teive HA. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin type a: effective, long lasting and well tolerated. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017; 75 (2):87–91.
17. Morgante F, Bavikatte G, Anwar F, Mohamed B. The burden of sialorrhoea in chronic neurological conditions: current treatment options and the role of incobotulinumtoxinA (Xeomin®). *Ther Adv Neurol Disord.* 2019; 12:1756286419888601.
18. Mazlan M, Rajasegaran S, Engkasan JP, Nawawi O, Goh KJ, Freddy SJ. A double-blind randomized controlled trial investigating the most efficacious dose of botulinum toxin-A for sialorrhoea treatment in asian adults with neurological diseases. *Toxins (Basel).* 2015; 7(9):3758-70.
19. Jost WH, Friedman A, Michel O, y col. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhoea. *Neurology.* 2019; 92(17): e1982–e1991.
20. Ribeiro LB, Xerez DR, Maliska C, de Souza SAL, Costa MMB. Qualitative and quantitative scintigraphy in sialorrhoea before and after botulinum toxin injection. *Laryngoscope.* 2019; 129(11): 2521-2526.
21. Tassorelli C, Sances G, Avenali M, De Icco R, Martinelli D, Bitetto V y col. Botulinum toxin for chronic migraine: Clinical trials and technical aspects. *Toxicon.* 2018; 147: 111-115.
22. Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain.* 2015; 17: 1.
23. Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, y col. Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain.* 2016; 17(1): 112.
24. Truong D, Duane DD, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL y col. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2005; 20(7): 783-91.
25. Truong D, Brodsky M, Lew M, Brashear A, Jankovic J, Molho E y col.; Global dysport cervical dystonia study group. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16(5): 316-23.
26. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, Hanschmann A, Grafe S; U.S. XEOMIN Cervical dystonia study group. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN®, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *J Neurol Sci.* 2011; 308 (1-2): 103-9.

27. Moeini-Naghani I, Hashemi-Zonouz T, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of spasticity in adults and children. *Semin Neurol.* 2016; 36(1): 64-72.
28. Fietzek UM, Kossmehl P, Schelosky L, Ebersbach G, Wissel J. Early botulinum toxin treatment for spastic pes equinovarus--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Neurol.* 2014; 21(8): 1089-1095.
29. Abo M, Shigematsu T, Hara H, y col. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA 400 units in patients with post-stroke upper limb spasticity: Final report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension phase. *Toxins (Basel).* 2020; 12(2): 127.
30. Tao W, Yan D, Li JH, Shi ZH. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. *J Phys Ther Sci.* 2015; 27(3): 759–762.
31. Gong QQ, Xu YQ, Xu J, Ding XY, Guo C. Meta-analysis of randomized controlled trials using botulinum toxin A at different dosages for urinary incontinence in patients with overactive bladder. *Front Pharmacol.* 2020; 10: 1618.
32. Kennelly M, Dmochowski R, Ethans K, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Jenkins B y col. Long-term efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology.* 2013; 81(3): 491-7.
33. Chen YC, Kuo HC. The therapeutic effects of repeated detrusor injections between 200 or 300 units of onabotulinumtoxinA in chronic spinal cord injured patients. *Neurourol Urodyn.* 2014; 33(1): 129-34.
34. Sievert KD, Chapple C, Herschorn S, y col. OnabotulinumtoxinA 100U provides significant improvements in overactive bladder symptoms in patients with urinary incontinence regardless of the number of anticholinergic therapies used or reason for inadequate management of overactive bladder. *Int J Clin Pract.* 2014; 68(10): 1246–1256.
35. Nawrocki S, Cha J. Botulinum toxin: Pharmacology and injectable administration for the treatment of primary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(4): 969-979.
36. Glaser DA, Pariser DM, Hebert AA, y col. A prospective, nonrandomized, open-label study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in adolescents with primary axillary hyperhidrosis. *Pediatr Dermatol.* 2015; 32(5): 609–617.
37. Basciani M, Di Rienzo F, Bizzarrini M, Zanchi M, Copetti M, Intiso D. Efficacy of botulinum toxin type B for the treatment of primary palmar hyperhidrosis: a prospective, open, single-blind, multi-centre study. *Arch Dermatol Res.* 2014; 306(5): 497-503.
38. Database of Clinical Trials. US National Institutes of Health (2020). [Internet]. [Consultado Abril 2020]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
39. Fonfria E, Maignel J, Lezmi S, y col. The expanding therapeutic utility of botulinum neurotoxins. *Toxins (Basel).* 2018; 10(5): 208.
40. Wissel J. Towards flexible and tailored botulinum neurotoxin dosing regimens for focal dystonia and spasticity - Insights from recent studies. *Toxicon.* 2018 Jun 1;147:100-106.