

Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación

Álvaro Moyano V.⁽¹⁾, Fernando Cubillos O.⁽¹⁾, Paula Maldonado A.⁽¹⁾, Eduardo San Martín⁽²⁾

⁽¹⁾*Servicio Medicina Física y Rehabilitación, HCUCCh.*

⁽²⁾*Clínica Los Coihues.*

SUMMARY *Botulinum toxin, the most potent biological toxin, has become a powerful therapeutic tool for a growing number of clinical applications. It produces temporary denervation manifested by paralysis of muscles treated. Also inhibits the release of neurotransmitters involved in nociceptive stimuli. With the presence of Botulinum toxin inside the rehabilitation field has enabled major advances in the management of patients with neurological diseases and musculoskeletal pain.*

HISTORIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA

La idea de utilizar la toxina botulínica en forma terapéutica fue desarrollada por el médico y poeta alemán Justinus Kerner (1786-1862), quien describió en diferentes artículos las manifestaciones clínicas observadas en grupos de pacientes envenenados con la toxina, transmitida en algunos alimentos. Adjudica a esta sustancia tóxica que denominó “ácidos grasos” o “veneno de las salchichas”, la responsabilidad de la parálisis neuromuscular⁽¹⁾.

En el año 1895 en una villa llamada Hellezelles, Bélgica, un grupo de músicos, luego de tocar en un funeral, decidieron compartir en una cena. Algunos murieron, otros enfermaron gravemente. Fue así como el profesor microbiólogo Emile Pierre Marie Van Ermengem (1851-1932) fue llamado a investigar el caso y estudió en su laboratorio

tanto los jamones consumidos como algunos de los órganos de las víctimas. Finalmente pudo aislar el bacilo anaeróbico y lo denominó *Bacillus botulinus*, del latín *botulus* que significa salchicha, pues los síntomas eran similares a los descritos con anterioridad en Alemania luego de consumir este tipo de alimentos⁽²⁾.

En la década de los 70, en Europa y Norteamérica, nació la idea de tratar a pacientes con estrabismo, usando la toxina. El primero en realizar estos tratamientos fue Alan B. Scott en 1981, sugiriendo además la posibilidad de tratar de la misma manera otras enfermedades, como el blefaroespasma y otras formas de distonía^(2,3). En el año 1983 en Canadá, la toxina comienza a ser utilizada en pacientes con distonía cervical, lo que dio lugar a la primera publicación sobre esta indicación en el año 1985⁽⁴⁾. A partir del año 1987 se describen los primeros casos de toxina botulínica aplicada con

fines cosméticos⁽⁴⁾. Fue aprobada por la American Food and Drug Administration en 1989 para su empleo en el tratamiento del estrabismo, del blefaroespasma y del espasmo hemifacial^(3,14). En 1990 se crearon guías de indicación y aplicación de la toxina botulínica en el National Health Institutes (Bethesda)⁽²⁾.

MECANISMO DE ACCIÓN

La toxina botulínica produce denervación transitoria que se manifiesta por parálisis de la musculatura inervada por el sistema nervioso somático (músculo estriado) o autonómico (glándulas exocrinas y músculo liso). Específicamente, la neurotoxina inhibe la transmisión de potenciales de acción a nivel de la unión neuromuscular de la unidad motora y a nivel preganglionar, donde es clivada por proteasas específicas en dos fragmentos, los cuales se reúnen de manera diferente a través de puentes bisulfitos, adquiriendo actividad enzimática y con capacidad para clivar proteínas endosomales presinápticas (ej: SNAP-25) y evitando así la unión de la membrana presináptica con la membrana de la vesícula presináptica. En consecuencia, se evita la liberación de la acetilcolina, al espacio sináptico, produciendo la parálisis flácida del músculo o impidiendo la función de la glándula exocrina correspondiente⁽⁵⁾. Además de inhibir la liberación de acetilcolina, la neurotoxina botulínica inhibe también la secreción de neurotransmisores como la sustancia P, el glutamato y la noradrenalina⁽⁵⁾.

Tipos de toxinas botulínicas

En el año 1919, Georgina Burke basada en sus estudios en la Universidad de Stanford, diferenció dos tipos de *Bacillus botulinus*, designándolos como tipo A y tipo B^(6,7). En la actualidad se conoce la existencia de siete serotipos de *Clostridium botulinum* (A,B,C,D,E, F y G). Las neurotoxinas A,B,E,F y G son dañinas para el ser humano y por otro lado, la administración de toxina botulínica

A de 0,1 µg vía endovenosa o intramuscular o 1 µg vía inhalatoria o 70 µg vía oral, pueden ser fatales⁽⁵⁾.

La toxina botulínica A está ampliamente comercializada y disponible como Botox® (Allergan, Inc) en América, Xeomin® (Merz company) en Alemania y como Dysport® (Speywood) en otros países europeos^(7,8). En China también se produce toxina botulínica tipo A para uso clínico (Lanzhou®)⁽⁷⁾. La toxina botulínica tipo B, aunque en menor medida, también está en el mercado, disponible como Myobloc® (Elan Pharmaceuticals) en Estados Unidos y Neurobloc® (Elan Pharmaceuticals) en Europa⁽⁸⁾.

USOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN REHABILITACIÓN

Dado sus propiedades terapéuticas, la toxina botulínica ha sido utilizada en diversas entidades nosológicas:

Espasticidad

Con la toxina se busca debilitar y relajar el músculo que está hiperactivo como consecuencia del síndrome de motoneurona superior, lo que produce cambios biomecánicos en el músculo, haciéndolo más susceptible de ser elongado y permitir restaurar, en parte, el balance muscular entre músculos agonistas y antagonistas. Posee claras ventajas como: tener efecto en espasticidad independiente de la causa de ésta, tener efectividad en tratamiento focal, ser un fármaco seguro (efecto reversible) y fácil de usar, permite reducir el requerimiento de antiespásticos orales, tiene poca interacción con otros medicamentos y tiene un rol preventivo⁽⁹⁾. La efectividad real de la toxina botulínica en espasticidad fue demostrada por primera vez en el año 1990, a través de un trabajo con diseño tipo *cross over* aleatorizado, controlado y doble ciego en pacientes con esclerosis múltiple⁽¹⁰⁾. Se han reportado

efectos beneficiosos en pacientes con espasticidad secundaria a accidente cerebro vascular desde el año 1989⁽¹¹⁾. En el año 2004 se publicó el primer trabajo a largo plazo (54 semanas de seguimiento) que evaluó la respuesta de toxina botulínica en extremidades superiores de pacientes secueles de accidente cerebro vascular, obteniéndose mejoría significativa tanto en el grado de espasticidad, como en la funcionalidad de extremidad superior, manteniéndose el perfil de seguridad durante todo el período de observación⁽¹²⁾.

Con respecto al uso de la toxina en pacientes espásticos secueles de traumatismo encéfalo craneano, se han publicado ganancias significativas en ROM (*range of motion*: rango de movimiento) y severidad de la espasticidad, al ser utilizada en extremidades superiores a nivel de musculatura flexora de muñeca y dedos⁽¹³⁾. También se han publicado experiencias en el uso de la toxina como parte del manejo del pie equino espástico en pacientes post TEC, evidenciando mejorías significativas en relación a la espasticidad, capacidad de marcha y el grado de independencia, luego de infiltración en gastrocnemios, sóleo y tibial posterior^(14,15).

Se ha demostrado la efectividad en el uso de toxina botulínica en espasticidad infantil, desde las primeras experiencias en 1992 para el manejo del pie equino en niños con parálisis cerebral (PC)⁽¹⁶⁾. Los objetivos usualmente planteados para el uso de la toxina en niños espásticos con PC son: evitar o retrasar la cirugía, mejorar la función motora, aumentar rangos articulares, prevenir o corregir contracturas o deformidades, prevenir subluxación de caderas y escoliosis, facilitar terapia física, conseguir que el paciente camine libremente o con ayuda, conseguir una bipedestación o ferulización más correcta, mejorar la adaptación a sus actividades diarias en silla, mejorar la higiene, aliviar el dolor, mejorar la apariencia estética y mejorar la calidad de vida de pacientes y familiares⁽¹⁷⁾. La

evidencia disponible sugiere que la toxina posee un buen perfil de seguridad al corto plazo, como tratamiento de espasticidad en niños con parálisis cerebral⁽¹⁸⁾.

Distonías focales

La toxina botulínica se aceptó como herramienta terapéutica a partir de sus marcados beneficios observados en el manejo de pacientes con distonía, trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas que causan movimientos de torsión repetidos y posturas anómalas⁽¹⁹⁾.

Actualmente la inyección de toxina botulínica se considera el tratamiento de elección en la distonía focal y segmentaria. Desde el primer estudio doble ciego, randomizado, en pacientes con distonía cráneo-cervical, incluido el blefarospasmo, reportado en 1983⁽²⁰⁾, varios estudios de calidad han confirmado la eficacia y la seguridad de este tratamiento^(21,22).

Blefarospasmo

El blefarospasmo es una distonía craneal focal bilateral, que se caracteriza por contracciones espasmódicas, fuertes e involuntarias de los músculos orbitales del ojo, que causan frecuentemente el cierre prolongado de los párpados lo que genera alteraciones visuales, incomodidad y puede llevar incluso al aislamiento social.

Ya en 1988 existían 12 estudios no randomizados y 2 doble ciegos que demostraron la eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento del blefarospasmo, inyectado en el músculo orbicular del párpado superior e inferior⁽²⁰⁾.

Actualmente, es el tratamiento de primera línea en el blefarospasmo, con una eficacia mayor al 90% y con escasos efectos secundarios locales que revierten espontáneamente⁽²³⁾.

Espasmo hemifacial

El espasmo hemifacial es un trastorno crónico del movimiento que se caracteriza por contracciones involuntarias, irregulares, tónicas o clónicas de los músculos inervados por el nervio facial homolateral. Es una enfermedad benigna, generalmente crónica, pero que causa una gran discapacidad social. Las opciones de tratamiento abarcan desde el manejo farmacológico, hasta el quirúrgico (descompresión del nervio facial), este último eficaz, pero con efectos secundarios potenciales graves como sordera y paresia facial⁽²⁴⁾.

En este contexto, la toxina botulínica se ha convertido en el tratamiento de elección en los casos de ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico habitual. Presenta una respuesta eficaz y segura, además de efectos secundarios mínimos y benignos, incluso en aquellos pacientes con más de 10 años de tratamiento⁽²⁵⁾.

Vejiga neurogénica

En pacientes con vejiga neurogénica, asociada a hiperactividad o disinergia del músculo detrusor, en que no existe una respuesta favorable al manejo inicial o éste genera efectos adversos no tolerados, es fundamental lograr un adecuado vaciamiento vesical, con el fin de prevenir complicaciones, principalmente, un daño renal secundario y un deterioro significativo en la calidad de vida⁽²⁶⁾.

Distintos estudios han demostrado que el uso de toxina botulínica a nivel del músculo detrusor es una alternativa terapéutica efectiva. Éste es un procedimiento ambulatorio y en general bien tolerado, que ha demostrado excelentes resultados tanto desde el punto de vista clínico, como de urodinamia, logrando continencia en aproximadamente un 40-80% de los pacientes tratados, con una duración del efecto de alrededor de 8-9 meses y con escasos efectos adversos, principalmente locales^(27,28).

Sialorrea

La toxina botulínica también bloquea la liberación de acetilcolina en las neuronas eferentes del sistema nervioso autónomo que inervan a las glándulas exocrinas, como, por ejemplo, las glándulas salivales. En el año 1997 se propuso por primera vez el uso de toxina botulínica como tratamiento alternativo de la sialorrea. Desde entonces se han publicado numerosos estudios, con variado nivel de evidencia, que evalúan la toxina y su efecto en disminuir la secreción de las glándulas salivales, principalmente en enfermedades neurológicas, en donde se han evaluado tanto parámetros cuantitativos de sialorrea, como de interferencia en actividades de la vida diaria y calidad de vida⁽²⁹⁾. La disminución de la sialorrea tendría un mayor efecto si se realiza la infiltración intraparenquimatosa de la toxina con guía ultrasonográfica⁽³⁰⁾.

Dolor

El conjunto de investigaciones del efecto de la toxina sobre el dolor, se basa en los cambios que produce en la función de las fibras nociceptivas, ya sea al modificar la actividad muscular excesiva o disfuncional (incluyendo la transmisión colinérgica de motoneuronas α y γ , la bioquímica mediada por la bradicinina), o al modificar las fibras nociceptivas (alteración de liberación de glutamato y sustancia P)⁽³¹⁾.

Dentro de las distintas aplicaciones de la toxina botulínica en dolor destacan:

Síndrome miofascial

Se define como un trastorno osteomuscular doloroso caracterizado por la presencia de síntomas sensoriales, motores y autonómicos, que son ocasionados principalmente por la compresión de un punto gatillo (*trigger point*). El punto gatillo se define como un punto hiperirritable, en una banda tensa muscular⁽³²⁾.

Aunque la toxina botulínica no se considera como un tratamiento de primera elección para el manejo de dolor miofascial crónico, puede ser una opción terapéutica en los casos en que éste es refractario al manejo inicial caracterizado por: analgésicos orales, infiltración con anestésicos locales y elongación de los músculos afectados^(33,34). Además es importante recalcar que siempre es necesaria la realización de sesiones de fisioterapia precozmente, luego de la infiltración.

Dolor neuropático

Corresponde a un dolor generado como consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta el sistema nervioso central o periférico. Este dolor es mantenido en el tiempo por un procesamiento aberrante de la información sensorial, usualmente severo, con escasa respuesta al tratamiento convencional⁽³⁵⁾.

El mecanismo mediante el cual la toxina actuaría sobre el dolor neuropático, no está absolutamente claro. Además de los mecanismos ya descritos de acción de ésta, se cree que tendría un efecto analgésico independiente, pero esto aún está en estudio⁽³⁶⁾.

Diversos estudios han mostrado que la infiltración local (en el área de mayor dolor) de toxina botulínica disminuiría la intensidad del dolor, modificando principalmente la alodinia (tanto en área como en intensidad). Esto a la vez se ha asociado a mejoría en la percepción de salud y calidad de vida⁽³⁶⁾.

CONCLUSIONES

La toxina botulínica, en sus formas terapéuticas A y B, ha demostrado ser útil en el manejo de variados cuadros de relevancia en el campo de la rehabilitación, siempre en el marco de un plan de intervención multidisciplinaria.

Sus efectos se enmarcan en un perfil clínico seguro, con mínimos efectos colaterales potencialmente reversibles.

Los beneficios reportados con este recurso terapéutico son ampliamente reconocidos tanto en la esfera física (sintomatológica y funcional) como repercusiones positivas en ámbitos psicológico y social.

REFERENCIAS

1. Erbguth F. Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:51.
2. Devriese P. On the Discovery of Clostridium botulinum. *J Hist Neurosci* 1999;8:43-50.
3. Erbguth F, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* 1999;53:1850-3.
4. Carruthers A. History of the clinical use of botulinum toxin A and B. *Clin Dermatol* 2003;21:469-72.
5. Koussoulakos S. Botulinum neurotoxin: the ugly duckling. *Eur Neurol* 2009;61:331-42.
6. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord* 2004;19 Suppl 8:S2-6.
7. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm* 2008;115:559-65.
8. Ting PT, Freiman A. The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox. *Clin Med* 2004;4:258-61.

9. Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm* 2008;115:607-16.
10. M. Habek Karni A, Balash Y, Gurevich T. The place of the botulinum toxin in the management of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:592-6.
11. Das T, Park D. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J* 1989;65:208-10.
12. Gordon MF, Brashear A, Elovic E, Kassicheh D, Marciniak C, Liu J *et al.* Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology* 2004;63:1971-3.
13. Yablon S. Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury. An open-labeled trial. *Neurology* 1996;47:939-44.
14. Fock J, Galea MP, Stillman BC, Rawicki B, Clark M. Functional outcome following Botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. *Brain Inj* 2004;18:57-63.
15. Verplancke D, Snape S, Salisbury CF, Jones PW, Ward AB. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin Rehabil* 2005;19:117-25.
16. Koman LA, Mooney JF, Smith BP. Management of cerebral palsy with botulinum toxin: a randomized doubleblind study. *Dev Med Child Neurol* 1992;34 (Suppl 66):23.
17. Póo P, Galván-Manso M, Casartelli MJ, López-Casas J, Gassió-Subirats RM, Blanco C *et al.* Toxina botulínica en la parálisis cerebral infantil. *Rev Neurol* 2008;47(Supl 1):S21-4.
18. Albavera-Hernández C, Rodríguez JM, Idrovo AJ. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials. *Clin Rehabil* 2009;23:394-407.
19. Jankovic J. Dystonia: medical therapy and botulinum toxin. *Adv Neurol* 2004;94:275-86.
20. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: Clinical and pharmacology findings in 100 patients. *Annals of Neurology* 1983;13:402-11.
21. Hallett M, Benecke R, Blitzer A, Comella CL. Treatment of focal dystonias with botulinum neurotoxin. *Toxicon* 2009;54:628-33.
22. Molho E, Jankovic J, Lew M. Role of botulinum toxin in the treatment of cervical dystonia. *Neurol Clin* 2008;26 Suppl 1:43-53.
23. Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm* 2008;115:585-91.
24. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P *et al.* Tratamiento con toxina botulínica tipo A para el espasmo hemifacial. *Biblioteca Cochrane Plus*; 2007, N° 2. Oxford: Update Software.
25. Pérez -Saldaña MT, Parkhutik V, Boscá-Blasco ME, Claramonte B, Burguera-Hernández JA. Espasmo hemifacial: más de 10 años de tratamiento con toxina botulínica. *Rev Neurol* 2007;45:582-6.
26. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Gamé X, Haab F *et al.* Botulinum Toxin A (Botox®) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: A systematic literature review. *European Urology* 2008;53:275-87.
27. Safari S, Jamali S, Habibollahi P. Intravesical injections of Botulinum Toxin type A for management of neuropathic bladder: a comparison of two methods. *Urology* 2010;76:225-32.
28. Duthie J, Wilson DI, Herbison GP, Wilson D. Botulinum toxin injections for

- adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD005493. DOI: 10.1002/14651858.CD005493.pub2
29. Truong D, Bhidayasiri R. Evidence for the effectiveness of botulinum toxin for sialorrhoea. *J Neural Transm* 2008;115:631-5.
30. Capaccio P, Torretta S, Osio M, Minorati D, Ottaviani F, Sambataro G *et al.* Botulinum toxin therapy: a tempting tool in the management of salivary secretory disorders. *Am J Otolaryngol* 2008;29:333-8.
31. Jeynes LC, Gauci CA. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting--a review of the literature. *Pain Pract* 2008;8:269-76.
32. Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial trigger points. *Anesthesiol Clin N Am* 2007;25:841-51.
33. Ho KY, Tan KH. Botulinum toxin A for myofascial triggers point injection: a qualitative systematic review. *Eur J Pain* 2007;11:519-27.
34. Torres J, Hernández J, Ortiz E, Tenopala S. Toxina botulínica tipo A para el manejo del dolor en pacientes con síndrome de dolor miofascial crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2010;17:22-7.
35. Charles E. Argoff. A Focused Review on the Botulinum Toxins for Neuropathic Pain. *Clin J Pain* 2002;18:177-81.
36. Ranoux D, Attal N, Morain F, Buhassira. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2008;64:274-83.

CORRESPONDENCIA

Dr. Álvaro Moyano Vera
Servicio Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Clínico Universidad de Chile.
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8040
E-mail: amv@vtr.net

