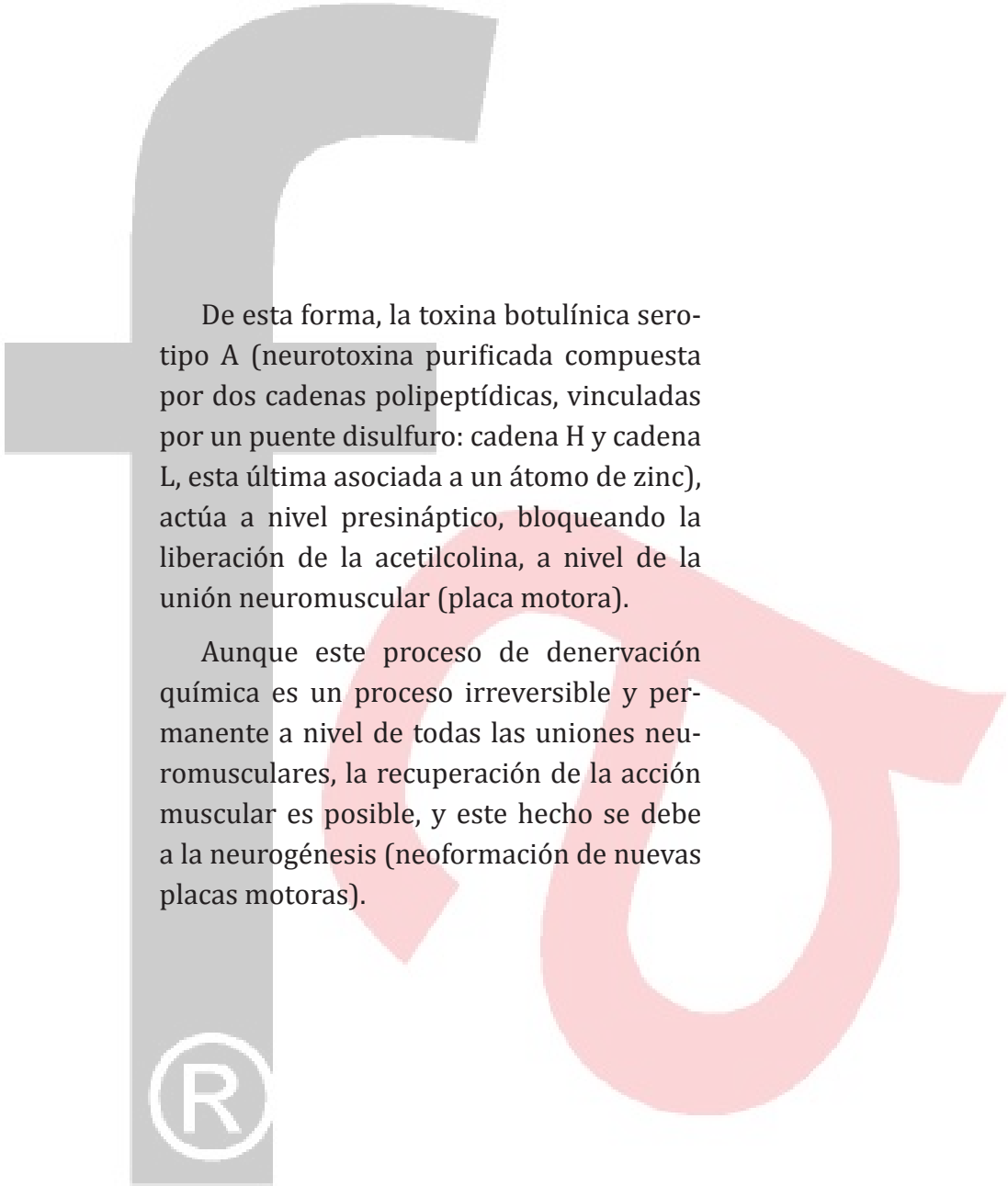




1. OBJETO

El objetivo del presente protocolo es establecer las pautas de actuación médica en lo relativo a la aplicación del tratamiento descrito y determinar el diagnóstico, tratamiento, indicaciones y contraindicaciones del mismo, material a utilizar, cuidados posteriores y complicaciones que se puedan presentar.

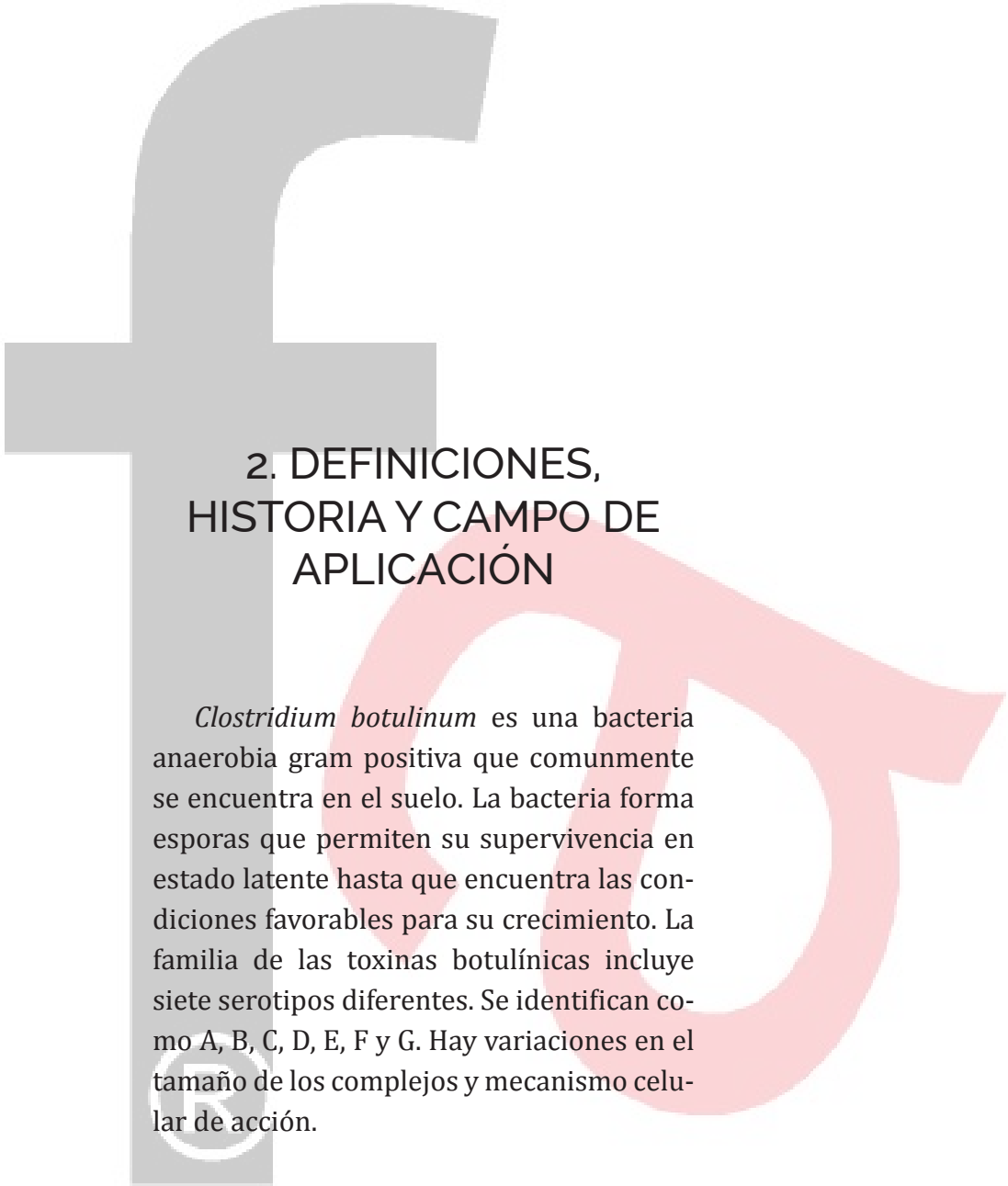
El objetivo del tratamiento es conseguir una remodelación de la estética facial, a través de una quimiodenervación facial selectiva, consiguiendo una relajación localizada del músculo tratado, que dura aproximadamente de 4-6 meses.



De esta forma, la toxina botulínica serotipo A (neurotoxina purificada compuesta por dos cadenas polipeptídicas, vinculadas por un puente disulfuro: cadena H y cadena L, esta última asociada a un átomo de zinc), actúa a nivel presináptico, bloqueando la liberación de la acetilcolina, a nivel de la unión neuromuscular (placa motora).

Aunque este proceso de denervación química es un proceso irreversible y permanente a nivel de todas las uniones neuromusculares, la recuperación de la acción muscular es posible, y este hecho se debe a la neurogénesis (neoformación de nuevas placas motoras).





2. DEFINICIONES, HISTORIA Y CAMPO DE APLICACIÓN

Clostridium botulinum es una bacteria anaerobia gram positiva que comunmente se encuentra en el suelo. La bacteria forma esporas que permiten su supervivencia en estado latente hasta que encuentra las condiciones favorables para su crecimiento. La familia de las toxinas botulínicas incluye siete serotipos diferentes. Se identifican como A, B, C, D, E, F y G. Hay variaciones en el tamaño de los complejos y mecanismo celular de acción.

Manuel Antonio Rubio Sánchez

Se descubrió que los tipos A, B y F tienen efectos beneficiosos en humanos, siendo la variante tipo A la de mayor duración de efecto.

Las toxinas A y B están compuestas de diferentes proteínas producidas por la bacteria *Clostridium botulinum*, y ambos serotipos tienen propiedades tanto distintas como similares. Son polipéptidos de 150 kD de doble cadena; una cadena ligera y la otra pesada, unidas por un puente disulfuro que se asocian de manera no covalente a otras proteínas no tóxicas y en diferentes proporciones. De esta manera, la bacteria es capaz de producir una mezcla de complejos de diferentes tamaños moleculares que van desde los 250 kD a los 900 kD. Sólo las cepas de *Clostridium botulinum* que sintetizan toxina botulínica del serotipo A son capaces de producir los complejos más grandes de 900 kD, que son los que se purifican para su comercialización.

La *toxina botulínica* produce la inhibición de la liberación de acetilcolina de las neuronas presinápticas en la unión neuromuscular, después de un impulso nervioso.

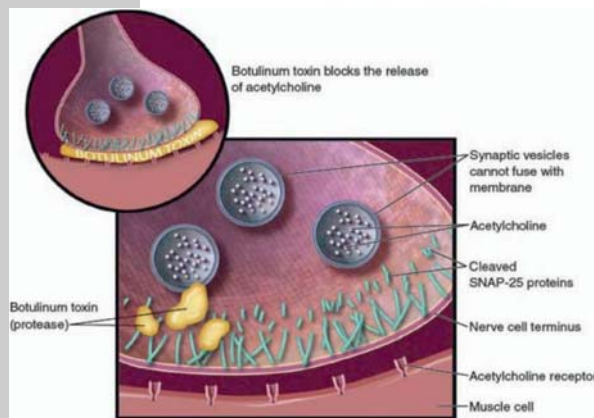


Figura 1. Denervación selectiva y temporal

Este proceso requiere de tres *fases*:

- En la primera fase, hay una unión selectiva de la toxina a los receptores presinápticos de las terminaciones colinérgicas, que se lleva a cabo mediante la cadena pesada de la toxina botulínica.

Manuel Antonio Rubio Sánchez

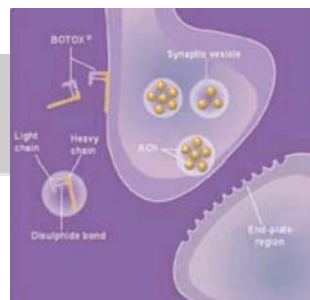


Figura 2. Primera fase del mecanismo de acción de la toxina botulínica

- En la segunda fase, hay una internalización de la toxina (cadena pesada junto con cadena ligera) en el citosol de la célula nerviosa mediante endocitosis.

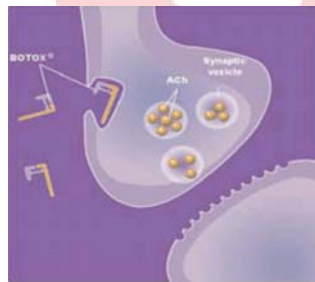


Figura 3. Segunda fase del mecanismo de acción de la toxina botulínica

- En la tercera fase, la cadena ligera actúa dentro de la célula rompiendo algún componente del complejo SNARE (maquinaria que permite la exocitosis de las vesículas de acetilcolina).

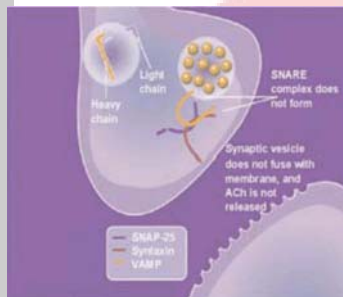


Figura 4. Tercera fase del mecanismo de acción de la toxina botulínica

En el caso de la toxina botulínica del tipo A, la cadena ligera proteoliza la SNAP 25 (proteína asociada al sinaptosoma de 25 kD), mientras que en la tipo B la cadena ligera rompe la vAMP (proteína asociada a la membrana de las vesículas), también llamada sinaptobrevina. De esta mane-

Manuel Antonio Rubio Sánchez

ra, cuando un impulso nervioso alcanza la unión neuromuscular, no se produce la liberación de acetilcolina, y se induce una parálisis muscular temporal y reversible.

El *efecto clínico* de la toxina botulínica es dosis dependiente, progresivo, se inicia normalmente en dos o tres días, alcanzando el máximo aproximadamente a las cuatro semanas y disminuyendo gradualmente hasta las doce semanas, debido a la aparición de ramificaciones nerviosas que vuelven a inervar las células musculares. Estas prolongaciones nerviosas accesorias desaparecerán cuando la terminación original recupere su capacidad para liberar acetilcolina, es decir, cuando las proteínas del complejo SNARE hayan sido reemplazadas y la cadena ligera haya sido degradada.



Historia

La primera descripción completa que se realiza del botulismo lo realiza el poeta alemán Justino Kerner (1822). Observó y describió las intoxicaciones alimentarias en Stuttgart entre 1795 y 1813 tras las guerras napoleónicas, debidas a las dificultades económicas de la población y a la mala manipulación de los alimentos. Se le conoció como la enfermedad de “*envenenamiento por salchichas*”.



Justinus Kerner

Manuel Antonio Rubio Sánchez

La palabra *botulismo* viene del latín *botulus* que significa salchicha.

En 1946, la toxina botulínica de tipo A es aislada en forma cristalina, por el Dr. Edward J. Schantz en la Universidad de Wisconsin - Madison.



Dr. Edward J. Schantz

En 1973, se comienzan a aparecer las primeras referencias del uso de la toxina botulínica (TB), utilizada para conseguir inmo-

vilización en los músculos extraoculares de monos.

En 1980, el Dr. Scott utiliza la Toxina Botulínica en los seres humanos para paralizar grupos musculares en diversas afecciones de origen oftalmológico o neurológico. En el estrabismo lo utilizo, con excelentes resultados.

En 1987, la Dra. Jean Carruthers, observó una notable disminución de arrugas en los pacientes que fueron tratados de blefarospasmo esencial benigno.

En 1991, los Drs. Jean Carruthers y Alastair Carruthers presentan primeros artículos de Toxina Botulínica en tratamientos cosméticos.

En 1992-1994, los Drs. Carruthers publicaron resultados de Toxina Botulínica en arrugas localizadas (glabela).

Manuel Antonio Rubio Sánchez



Dra. Jean Carruthers y Dr. Alastair Carruthers

En 2002, la FDA (*Food and Drug Administration: Agencia de Alimentos y Medicamentos o Agencia de Drogas y Alimentos*) es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos (tanto para personas como para animales), medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y derivados sanguíneos. Aprueba en este año el uso de la toxina botulínica para distonía cervical, estrabismo, blefarospasmo, espasmo hemifacial y arrugas de la glabella.

Protocolo tratamiento toxina botulínica

En 2004, fue aprobada en Europa con la indicación para dermocosmética.

Recuerdo anatómico



Figura 5. Arrugas de expresión. Imagen extraída de Rebecca Small. Dalano Hoang. A Practical Guide to Botulinum Toxin Procedures. Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins. 2012.

Manuel Antonio Rubio Sánchez

1. Líneas horizontales de la frente ⇨ Músculo Frontal
2. Líneas del ceño ⇨ Músculo glabellar
3. Patas de gallo ⇨ Músculo orbicular de los ojos
4. Líneas de conejo ⇨ Músculo nasal
5. Pliegues nasolabiales ⇨ Músculo elevador del labio superior y del ala nasal
6. Líneas del labio “código de barras” ⇨ Músculo orbicular de la boca
7. Líneas de marioneta ⇨ Músculo Depresor del ángulo de la boca
8. Líneas de la barbilla ⇨ Músculo Mentoniano

Las líneas de expresión y las arrugas no son sólo debidas a factores intrínsecos y al fotoenvejecimiento, sino que también son causadas por la expresión facial debida a la acción muscular. Los surcos horizontales de la frente, las arrugas glabellares del

entrecejo y las arrugas del canto externo del ojo (patas de gallo), se ocasionan, principalmente, por los efectos de la actividad muscular focal, al actuar sobre la piel situada por encima de los mismos. Por este motivo, las arrugas de expresión se producen perpendicularmente a la disposición de las fibras musculares que las producen. Estas arrugas dinámicas son las que serán susceptibles de mejorar con toxina botulínica.

Las arrugas situadas a nivel del canto externo del ojo y del párpado inferior son consecuencia de la acción producida por el músculo orbicular de los ojos sobre los tejidos blandos de la zona.

Los grupos musculares que más afectan la posición dinámica de la porción interna de las cejas son los músculos corrugadores y el procerus: estos músculos descienden la porción interna de la ceja y, a la vez, la desplazan hacia el centro, dando lugar a surcos

Manuel Antonio Rubio Sánchez

verticales en la zona glabellar a nivel del entrecejo.



Figura 6. Musculatura de la cara. Imagen extraída de Rebecca Small. Dalano Hoang. A Practical Guide to Botulinum Toxin Procedures. Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins. 2012.

1. Músculo Frontal
2. Musculo Temporal
3. Músculo Corrugador Superciliar
4. Músculo Procerus
5. Músculo Depresor Superciliar
6. Músculo Orbicular del ojo
7. Musculo Nasal
8. Músculo Elevador del labio superior y del ala nasal
9. Músculo Elevador del labio superior
10. Músculo Cigomático menor
11. Músculo Cigomático mayor
12. Músculo Orbicular de la boca
13. Músculo Modiolo del ángulo de la boca
14. Músculo Risorio
15. Músculo Platisma
16. Músculo Depresor del ángulo de la boca
17. Músculo Depresor del labio inferior
18. Músculo Mentoniano

Manuel Antonio Rubio Sánchez



Figura 7. Musculatura de la cara. Superficial y Profunda. Imagen extraída de Rebecca Small. Dalano Hoang. A Practical Guide to Botulinum Toxin Procedures. Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins. 2012.

1. Músculo Frontal
2. Musculo Temporal
3. Músculo Corrugador Superciliar
4. Músculo Procerus
5. Músculo Depresor Superciliar
6. Músculo orbicular
7. Musculo Nasal
8. Músculo elevador del labio superior y del ala nasal
9. Músculo cigomático menor
10. Músculo cigomático mayor
11. Músculo orbicular de la boca
12. Músculo modiolo del ángulo de la boca
13. Músculo Risorio
14. Músculo Platisma
15. Músculo Depresor del ángulo de la boca
16. Músculo Mentoniano
17. Músculo Depresor del labio inferior
18. Músculo Masetero
19. Músculo Buccinador
20. Músculo elevador del ángulo de la boca
21. Músculo elevador del labio superior

Manuel Antonio Rubio Sánchez

La contracción del procerus ocasiona unos surcos horizontales a nivel del puente de la nariz.

El músculo frontal tiene como principal función elevar las cejas y la frente. La mayor actividad con respecto a la elevación de las cejas se encuentra situada unos dos centímetros por encima de éstas.

Así pues, en el tercio superior de la cara nos encontramos con tres músculos depresores de las cejas, el orbicular de los ojos, el corrugador y el procerus, y un solo músculo capaz de elevarlas, el frontal.

Tercio medio de la cara

El tratamiento de esta área resulta complejo debido a que es difícil la localización precisa de los músculos a tratar (músculo elevador del ala nasal, músculo elevador del labio superior...) y se podría debilitar su acción sobre el labio superior, lo que produ-

ciría dificultad al beber y asimetrías en la sonrisa.

**Tercio inferior de la cara:
área perioral y cuello**

Las arrugas de los labios pueden ser ocasionadas por hábitos de la mímica (fumadores...) combinándose con una pérdida de volumen de los mismos.

La caída del ángulo de la boca, por acción continuada del músculo depresor de la comisura bucal, puede tratarse con facilidad en determinados pacientes, consiguiendo cierta elevación del mismo.

