Empleo terapéutico de la toxina botulínica

P. Jaén Olasolo y M. Fernández Lorente

La infiltración con toxina botulínica para el tratamiento de la hiperhidrosis local idiopática nos aporta un procedimiento seguro, bien tolerado, con mínimos efectos secundarios y con eficacia contrastada a largo plazo, sobre todo en el caso de la hiperhidrosis axilar, representando en la mayoría de pacientes una alternativa eficaz a la cirugía. En otras localizaciones, los resultados obtenidos son más discretos y la experiencia clínica es más escasa, viéndonos obligados con más frecuencia de la deseable a aconsejar la cirugía como alternativa.

Jaén Olasolo P, Fernández Lorente M. Empleo terapéutico de la toxina botulínica. Rev Clin Esp. 2005;205(3):123-6.

Therapeutic application of botulogenic toxin
Botulogenic toxin infiltration for the treatment of idiopathic local hyperhidrosis is a safe and well tolerated procedure, with minimum side effects and with an effectiveness demonstrated throughout the years, especially in axillary hyperhidrosis; in the majority of patients with this condition is an effective alternative to surgery. In other locations, the results are more modest and the clinical experience more limited, which forces us to advise the surgery as alternative with an incidence far from desirable.

La toxina botulínica (TB) es un conjunto de proteínas neurotóxicas (7 serotipos: A, B, C1, D, E, F y G) sintetizadas por *Clostridium botulinum*. Su modo de acción se basa en la capacidad de estas sustancias para bloquear la transmisión de los impulsos nerviosos desde las neuronas colinérgicas a las sinapsis neuromusculares y del sistema nervioso autónomo. El mecanismo de la parálisis se realiza mediante la inhibición de la exocitosis vesicular de acetilcolina dependiente de calcio.

La aplicación de la TB en medicina comienza en 1973 de la mano del doctor Scott et al en el tratamiento del estrabismo [1]. Las indicaciones en neurología de la toxina botulínica tipo A (TB-A) fueron desarrollándose para incluir el tratamiento de distonías, temblores, hipertonías e incluso alteraciones esfinterianas [2]. Su desarrollo clínico en este campo determinó la aprobación del Botox® por la FDA en 1989. Desembarca de lleno en el campo de la dermatología cuando comienza a emplearse desde 1987 para mejorar las arrugas de expresión y desde 1996 en el tratamiento de la hiperhidrosis focal, a través del bloqueo de la transmisión simpática colinérgica en las glándulas sudoríparas.

La hiperhidrosis focal (producción de sudor > 50 mg/5 min) idiopática en palmas, plantas o axilas es un problema que afecta a un 0,6%-1% de la población [3], con importante repercusión emocional, social y laboral, discapacitante en muchos casos. De hecho, los indicadores dermatológicos de calidad de vida en estos pacientes sitúan a esta alteración entre las enfermedades de más impacto, por encima de entidades como el eccema atópico, psoriasis, verrugas y acné [4].

Los tratamientos médicos clásicos tienen resultados decepcionantes en la mayoría de los casos, lo que genera en el paciente más ansiedad por su problema. La mayoría de pacientes que acuden a nuestras consultas ya lo han probado todo (antitranspirantes tópicos, iontoforesis, sedantes, anticolinérgicos, etc.), con resultados mediocres o efectos secundarios poco tolerables, por lo que en la práctica nos vemos obligados a plantearnos la elección entre la infiltración local con TB y los métodos quirúrgicos (simpatectomía transtorácica endoscópica y curetaje o liposucción del tejido celular subcutáneo axilar).

En la actualidad se encuentran comercializados tres preparados de TB, dos de TB-A y uno de TB-B; el resto de serotipos se encuentran pendientes de estudios clínicos para valorar su papel como agentes terapéuticos. Los primeros dos preparados comerciales de TB-A, Botox® (Allergan, EE.UU.) y Dysport® (Ipsen-Pharma, Reino Unido), cuentan con una experiencia clínica larga en el primero y menor en el segundo. El tercer preparado comercial, NeuroBlock® (Myoblock®, EE.UU.; Elan Pharma, EE.UU.), es un preparado de TB-B aprobado para su uso en distonía cervical con una experiencia acumulada más reducida. Actualmente se encuentra en fase de evaluación clínica en hiperhidrosis, con estudios preliminares [5] que avalan su eficacia. Su mecanismo de acción no es exactamente igual al de la TB-A y por este motivo es probable que resulte eficaz en pacientes no respondedores o que pueda ser empleada de forma combinada buscando una sinergia de acción.

Cada vial de Botox® (desde febrero de 2004 comercializado también como Vistabel® para su indicación cosmética en arrugas de expresión glabelares) contiene 100 MU de TB-A. Después de su reconstitución el pro-

Correspondencia: P. Jaén.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Viejo, km. 8,100.
28034 Madrid.

Aceptado para su publicación el 28 de septiembre de 2004.

ducto debe mantenerse de 2° a 8° y se aconseja por el fabricante su empleo durante las 4 horas siguientes, aunque en la práctica conserva su actividad al menos una semana. Se trata de la única TB aprobada en la actualidad en nuestro país para la hiperhidrosis, con larga experiencia de uso por la comunidad científica, y por ende con aparición en los últimos años de ensayos clínicos que nos han permitido la estandarización de dosis y estimación de duración de su efecto. Si a esto añadimos la baja incidencia de efectos secundarios, buen perfil de seguridad y bajo riesgo de antigenicidad (4,8 ng de neurotoxina por vial), lo convierte en un preparado eficaz y seguro para el tratamiento de la hiperhidrosis focal.

Dysport® está disponible en viales de 500 MU y puede ser almacenada a temperatura ambiente. Asocia una mayor cantidad de neuroproteína en proporción a su eficacia clínica (12,5 ng por vial), con lo cual se le supone una mayor facilidad para inducir la producción de anticuerpos. También ha demostrado una mayor capacidad de difusión.

Estas tres preparaciones no deben considerarse equivalentes, sino más bien fármacos diferentes, tanto por su proceso de fabricación como por sus características específicas. Existen diferencias en el perfil terapéutico en cuanto a dosis, duración, seguridad y antigenicidad. En cuanto a eficacia clínica, 1 MU de Botox® equivale aproximadamente a 3-5 de Dysport® y a 50-100 MU de NeuroBlock®. Un trabajo de Simonetta [6] establece la bioequivalencia clínica de los dos preparados de TB-A en 1:4.

La actividad de cada una de las preparaciones comerciales de TB se mide en «unidades ratón», no comparables entre los distintos productos [7]. Así, una unidad ratón (Mouse Unit: MU) de Botox® se define como la dosis media que administrada de forma intraperitoneal produce la muerte al 50% de un grupo de hembras de ratón Swiss-Webster de 18 a 20 g de peso en 3-4 días (dosis letal: 50%). La dosis letal media para un adulto de 70 kg serían de unas 2.500 a 3.000 MU (~40 U/kg). Las dosis necesarias para conseguir efecto terapéutico son mínimas (por ejemplo, 50 U por axila), comparadas con su aplicación en neurología (por ejemplo, 400-600 U en espasticidad), lo que nos da una idea del margen de seguridad con el que trabajamos en nuestro campo.

Al ser preparados proteicos, todas las TB son capaces de inducir la formación de anticuerpos neutralizantes en función de la dosis y de la frecuencia de administración. Se estima que en aquellos pacientes que reciben tratamientos a largo plazo, de hasta 10 años, con dosis altas (distonía cervical), aparecen anticuerpos en un 4%-10%, con la consiguiente pérdida del efecto terapéutico. No hay ningún caso comunicado hasta el momento tras el tratamiento de hiperhidrosis, con seguimiento de tres años en algunos trabajos (con sesiones cada 20-35 semanas) [8]. No obstante, es aconsejable no emplear dosis altas (no llegar a 200 MU por tratamiento), emplear preparados con poca carga de neuroproteína en relación a su eficacia y distanciar los tratamientos más de 16 semanas [9].

La técnica de aplicación es sencilla: se delimita la zona de mayor sudoración mediante aplicación de yodo y almidón (prueba de minor) y a continuación, una vez marcada y limpiada el área, se infiltran de forma intradérmica profunda (agujas 30G) 2-5 U de Botox® o su equivalente de los otros preparados en varios puntos distribuidos de forma homogénea a lo largo la zona, separados de 1 a 2 centímetros uno de otro. La inyección axilar es poco dolorosa, mientras que en palmas o plantas es aconsejable realizar anestesia troncular. En nuestra experiencia, al igual que informa la literatura al respecto, la tolerabilidad de las infiltraciones es excelente.

Los efectos adversos son exclusivamente locales en relación con la difusión de TB a grupos musculares próximos, causando pérdida de fuerza transitoria, sobre todo en palmas de manos, que no suele ser molesta y se recupera a lo sumo en dos meses. Este efecto colateral podemos evitarlo con una adecuada técnica de inyección, con especial atención a una estricta infiltración dérmica, así como separación y dosis adecuada por punto de inyección, disminuyendo esta última en la eminencia tenar. En las axilas no se ha observado, en ningún caso, trastornos de la fuerza muscular o la sensibilidad en las extremidades superiores después del tratamiento.

La eficacia terapéutica en la hiperhidrosis axilar y palmoplantar se valida con medidas cuantitativas (prueba de minor, gravimetría, *quantitative sudomotor axon reflex test* [QSART]), así como con indicadores dermatológicos de calidad de vida. En adelante haremos referencia siempre al Botox® por ser en este momento la única formulación de la TB aprobada en nuestro país para su uso en hiperhidrosis localizada.

Su empleo, en el caso de la hiperhidrosis axilar, viene avalado por una larga experiencia clínica con resultados contundentes en ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego. Algunos estudios, como los del grupo europeo de hiperhidrosis, encabezado por Naumann, incluyen a más de 300 pacientes con un seguimiento clínico de más de 16 meses [10]. Con la dosificación más empleada (50 U en cada axila) se consigue una disminución media de la cantidad de sudor de un 70%-80%. El efecto terapéutico comienza a partir del tercer-cuarto día, con una duración media de 6-8 meses, existiendo un 30% de pacientes que no requieren dosis adicional en 16 meses. La evaluación de los indicadores de calidad de vida en los pacientes sometidos a tratamientos a largo plazo con infiltraciones repetidas de Botox® demuestran la excelente tolerabilidad de las sesiones, con elevada satisfacción y mejora en su calidad de vida [11] (fig. 1).

En el caso del tratamiento de la hiperhidrosis palmar y plantar los resultados obtenidos son más discretos, y la experiencia clínica es más escasa, con menor contundencia científica en cuanto a la estandarización de las dosis empleadas y la duración de los efectos. De hecho debemos tener en cuenta que se trata de un uso clínico no aprobado en muchos países. Si bien los ensayos clínicos muestran resultados estadísticamente significativos, éstos se han realizado con variable dosificación (60-200 U por palma) y con escaso número de pacientes, por lo que los resultados son menos extrapolables que en el caso de la hiperhidrosis axilar. Los

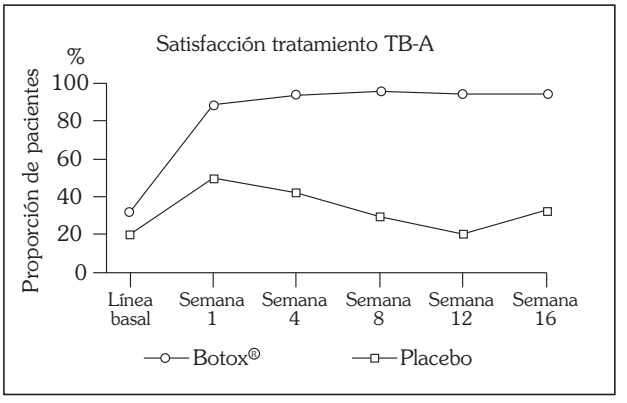

Fig. 1. Evolución de los indicadores de calidad de vida en los pacientes sometidos a tratamiento con Botox® y con placebo. Naumann et al. TB: toxina botulínica.

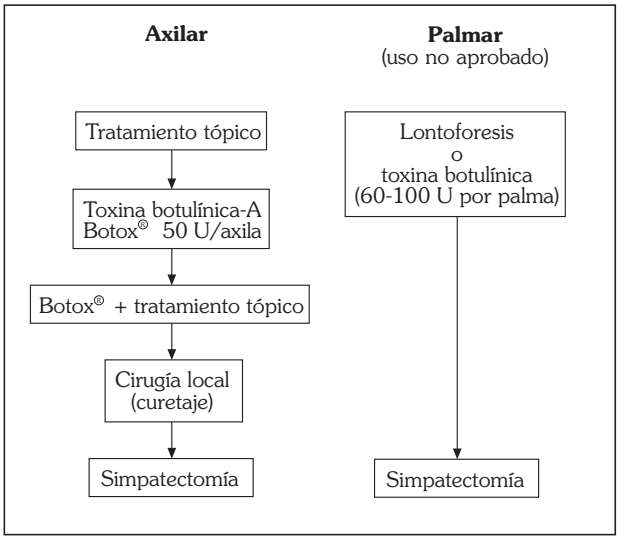

Fig. 2. Algoritmo terapéutico de hiperhidrosis localizada.

estudios apuntan a una disminución media de la cantidad de sudor de un 40%-50% [12-14], con una duración media del efecto terapéutico de 3-4 meses, aunque en algunos casos, de forma no explicada, es inexistente. La dosificación se relaciona con la duración del efecto. De hecho, estudios que emplean 200 U en cada palma muestran remisiones de hasta 12 meses [15].

La variabilidad en las dosis empleadas en distintos estudios se explica en parte porque existe un rango holgado en cuanto a susceptibilidad individual a la TB-A en hiperhidrosis palmar comparada con la axilar. No obstante, en ambos casos un concepto que consideramos interesante desde un punto de vista clínico es la respuesta predecible a futuras infiltraciones según la eficacia clínica de la primera sesión, tanto en dosis como en duración de los efectos. La eficacia y duración del efecto de la primera infiltración nos proporciona valiosa información sobre cuál será la periodicidad de las infiltraciones en ese paciente en concreto. Podemos hablar, por tanto, de variabilidad interindividual ante una misma dosis de TB-A, pero selectividad personal reproducible. Por tanto, el número de sesiones necesarias en cada paciente debe ser individualizado, pero con una frecuencia no superior a una infiltración cada 16 semanas. Recomendamos comenzar la primera sesión infiltrando 50 U de Botox® por axila y, en su caso, 60-100 U por palma. Dependiendo de la eficacia y la duración del efecto nos plantearemos modificar la dosis inicial [16].

Si bien los trabajos han sido desarrollados en hiperhidrosis axilar y palmo-plantar, TB-A también es eficaz en otras localizaciones, como frente, cuero cabelludo, región inguinal, abdomen, punta de la nariz, así como en hiperhidrosis localizada unilateral y síndrome de Frey [16,17] (muchos autores lo recomiendan como la primera opción de tratamiento).

Así pues, la infiltración con TB cumple con la necesidad de un tratamiento de larga duración, mínimamente invasivo, técnicamente sencillo y con pocos efectos secundarios. Debemos en todos los casos ofrecérselo al paciente en el que fracasan los productos tópicos y evaluar la respuesta clínica a la primera sesión con el objetivo de decidir el continuar con esta modalidad terapéutica o valorar una opción quirúrgica tras exponer al paciente el balance riesgo-beneficio que ello conlleva (fig. 2). En el caso de las axilas, contamos con una técnica quirúrgica local, como es el curetaje de glándulas sudoríparas o liposucción del tejido celular subcutáneo axilar [18], con morbilidad postoperatoria asumible (cicatrices y contracturas) y resultados similares a la infiltración con TB, pero permanentes. Para la hiperhidrosis palmar carecemos de técnica quirúrgica local y debemos recurrir a la simpatectomía transtorácica endoscópica de los ganglios torácicos, que consigue una disminución casi completa de la sudoración de axilas y palmas de una forma permanente, pero con una morbilidad inmediata no despreciable (posibilidad de neumotórax, infección, riesgos inherentes a la anestesia general, etc.) y de unos efectos adversos a largo plazo frecuentes e incómodos, como es la sudoración compensatoria en torso o extremidades inferiores en más de un 20% de los pacientes tratados en las series más optimistas [19]. Es, por tanto, un procedimiento de última elección al que tendremos que recurrir con frecuencia en hiperhidrosis palmares discapacitantes no respondedoras a TB y prácticamente nunca en hiperhidrosis axilares, ya que éstas responden muy bien de forma general a TB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. Invest Ophtalmol. 1973;12:924-7.
2. Mahant N, Clouster PD, Lorentz IT. The current use of botulinum toxin. J Clin Neurosci. 2000;7:389-94.
3. Stolman LP. Treatment of hyperhidrosis. Current Therapy 1998;16(4):863-7.
4. Naumann M, Hamm H. Treatment of axillary hyperhidrosis. Br J Surg. 2002;89(3):259-61.
5. Birklein F, Eisenbarth G, Erbguth F, Winterholler M. Botulinum toxin type B blocks sudomotor function effectively: a 6 month follow up. J Invest Dermatol. 2003;121:1312-6.
6. Simonetta M, Cauhepe C, Magues JP, Senard JM. A double-blind, randomized, comparative study of Dysport® vs Botox® in primary palmar hyperhidrosis. Br J Dermatol. 2003;149:1041-5.
7. Van den Berg S, Lison DF. Dose standardization of botulinum toxin. En: Fahn S, editor. Dystonia 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 231-5.
8. Schnider P, Moraru E, Kittler H, Binder M, Kranz G, Voller B, et al. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A: long-term follow-up in 61 patients. Br J Dermatol. 2001;145:289-93.

9. Zuber M, Sebald M, Bathien N, de Recondo J, Rondot P. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. Neurology. 1993;43:1715-8.
10. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H, Hyperhidrosis Clinical Investigators Group. Botulinum toxin type A is safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16-months: a prospective study. Arch Dermatol. 2003;139:731-6.
11. Naumann M, Hamm H, Lowe NJ, et al. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomised controlled trial. Br J Dermatol. 2002;147:1-9.
12. Solomon BA, Hayman R. Botulinum toxin type A therapy for palmar and digital hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol. 2000;42(6): 1026-9.
13. Schnider P, Binder M, Auff E, Kittler H, Berger T, Wolff K. Double-find trial of botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. Br J Dermatol. 1997;136:548-52.
14. Bodokh I, Branger E. Traitement de l'hyperhidrosis palmaire per toxine botulique: etudie comparative. Ann Dermatol Venereol. 2001;128:833-4.
15. Pollina U, Karamfilov T. Botulinum toxin A for palmar hyperhidrosis. Eur J Dermatol. 2001;15:555-60.
16. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, on behalf of the Multi-Speciality Working group on the recognition, diagnosis and treatment of primary Focal Hyperhidrosis. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. JAAD. 2004;51(2):274-87.
17. Naumann M, Zellner M, Toyka KV, Reiners K. Botulinum toxin in the treatment of gustatory sweating. Ann Neurol. 1997;42:973-5.
18. Romel R, Scholz S. Subcutaneous curettage vs injection of botulinum toxin for treatment of axillary hyperhidrosis. J Eur Acad Dermol Venereol. 2001;15(3):207-11.
19. Furlan AD, Mailis A, Papagapiou M. Are we paying a high price for surgical sympathectomy? A systematic literature review of late complications. J Pain. 2000;1:245-57.