

Usos *off-label* de la neurotoxina botulínica en dermatología. Una revisión narrativa

Off-label uses of botulinum neurotoxin in dermatology. Narrative review

Ángel Enrique Ortega Blanco¹ y Lucía Achell Nava²

¹ Residente de primer año de Dermatología

² Médico adscrito al Servicio de Dermatología

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

RESUMEN

La neurotoxina botulínica (NTB) es un agente terapéutico que, en principio, se desarrolló y empleó para corregir afecciones neurológicas, años después se descubrió y autorizó su uso con fines estéticos, ahora es el mayor uso que se le da a lo largo del mundo. Debido al bloqueo neuromuscular temporal altamente selectivo en la zona de aplicación, algunos médicos han descrito su posible utilidad terapéutica para el manejo de patologías dermatológicas de difícil control como prurito, piel grasa, acné, genodermatosis, alopecia, rosácea y eccema dishidrótrico, por mencionar sólo algunos. Como la evidencia de estos usos se limita a reportes de casos o pequeños ensayos clínicos no aleatorizados, no se han podido incluir en las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras de fármacos en el mundo, por lo que permanece con la denominación *off-label*. El objetivo de este trabajo es presentar una revisión narrativa de los principales usos *off-label* de la NTB para entidades dermatológicas no cosméticas.

PALABRAS CLAVE: toxinas botulínicas, dermatología, usos terapéuticos.

Introducción

La neurotoxina botulínica (NTB) la produce la bacteria *Clostridium botulinum* y especies relacionadas (*Clostridium baratii* y *Clostridium butyricum*), es un bacilo gram positivo anaerobio formador de esporas, ubicuo en el medio ambiente y presente en muchas plantas y vegetales.¹

A pesar de la capacidad letal de la NTB, a lo largo de la segunda mitad del siglo xx médicos, investigadores y cirujanos descubrieron su potencial como agente terapéutico para corregir afecciones neurológicas, así como

ABSTRACT

Botulinum neurotoxin (BNT) is a therapeutic agent originally developed and primarily utilized to treat neurological disorders. Subsequently, its aesthetic applications were discovered and approved, becoming its most common use worldwide. Due to its highly selective and temporary neuromuscular blockade at the application site, some physicians have noted its potential therapeutic benefits for managing challenging dermatological conditions such as pruritus, oily skin, acne, genodermatoses, alopecia, rosacea, and dysidrotic eczema, among others. However, because the evidence supporting these applications is limited to case reports and small non-randomized clinical trials, these procedures have not gained approval from drug regulatory agencies globally and remain classified as "off-label". This paper aims to provide a narrative review of the primary "off-label" uses of BNT for non-cosmetic dermatological conditions.

KEYWORDS: botulinum toxin, dermatology, therapeutic uses.

su utilidad cosmética, que actualmente es como más se emplea en todo el mundo.² En 2020, la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos informó que la aplicación de NTB era el procedimiento cosmético más llevado a cabo en Estados Unidos con 4.4 millones de sesiones, lo que representa un incremento del 459% en la cantidad de sesiones de aplicación de NTB efectuadas en 2000.³

Las aplicaciones clínicas de NTB siguen creciendo en el campo de la dermatología, tanto con fines cosméticos como de manejo médico, lamentablemente muchos de estos usos continúan como indicaciones *off-label* debido

CORRESPONDENCIA

Dra. Lucía Achell Nava ■ luciachell50@hotmail.com ■ Teléfono: 98 7141 1593
Avenida Coyoacán 1344, Colonia del Valle, C.P. 03104, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México

al hecho de que existen muy pocos ensayos clínicos que permitan respaldar tales usos, los reportes de caso o las series retrospectivas son la única evidencia disponible para algunos casos.^{4,5} En este contexto, el objetivo de esta revisión narrativa es presentar el estado del arte respecto de usos *off-label* de la NTB en dermatología.

Toxina botulínica

Estructuralmente la NTB es una proteína con un peso molecular de 150 kDa, compuesta por una cadena pesada (100 kDa) y una cadena ligera (50 kDa) unidas por un puente disulfuro. La cadena pesada tiene dos dominios funcionales, el dominio C-terminal involucrado en la unión de la neurotoxina a receptores específicos en las terminaciones nerviosas periféricas, y el dominio N-terminal implicado en la translocación de la cadena ligera hacia el citoplasma de las células;⁶ mientras que la cadena ligera es una metaloproteasa de zinc que bloquea la liberación de la acetilcolina (ACh) mediante la escisión específica de las proteínas del receptor de unión del factor sensible a la N-etilmaleimida soluble (NSF).⁷ La región conectora corta (enlace disulfuro) entre la cadena pesada y la ligera necesita ser escindida por proteasas bacterianas o del huésped para convertir la protoxina en su forma activa.⁸

Existen cuatro grupos fenotípicos y linajes genéticos (I al IV) de *C. botulinum*, que a su vez producen siete serotipos de toxina botulínica (A, B, C1, D, E, F y G), el grupo I produce los serotipos A, B y F; el grupo II los serotipos B, E y F; el grupo III produce C y D; y el grupo IV sólo serotipo G.⁹ A su vez, los serotipos se subdividen en subtipos por la variación intratípica basada en la secuencia de aminoácidos de la neurotoxina, denotando los subtipos como números colocados posterior a la letra de la NTB, por ejemplo: A1, A2, A3, etc.,¹⁰ dando lugar a ciertas diferencias en cuanto a potencia en algunos casos.¹¹ Los serotipos A y B son los causantes más comunes de botulismo en humanos, y también son los únicos comercializados con fines médicos hasta ahora, el uso del serotipo A es el más ampliamente difundido porque requiere menores dosis para obtener la misma eficacia.¹²

La NTB posee características farmacológicas ideales: se necesitan dosis bajas para lograr el efecto deseado, el cual es altamente selectivo, ya que se focaliza sólo en el tejido nervioso donde se aplica la toxina. El bloqueo nervioso puede durar entre tres a seis meses, por lo que la dosificación es espaciada sin ocasionar efectos permanentes¹³ ni desencadenar una respuesta inmune importante, ya que la gran mayoría de pacientes no generan anticuerpos contra la NTB, incluso después de inyecciones repetidas por varios años,¹⁴ aunque sí se describe que la efectividad

puede verse comprometida a largo plazo, lo que amerita reducir los periodos entre aplicaciones de NTB, esto motivado por la acción biológica degradante del complejo de histocompatibilidad tipo II, antígeno CD19 y la interleucina-6.¹⁵

Las únicas contraindicaciones absolutas para su aplicación son: la hipersensibilidad conocida al agente (permanente) y la presencia de infección activa en la zona de aplicación (transitoria).

Indicaciones aprobadas de la NTB

La primera indicación aprobada en 1989 para el uso de la NTB fue como tratamiento del estrabismo, el blefarospasmo y los espasmos hemifaciales,² mismo año en que Richard Clark y Craig Berris, en la Universidad de California, publicaron la primera experiencia de uso estético de la NTB y pronto comenzaron a surgir más publicaciones similares de éxito, por lo que en 2002 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) dio la aprobación del uso cosmético de Botox® para reducir las líneas glabellares.¹⁶ En la **tabla 1** se resumen las indicaciones aprobadas por la FDA hasta ahora.¹⁷⁻²²

Indicaciones *off-label* de la NTB

El uso *off-label* de medicamentos implica la prescripción de fármacos para indicaciones no aprobadas o en dosis, forma de dosificación o vía de administración no aprobadas. El uso *off-label* de medicamentos es habitual en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, entre 17 y hasta 73% de las prescripciones en esta especialidad²³ se fundamentan en el hecho de que los médicos con bases científicas pueden innovar en el ámbito de su práctica clínica, especialmente cuando se atiende a pacientes que no responden al tratamiento estándar, acortando la brecha de tiempo que puede demorar el desarrollo de un fármaco y su aprobación por entes regulatorios, lo cual en promedio tarda 10 años.²⁴

Prevención y reducción de cicatrices

Las cicatrices hipertróficas y queloides son resultado de un proceso desregulado de crecimiento celular y formación de colágena durante la reparación de la herida.²⁵ No se han identificado con certeza las vías moleculares por las cuales la NTB reduce y evita las cicatrices hipertróficas, aunque se postula que la NTB puede inhibir la proliferación de los fibroblastos, así como suprimir la expresión del factor de crecimiento transformante (TGF)-β1, la producción de colágeno tipos I y III, la α-actina de músculo liso y la proteína miosina II en fibroblastos queloides.^{26,27} Además, la NTB ayuda a inmovilizar los músculos cerca-

Tabla 1. Indicaciones aprobadas por la FDA para uso de las NTB

CONDICIÓN	ONABOTULINUM-TOXINA (BOTOX®, ALLERGAN INC)	INCOBOTULINUM-TOXINA (XEOMIN®, MERZ PHARMACEUTICALS)	ABOBOTULINUM-TOXINA (DYSPORE®, IPSEN PHARMACEUTICALS)	RIMABOTULINUM-TOXINA (MYOBLOC®/NEUROBLOC®, SOLSTICE INC)	PRABOTULINUM-TOXINA (NEURONOX®, EVOLUS INC)
Blefaroespasmio	1989			2010	
Espasmo hemifacial	1989				
Estrabismo	1989				
Distonía cervical	1999	2010	2009	2000	
Migraña	2000				
Espasticidad en miembros torácicos	2000	2015	2015		
Hiperactividad neurogénica del detrusor de la vejiga	2011				
Vejiga hiperactiva	2013				
Espasticidad en miembros pélvicos	2014		2016		
Líneas de expresión	2018	2011	2009		
Arrugas glabellares	2018		2009		2019
Sialorrea		2018			
Hiperhidrosis	2004				

nos a la cicatriz, esto alivia la tensión muscular, da un mejor aspecto a la piel y reduce la comezón y el dolor,²⁸ sin el riesgo de formar telangiectasia o atrofia de la piel, lo que suele ocurrir cuando se aplican inyecciones de esteroides como manejo de este tipo de cicatrices.²⁹

Relacionado con el punto anterior, la aplicación de NTB luego de una agresión quirúrgica reduce las fuerzas de tensión en los bordes de la herida, permitiendo un proceso de cicatrización óptimo. Los postulados efectos moduladores de la NTB sobre los fibroblastos y las citoquinas ayudan a reducir la fase inflamatoria de la cicatrización mediante la aceleración del proceso y permitiendo lograr mejores resultados estéticos.^{5,30} En diversas publicaciones se ha reportado la aplicación de NTB de forma intra o perilesional como una estrategia exitosa, en la **tabla 2** se resumen los estudios más relevantes sobre el uso de NTB para la prevención y manejo de cicatrices queloides.

Prurito y dermatitis atópica

El prurito o picor es una sensación desagradable en la piel que genera el deseo de rascarse, el prurito puede clasificarse en cuatro subtipos: pruriceptivo, neurogénico, neuropático y psicógeno; el picor pruriceptivo es un prurito inducido periféricamente, que surge de la piel y las mucosas, presente muy a menudo en enfermedades der-

matológicas.³⁷ Hasta 40% de los pacientes con cicatrices hipertróficas y queloides suelen experimentar prurito, los pacientes que reciben NTB como manejo manifiestan reducción de la comezón.³⁸

La sensación de picazón se produce por la unión de sustancias a receptores específicos en neuronas aferentes sensoriales, las cuales transmiten el impulso mediante la liberación ACh, por tanto, la aplicación de NTB resulta efectiva al bloquear la liberación de ACh, así se explica su utilidad clínica contra el prurito.³⁹ Además, en modelos murinos se ha demostrado que la NTB subtipos A y B (en dosis intradérmicas de 1.5 UI) tiene un efecto directo sobre los mastocitos, evitando su degranulación y, por tanto, previene la liberación de las citoquinas involucradas en la génesis del picor hasta por 14 días.⁴⁰ En humanos sanos, se ha evidenciado que la aplicación de 5 U logra reducir las respuestas vasomotoras y la sensación de comezón relacionada con histamina.⁴¹

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel en la que se encuentran involucradas las células inflamatorias, cutáneas y las neuronas periféricas, todas ellas interactúan a través de mediadores inflamatorios y de neurotransmisores,⁴² por tanto, se ha postulado y comprobado el efecto positivo de la aplicación de NTB como medida terapéutica (**tabla 3**).

Tabla 2. Estudios publicados sobre el uso de NTB en cicatrices queloides

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES	ESQUEMA DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Xiao Z <i>et al.</i> , 2009 ³¹	Cohorte prospectiva sin grupo control	19	2.5 UI/cm ³ sin exceder 100 UI por sesión; sesiones mensuales por un trimestre	Satisfacción del paciente: buena (63.1%), excelente (36.8%) Satisfacción del médico: buena (78.9%), excelente (10.5%) La puntuación media de eritema disminuyó de 3.41 a 1.23
Shaarawy E <i>et al.</i> , 2015 ²⁹	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado	24	Grupo A (12 pacientes; triamcinolona, 10 mg/cc; cada cuatro semanas por seis sesiones/o hasta la remisión completa) Grupo B (12 pacientes; NTB 5 UI/cm ³ cada ocho semanas por tres sesiones/o hasta la remisión completa)	Mayor reducción del volumen de la lesión con triamcinolona (82.7 vs. 79.2%, p < 0.01) Más disminución de síntomas subjetivos con el uso de NTB (p < 0.01) Atrofia cutánea y telangiectasias en tres pacientes que recibieron triamcinolona
Lee SH, <i>et al.</i> , 2018 ³²	Ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento	30	Grupo control, manejo médico Grupo NTB: 30 UI (10-20 UI adicionales en algunos casos) aplicados en la zona perilesional en los cinco días posteriores a la cirugía	No existió diferencia en la media de la longitud de la lesión al mes (0.23 vs. 0.24 cm, p = 0.744), pero sí a los tres meses (0.32 vs. 0.48 cm, p = 0.007) Los resultados estéticos fueron mejores en el grupo NTB, evidenciado por un puntaje de la escala de cicatrización de Vancouver (vss) más baja a los seis meses (3.6 vs. 5.5 puntos, p = 0.003)
Higuerey-Morao DJ, <i>et al.</i> , 2021 ²⁸	Cohorte prospectiva sin grupo control	11	30 UI/cm ² de cicatriz en sesión única con seguimiento a un año	Reducciones de 38 a 50% de la altura y de 20 a 33% de la anchura de la lesión queloide
Yang W y Li G, 2020 ³³	Metaanálisis	915 (18 ensayos clínicos)	0.5-10 UI a 5-40 mm de la herida quirúrgica	La NTB permitió una mayor reducción del tamaño de la cicatriz (-1.07, IC 95%: -1.23 a -0.90, p < 0.00001), dolor posquirúrgico (-1.82, IC 95%: -2.54 a -1.10, p < 0.00001) y mayor satisfacción del paciente (1.19, IC 95%: 1.11-1.29, p = 0.51)
Qiao Z <i>et al.</i> , 2021 ³⁴	Metaanálisis	633 (70 ensayos clínicos)	10-100 UI intralesionales en el posquirúrgico inmediato o hasta con 14 días de retraso	Comparado con los grupos controles, los pacientes sometidos a manejo con NTB tuvieron un puntaje vss menor (-0.97, IC 95% = -1.56 a -0.39, p = 0.001), mayor dolor posquirúrgico (1.26, IC 95% = 1.04 a 1.47, p < 0.00001), cicatrices más delgadas (-0.25, IC 95% = -0.37 a -0.12, p < 0.0001) y brindó mayor satisfacción al paciente con el resultado final (RR = 3.38, IC 95% = 1.45 a 7.89, p = 0.005)
Fu Z <i>et al.</i> , 2021 ³⁵	Metaanálisis	510 (16 ensayos clínicos)	5-50 UI intralesional o en la periferia (5 mm) al momento del cierre o hasta 10 días después	El uso de NTB para prevenir la formación de cicatrices fue superior al manejo conservador, con una vss inferior (-1.32, IC 95%: -2.00 a -0.65, p = 0.0001), menor longitud de cicatriz (-0.18, IC 95%: -0.27 a -0.10, p < 0.0001) y mayor satisfacción del paciente (RR: 1.25, IC 95%: 1.06-1.49, p = 0.01)
Yue S <i>et al.</i> , 2022 ³⁶	Metaanálisis	114 (10 ensayos clínicos)	25 a 100 UI/cm ² perilesional (5 mm de distancia) aplicados inmediatamente o con retrasos de 24 hrs y hasta siete días; comparados contra grupos control con aplicación de solución salina o sin intervención	El uso de NTB respecto de grupos control, aumentó en promedio 1.10 puntos (IC 95%: 0.89 a 1.3, p < 0.0001) en escala visual análoga el dolor posquirúrgico inmediato; incrementó la satisfacción estética con la cicatriz en 0.64 puntos (IC 95%: -1.03 a -0.25, p < 0.001); y redujo la dimensión final de la cicatriz en -1.05 (IC 95%: -1.27 a -0.83, p < 0.00001). No existió riesgo entre la inyección de NTB y complicaciones asociadas (riesgo relativo: 0.99, IC 95%: 0.22 a 4.53, p = 0.99)

Tabla 3. Estudios publicados sobre el uso de NTB en el manejo del prurito y la dermatitis atópica

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	CANTIDAD DE PACIENTES	ESQUEMA DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Gazerani <i>et al.</i> , 2009 ⁴¹	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	9	Grupo control: solución salina al 0.9% Grupo NTB: dosis única de 5 UI	El grupo NTB tuvo una menor intensidad del prurito ($p < 0.001$) y del área con picor ($p = 0.011$). También se redujo la temperatura ($p < 0.001$) y el flujo sanguíneo ($p < 0.001$) del área con picor
Huang SH <i>et al.</i> , 2021 ³⁸	Ensayo clínico aleatorizado simple ciego	18	Control: 40 mg/mL triamcinolona NTB: 4 UI en 0.1 mL + 40 mg/ mL triamcinolona	La adición de NTB a triamcinolona redujo de forma significativa la comezón ($p < 0.04$) desde la aplicación hasta siete días después
Gharib K <i>et al.</i> , 2020 ⁴⁹	Cohorte prospectiva	32	2-2.5 UI/cc con aplicación intradérmica	Se redujo efectivamente el prurito crónico en pacientes con condiciones crónicas dermatológicas, además disminuyó síntomas asociados como edema, eritema e induración; con buenos y excelentes niveles de satisfacción del paciente
Khattab FM, 2020 ⁵⁰	Cohorte prospectiva doble ciego	26	100 unidades de NTB aplicadas vía intradérmica en 40 inyecciones, y grupo control recibió solución salina por la misma vía	Los valores medios de la escala de dermatitis atópica descendieron de 50.5 a 11 puntos ($p < 0.001$) en el grupo de NTB, 78.9% de los pacientes informaron una respuesta excelente. La puntuación del índice de calidad de vida en dermatología descendió 10.15 puntos (43.5%) en los pacientes tratados con NTB. Ambas reducciones fueron mayores en relación con el grupo de placebo ($p < 0.001$)

Piel grasa y acné

Las glándulas sebáceas de la piel producen y exteriorizan partículas grasas solubles con fines antioxidantes, antimicrobianos y como método de protección de barrera. El nivel de producción sebácea es altamente variable entre las personas, se incrementa por diversos factores como niveles hormonales, contaminación o ambientes agresivos, lo que da un aspecto demasiado brillante a la piel, obstruye los poros y propicia los procesos inflamatorios.⁴³ Las glándulas sebáceas poseen receptores muscarínicos que responden a la Ach, los cuales son responsables de su pro-

ceso de maduración y regulan la producción de grasa, por tanto, al inhibirse la liberación de Ach mediante la NTB se explica su utilidad para abatir la piel grasa,^{44,45} esto se describió por primera vez en 2008 en pacientes que recibían NTB con fines cosméticos,⁴⁶ posteriormente otros estudios han confirmado el éxito del uso de NTB para reducir la producción sebácea (**tabla 4**).

Genodermatosis

Las genodermatosis son un grupo de enfermedades cutáneas con heterogeneidad clínica y genética, que en su ma-

Tabla 4. Estudios publicados sobre el uso de NTB para reducir la piel grasa y el acné

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	CANTIDAD DE PACIENTES	ESQUEMA DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Shah A, 2008 ⁵¹	Cohorte retrospectiva de un solo brazo	20	No especificado, aplicación única	Los pacientes (17/20) notaron una mejora en la producción de sebo y una disminución en el tamaño de los poros un mes después de la inyección. No se observaron complicaciones
Min P <i>et al.</i> , 2015 ⁴⁶	Cohorte prospectiva aleatorizada doble ciego	42	Grupo I: 10 UI dosis única dividida en cinco sitios en la frente Grupo II: 20 UI dosis única dividida en cinco sitios en la frente	La producción sebácea se redujo desde la aplicación, alcanzó un máximo a las cuatro semanas y regresó a la normalidad a las 16 semanas. Se apreció un gradiente del efecto, más notable fue el descenso de la producción en los diámetros más cercanos a la zona de inyección
Rose AE <i>et al.</i> , 2013 ⁵²	Cohorte prospectiva de un solo brazo	25	30-45 UI dosis única dividida en 10 sitios en la frente	Se redujo la producción sebácea desde la primera semana y hasta los tres meses de seguimiento ($p < 0.001$). El 91% de los casos estuvieron satisfechos

yoría no suelen tener un tratamiento curativo definitivo, pero con opciones terapéuticas intervencionistas y médicas a nivel tópico o sistémico.^{47,48} Algunas de ellas son la enfermedad de Hailey-Hailey (HH), la enfermedad de Darriers, la epidermólisis ampollosa simple (EAS) y la paquioniquia congénita (PC), todas ellas se ven exacerbadas por la sudoración y producción excesiva de sebo, por tanto, de acuerdo con los mecanismos previamente descritos de la NTB para la regulación de la producción de grasa cutánea, se ha utilizado con éxito en algunas genodermatosis (tabla 5). Además de la reducción del sudor y el sebo, la co-

nocida modulación de la NTB sobre los neurotransmisores relacionados con el dolor contribuye al alivio del dolor y a la disminución de las lesiones en estas afecciones.⁴⁵ En la figura 1 se muestra el efecto positivo de la aplicación de NTB en un paciente con pénfigo benigno familiar en la región genital.

Alopecia

Se denomina alopecia a la pérdida de pelo en las zonas donde habitualmente crece (cabeza, rostro y pestañas), se trata de un grupo de enfermedades heterogéneas cuyos

Tabla 5. Estudios publicados sobre el uso de NTB en el manejo de genodermatosis

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	CANTIDAD DE PACIENTES	ESQUEMA DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Bar-Ilan E <i>et al.</i> , 2019 ⁵³	Cohorte prospectiva	8 (HH)	Aplicación del sistema ablativo termo mecánico Tixel® seguida inmediatamente de 125-500 unidades de NTB diluidas en solución salina mediante sonoforesis usando el dispositivo Impact®	El 87.5% mostró respuesta buena o parcial. No se informaron efectos adversos sistémicos o locales. La respuesta al tratamiento varió entre pacientes con una duración media de 7.125 meses tras el segundo tratamiento
Zhang H <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁴	Revisión sistemática	38 (16 artículos) (HH)	50 a 500 unidades de NTB, lo más habitual son las dosis de 50, 100 y 200 unidades	Sólo un caso no tuvo respuesta a la NTB, mientras que los demás pacientes tuvieron remisión parcial o completa. No se reportaron efectos secundarios. Nueve artículos (10 pacientes) describían pacientes tratados con NTB y otras opciones de tratamiento posterior
Dreyfus I <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁵	Ensayo clínico abierto	30 (26 HH y 4 enf. Darier)	20 inyecciones intradérmicas sumando un total de 200 unidades de NTB	Ningún paciente fue clasificado como que no respondió a la NTB, pero 11 (37%) pacientes Hailey-Hailey (los más graves) experimentaron una recaída durante el estudio. No se informaron efectos secundarios graves. El 27% de los pacientes notificó una descarga transitoria leve de líquido transparente en el lugar de las inyecciones
Kontochristopoulos G <i>et al.</i> , 2007 ⁵⁶	Reporte de caso	1 (enf. Darier)	100 unidades de NTB divididas en ambas áreas submarias	Satisfacción del paciente y mejoría clínica de las lesiones dérmicas mantenido hasta los cuatro meses
Santiago-et-Sánchez Mateos JL <i>et al.</i> , 2008 ⁵⁷	Reporte de caso	1 (enf. Darier)	40 unidades de NTB fraccionadas en ambas áreas inguinales	Satisfacción del paciente y reducción de las lesiones dérmicas y del sudor
Holahan HM <i>et al.</i> , 2016 ⁵⁸	Reporte de caso y revisión no sistemática	8 (EBS) (2 artículos y caso presentado)	100 a 700 unidades de NTB aplicadas en uno o ambos pies	Reducción de las ampollas y de la afectación de la superficie, sólo un caso no tuvo mejoría
Swartling C, 2006 ⁵⁹	Serie de casos	3 (PC)	100 unidades de NTB vía intradérmica con un segundo ciclo dos años después	En una semana, los tres pacientes experimentaron sequedad y un notable alivio del dolor en los sitios de presión plantar. La duración del efecto fue de seis semanas a seis meses
González-Ramos J <i>et al.</i> , 2016 ⁶⁰	Serie de casos	2 (PC)	100 y 150 unidades de NTB vía intradérmica	Mejoría clínica desde la semana de aplicación, mantenida hasta los seis meses para ambos casos, respondieron satisfactoriamente a una segunda aplicación
Koren A <i>et al.</i> , 2020 ⁶¹	Serie de casos	5 (PC)	100 hasta 1 000 unidades de NTB vía intradérmica	Mejoría en todos los casos, con mejores puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida e incremento en las distancias caminadas



Figura 1. Imagen clínica de pénfigo benigno familiar. **A)** Antes de la aplicación de NTB; **B)** posterior a la aplicación de NTB. Imagen propia de A.E. Ortegón, con consentimiento informado de la paciente.

mecanismos de patogenia no han sido completamente dilucidados, pero que de forma común reducen significativamente la calidad de vida de los pacientes e influye en su autoconfianza y comportamientos sociales.^{67,68} En 2005 se reportó el primer caso de alopecia y madarosis (pérdida de las pestañas) asociada a la aplicación de NTB, en el que se hipotetizó que las inyecciones de NTB ocasionaron un ligero edema, el cual ocurrió durante la fase anágena (de crecimiento), que dio como resultado un debilitamiento del tallo del pelo y su consecuente ruptura y caída.⁶⁹

Sin embargo, en 2006 se documentó el caso de una mujer que sufría de cefaleas difíciles de controlar, con áreas de alopecia de forma concomitante; como parte del control del dolor neuropático se le aplicaron 492.5 unidades de NTB en tres sesiones, con lo que se logró el control del dolor, adicionalmente se observó la resolución de la alopecia. Mediante estudio inmunohistopatológico del caso, se identificó que la NTB incrementó los niveles de neuropéptidos, como la sustancia P (SP), y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, ambos asociados con la respuesta inflamatoria neurogénica, incluida la vasodilatación, esencial para un adecuado aporte de nutrientes a los folículos pilosos.^{70,71} Un modelo animal reciente demostró que la NTB es efectiva para tratar la caída de pelo inducida por estrés, al lograr suprimir los marcadores proinflamatorios neurogénicos como la SP y la fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN) celular.⁷²

Se han publicado pequeñas series de casos del uso de la NTB como tratamiento para la alopecia (tabla 6), las series

más grandes reportan éxito de hasta el 70%, aunque no tienen grupo control y no estuvieron exentos de casos de fallo e incluso empeoramiento de la alopecia, por lo que son necesarios estudios prospectivos con mayor número de participantes e inclusión de grupos control.

Rosácea

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta predominantemente la región mediofacial. Se caracteriza por episodios recurrentes de rubefacción (*flush*), eritema transitorio o eritema persistente, pápulas, pústulas y telangiectasias. La fisiopatología aún no se ha entendido por completo, pero se sabe que existe una desregulación del sistema inmunitario innato y un desequilibrio de la microbiota comensal de la piel.^{73,74} Se ha planteado la hipótesis de que la activación de los receptores de potencial transitorio vaniloide (RPTV) y de potencial transitorio anquirina (RPTA) en las neuronas sensoriales periféricas estimula la liberación de neuropéptidos vasoactivos que provocan la exacerbación de la enfermedad, y por tanto es un posible blanco de la NTB;⁷⁵ sin embargo, modelos *in vitro* murinos y humanos han identificado que la NTB es capaz de inhibir la desgranulación inducida de los mastocitos. En ratones, la inyección de toxina botulínica A redujo significativamente el eritema cutáneo inducido y la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de biomarcadores de rosácea.⁷⁶

En 2004, Yuraitis y Jacob⁷⁷ documentaron por primera vez el uso de NTB como tratamiento para la rosácea ante

Tabla 6. Estudios publicados sobre el uso de NTB contra alopecia

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	CANTIDAD DE PACIENTES	ESQUEMA DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Tamura BM <i>et al.</i> , 2007 ⁶²	Serie de casos	4	60, 80 y 150 unidades de NTB aplicadas en zonas de alopecia y perilesionalmente, divididas en dos sesiones	Dos pacientes tuvieron mejoría notoria de las áreas de alopecia, un caso tuvo mejoría parcial y un caso sin mejoría
Freund BJ <i>et al.</i> , 2010 ⁶³	Cohorte prospectiva	50	150 unidades de NTB aplicadas en 30 inyecciones en el cuero cabelludo, con dos ciclos con 24 semanas de diferencia	En 75% de los pacientes el recuento medio de pelo aumentó significativamente comparando la medición basal con la obtenida a las 48 semanas
Thuangtong R <i>et al.</i> , 2017	Cohorte prospectiva	20	50 unidades de NTB aplicadas intradérmicamente a 10 sujetos y 10 sujetos control con administración de solución salina	Tras un seguimiento de cuatro meses no se identificó mejoría clínica, evidenciado por puntajes en la escala de severidad de alopecia similares sin diferencia estadística ($p > 0.87$) en cada evaluación mensual
Zhang L <i>et al.</i> , 2019 ⁶⁴	Cohorte prospectiva	24	50 unidades de NTB aplicadas en 30 inyecciones en el cuero cabelludo, se repitió la aplicación a los tres y seis meses	Once pacientes con un notable crecimiento del pelo, ocho mostraron una mejora mínima, cinco no respondieron al tratamiento y 19 pacientes recuperaron gradualmente el estado normal de secreción de grasa a los seis meses de seguimiento
Wang Y <i>et al.</i> , 2020 ⁶⁵	Revisión sistemática	106 (11 estudios)	Dosis que oscilaron entre 60 y 492.5 unidades de NTB	Resultados muy diversos, en su mayoría se trata de reportes de caso de éxito, y las series de caso presentan hasta 30% de fallo terapéutico, e incluso empeoramiento de la alopecia
Wijaya H y Winaya KW, 2021 ⁶⁶	Reporte de caso	1	100 unidades de NTB aplicadas intramuscularmente en 30 puntos del cuero cabelludo	Después de un mes de tratamiento se redujo el adelgazamiento del pelo, se incrementó la proporción de pelo terminal a velloso de 3:1 a 8:1 al final del seguimiento

un caso que fue refractario a ciclos de láser pulsado, con un éxito rotundo. Sin embargo, apenas un año después se notificó un caso en el que a pesar de que se usó una dosis menor (4 unidades de NTB), la paciente desarrolló una recaída severa de las lesiones en la mejilla derecha y el labio superior.⁷⁸ Por ello se perdió el interés al respecto, y fue hasta finales de la segunda década del nuevo milenio, con los fundamentos moleculares previamente mencionados, que se ha retomado esta línea de investigación con estudios piloto que reportan excelentes tasas de éxito y escasos o nulos eventos adversos (tabla 7). Como se presenta en la figura 2, donde a un paciente se le aplica un protocolo de NTB en un caso de rosácea.

Eccema dishidrótico

El eccema dishidrótico, también denominado *pompholyx*, es una enfermedad vesículo-ampollosa común de las palmas de las manos y/o las plantas de los pies. Una característica distintiva de esta enfermedad es su tendencia a recaer en respuesta a varios factores que la provocan, que incluyen el trabajo en ambientes húmedos, la oclusión y la hiperhidrosis.⁷⁹

En 2002 se publicaron dos cohortes que reportaban el éxito del uso de la NTB para el control del eccema dis-

hidrótico,^{80,81} y aun con la posterior aprobación de la NTB para el manejo y tratamiento de la hiperhidrosis en 2004,²¹ después sólo se ha reportado otra serie de casos específica sobre el manejo del eccema con NTB (tabla 8).

Complicaciones del uso de NTB

La aplicación de NTB se considera un procedimiento seguro, aunque no exento de complicaciones (tabla 9).⁸⁸⁻⁹¹ Casi todas las posibles complicaciones se pueden evitar, tratar y son transitorias. Para disminuir el riesgo de complicaciones, el médico que aplica debe tener buen conocimiento de la anatomía facial, incluida la variabilidad étnica e individual, así como de las dosis recomendadas de NTB y los esquemas de inyección según el resultado deseado. En caso de que ocurra una complicación, en la mayoría de los casos es posible disminuir su gravedad y visibilidad hasta que ocurra una resolución espontánea.⁹² En 2008, la FDA había recopilado 658 eventos adversos considerados graves (cuatro ocurrieron en menores de 18 años),⁹³ de los cuales 180 fueron aspiración, disfgia o neumonía relacionada con la aplicación de NTB; cuatro de estas complicaciones consideradas graves derivaron en la muerte del paciente.⁸⁸⁻⁹¹

Tabla 7. Estudios publicados sobre el uso de NTB para el control de la rosácea

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	CANTIDAD DE PACIENTES	ESQUEMA DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Yuraitis M y Jacob, 2004 ⁷⁷	Reporte de caso	1	10 UI de NTB aplicadas de forma intradérmica y subdérmica	La apariencia después de una semana de tratamiento y hasta las ocho semanas de seguimiento fueron satisfactorias para el paciente, con una notable mejora estética
Bloom BS <i>et al.</i> , 2015 ⁸²	Cohorte prospectiva	25 (15 en análisis final)	15-45 UI de NTB aplicadas vía intradérmica	El tratamiento dio como resultado una mejora estadísticamente significativa en el grado de eritema a los uno, dos y tres meses después del tratamiento en comparación con el valor inicial ($p < 0.05$, $p < 0.001$ y $p < 0.05$, respectivamente). No se reportaron eventos adversos
Eshghi G <i>et al.</i> , 2016 ⁸³	Cohorte prospectiva	24	1 UI de NTB vía intradérmica en cada cm cuadrado hasta una dosis total de 30 UI en ambos lados de las mejillas	La media del índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) mejoró de 8.08 ± 1.17 (basal) a 4.5 ± 1.21 (dos meses de seguimiento) ($p < 0.005$)
Kim MJ <i>et al.</i> , 2019 ⁸⁴	Cohorte prospectiva	24	15 inyecciones de 1 UI de NTB en la hemicara más 15 inyecciones de solución salina en la otra hemicara	En el lado tratado con NTB la puntuación de la evaluación clínica del eritema (CEA) disminuyó de forma significativa y la escala de mejora estética global (GAIS) aumentó de manera notable. El índice de eritema disminuyó en las semanas cuatro y ocho. La elasticidad de la piel mejoró en las semanas dos y cuatro y la hidratación de la piel en las semanas dos, cuatro y ocho
Al-Niaimi F <i>et al.</i> , 2020 ⁸⁵	Cohorte prospectiva multicéntrica	20	Láser pulsado más 20-50 UI de NTB Dysport® o 100 unidades de Botox®	Todos los pacientes reportaron altos niveles de satisfacción con el tratamiento, con efectos secundarios mínimos más allá del eritema y edema reactivos esperados durante unos días después del tratamiento con láser. Mantenimiento de los resultados a los tres y nueve meses de seguimiento
Vasconcellos JB <i>et al.</i> , 2021 ⁸⁶	Serie de casos	10	10 a 15 inyecciones intradérmicas por hemicara, cada inyección contenía 1 unidad de NTB, además de cero a cinco inyecciones en la región nasal, sumando 25 a 35 UI por paciente	Tras un seguimiento de tres meses, 75% de los casos presentaron reducción del <i>flush</i> y de la intensidad del eritema, sin que se reportaran eventos adversos serios

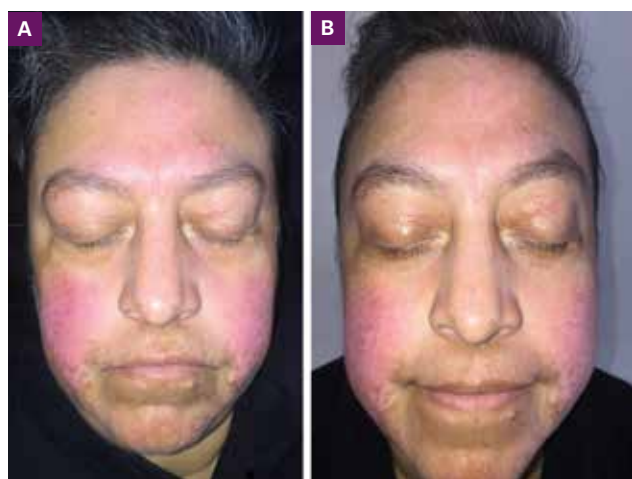


Figura 2. Imagen clínica de rosácea. **A)** Antes de la aplicación de NTB; **B)** Luego de la aplicación de NTB.

Los diferentes tipos de NTB reportan una efectividad similar, sin embargo, la comparabilidad de varias preparaciones es dudosa. Xeomin® y Botox® muestran el mismo perfil de eficacia y seguridad cuando se utiliza una tasa de conversión clínica de 1:1; por el contrario, se sugiere una tasa de conversión de 3:1 para Dysport® a Botox®.^{89,94}

En conclusión, la NTB es un medicamento que además de su uso estético, tiene potencial para utilizarse en otras entidades dermatológicas, aunque ante los escasos ensayos clínicos multicéntricos o con tamaños de población adecuados, seguirán siendo aplicaciones *off-label* hasta que las agencias reguladoras aprueben tales usos con dosis específicas, que como se vio a través del presente artículo, es otra de las problemáticas al respecto, la existencia de reportes con distintas dosificaciones.

Tabla 8. Estudios publicados sobre el uso de NTB para el control del eccema

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	CANTIDAD DE PACIENTES	ESQUEMA DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Swartling C <i>et al.</i> , 2002 ⁸⁰	Cohorte prospectiva	10	100 UI/mL, con dosis media de 162 UI de NTB en una y otra zona como control sin tratamiento	En la autoevaluación, siete de los 10 pacientes del estudio experimentaron un buen o muy buen efecto del tratamiento. Después de la inyección con NTB, la puntuación de dolor para la picazón disminuyó en 39% en el lado tratado en comparación con un aumento de 52% en la parte no tratada Al comparar los lados tratados con los no tratados, se encontró que con la inyección de BTX, una disminución en la puntuación de actividad de la enfermedad (54 vs. 29%), aparición de vesículas (74 vs. 27), infiltración (54 vs. 18), eritema (53 vs. 30) y extensión de la enfermedad (58 vs. 31). No se observaron cambios o sólo cambios menores en los parámetros objetivos de descamación, formación de costras y escoriaciones
Wollina <i>et al.</i> , 2002 ⁸¹	Cohorte prospectiva	8 (6 completaron seguimiento)	Se aplicó esteroide tópico en ambas manos en combinación con NTB (50 UI/mL) en una mano y ningún tratamiento adicional en la otra. Dosis final de inyección no mencionada	La puntuación media del índice de gravedad y área del eccema dishidrótico cambió de 28 a 17 con terapia tópica sola y de 36 a tres con NTB adyuvante ($p < 0.01$) La picazón y las vesículas se inhibieron antes, cuando se usó la combinación de esteroides y NTB. Hubo una recaída en el grupo de esteroides y ninguna en el grupo de NTB
Ismail A <i>et al.</i> , 2020 ⁸⁷	Cohorte prospectiva	30	100 unidades de NTB vía intradérmica en una mano, y en la otra mano emolientes y esteroides de potencia media	Ambas líneas fueron efectivas y bien toleradas, con una reducción significativamente mayor de las puntuaciones de síntomas y signos y una mayor satisfacción general del paciente en el lado que recibió NTB, un efecto que tuvo una duración mucho mayor en NTB (cuatro meses) en comparación con el grupo control (un mes) ($p < 0.001$)

Tabla 9. Complicaciones estéticas y funcionales de la aplicación de NTB

COMPLICACIONES FUNCIONALES	COMPLICACIONES ESTÉTICAS
Botulismo	Cejas de Mephisto
Cefalea	Ptosis de la ceja (pesadez de la ceja)
Ptosis palpebral (0.8-3.4%)	Edema palpebral (0.04-1.4%)
Diplopía	Asimetría bucal
Disfagia	Abultamiento paradójico de la mejilla durante la masticación (0.49-18.8%)
Debilidad masticatoria (0.9-63.6%)	
Xerostomía y ojos secos (6.3-13.3%)	
Síndrome del "cuello flácido" (<1%)	

Entre paréntesis se indica la frecuencia cuando se dispone de información, en caso contrario, se basa en reportes de casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Harvey SM, Sturgeon J y Dassey DE, Botulism due to *Clostridium baratii* type F toxin, *J Clin Microbiol* 2002; 40(6):2260.
- Monheit GD y Pickett A, AbobotulinumtoxinA: a 25-year history, *Aesthetic Surg J* 2017; 37(1):S4-11.
- American Society of Plastic Surgery, *Plastic Surgery Statics Report*, 2020.
- Wollina U, Konrad H y Petersen S, Botulinum toxin in dermatology: beyond wrinkles and sweat, *J Cosmet Dermatol* 2005; 4(4):223-7.
- Kim Y, Hong E y Kim H, Botulinum toxin in the field of dermatology: novel indications, *Toxins* (Basilea) 2017; 9(12):403.
- Pantano S y Montecucco C, The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins, *Cell Mol Life Sci* 2014; 71(5):793-811.
- Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM y Minton NP, Pathogenicity and virulence of *Clostridium botulinum*, *Virulence* 2023; 14(1).
- Masuyer G, Conrad J y Stenmark P, The structure of the tetanus toxin reveals pH mediated domain dynamics, *EMBO Rep* 2017; 18(8):1306-17.
- Rossetto O, Pirazzini M y Montecucco C, Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights, *Nat Rev Microbiol* 2014; 12(8):535-49.
- Peck M, Smith T, Anniballi F *et al.*, Historical perspectives and guidelines for botulinum neurotoxin subtype nomenclature, *Toxins* (Basilea) 2017; 9(1):38.
- Torii Y, Kiyota N, Sugimoto N *et al.*, Comparison of effects of botulinum toxin subtype A1 and A2 using twitch tension assay and rat grip strength test, *Toxicon* 2011; 57(1):93-9.
- Elliott M, Maignel J, Liu SM *et al.*, Augmentation of VAMP-catalytic activity of botulinum neurotoxin serotype B does not result in increased potency in physiological systems, *PLoS One* 2017; 12(10):e0185628.

13. Fernández-García G, Toxina botulínica y sus aplicaciones clínicas, *Npunto* 2022; 49:88-110.
14. Wadhwa M, Knezevic I, Kang HN y Thorpe R, Immunogenicity assessment of biotherapeutic products: an overview of assays and their utility, *Biologicals* 2015; 43(5):298-306.
15. Cárdenas-Colín L y Castillo-Chávez LM, Tolerancia inmune al tratamiento con toxina botulínica tipo A, *Rev Cuba Reumatol* 2016; XVIII(2):142-9.
16. Roberto-Antonio C, Antonio JR, Arroyo Trídico L y Aidar Fernandes ÉT, Toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista, *Surg Cosmet Dermatol* 2014; 6(3):668-76.
17. Spiegel LL, Ostrem JL y Bledsoe IO, FDA approvals and consensus guidelines for botulinum toxins in the treatment of dystonia, *Toxins* (Basilea) 2020; 12(5):332.
18. Frampton JE y Silberstein S, OnabotulinumtoxinA: a review in the prevention of chronic migraine, *Drugs* 2018; 78(5):589-600.
19. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S y Kumar H, Botulinum toxin: an update on pharmacology and newer products in development, *Toxins* (Basilea) 2021; 13(1):58.
20. Hallett M, Albanese A, Dressler D *et al.*, Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders, *Toxicol* 2013; 67:94-114.
21. Food and Drugs Administration, 103000, Drugs@FDA: FDA approved drugs, 2022. Consultado el 7 de julio de 2023. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=103000>.
22. Food and Drugs Administration, Xeomin-Label, 2021. Consultado el 7 de julio de 2023. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125360lbl.pdf.
23. Sugarman JH, Fleischer AB y Feldman SR, Off-label prescribing in the treatment of dermatologic disease, *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(2):217-23.
24. França K y Litevka S, Controversies in off-label prescriptions in dermatology: the perspective of the patient, the physician, and the pharmaceutical companies, *Int J Dermatol* 2019; 58(7):788-94.
25. Berman B, Maderal A y Raphael B, Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment, *Dermatologic Surg* 2017; 43(1):S3-18.
26. Xiao Z, Zhang M, Liu Y y Ren L, Botulinum toxin type a inhibits connective tissue growth factor expression in fibroblasts derived from hypertrophic scar, *Aesthetic Plast Surg* 2011; 35(5):802-7.
27. Jeong HS, Lee BH, Sung HM *et al.*, Effect of botulinum toxin type A on differentiation of fibroblasts derived from scar tissue, *Plast Reconstr Surg* 2015; 136(2):171e-8.
28. Higuerey Morao DJ, Soto Montenegro AE y Giorginaani Colmeñares GS, Toxina botulínica tipo A en el tratamiento del queloides, *Cir Plást Iberolatinoam* 2021; 47(2):187-200.
29. Shaarawy E, Hegazy RA y Abdel Hay RM, Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial, *J Cosmet Dermatol* 2015; 14(2):161-6.
30. Lee BJ, Jeong JH, Wang SG, Lee JC, Goh EK y Kim HW, Effect of botulinum toxin type A on a rat surgical wound model, *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2009; 2(1):20.
31. Xiao Z, Zhang F y Cui Z, Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: a preliminary report, *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33(3):409-12.
32. Lee SH, Min HJ, Kim YW y Cheon YW, The efficacy and safety of early postoperative botulinum toxin A injection for facial scars, *Aesthetic Plast Surg* 2018; 42(2):530-7.
33. Yang W y Li G, The safety and efficacy of botulinum toxin type A injection for postoperative scar prevention: a systematic review and meta-analysis, *J Cosmet Dermatol* 2020; 19(4):799-808.
34. Qiao Z, Yang H, Jin L, Li S y Wang X, The efficacy and safety of botulinum toxin injections in preventing postoperative scars and improving scar quality: a systematic review and meta-analysis, *Aesthetic Plast Surg* 2021; 45(5):2350-62.
35. Fu Z, Huang H y Huang J, Efficacy and safety of botulinum toxin type A for postoperative scar prevention and wound healing improvement: a systematic review and meta-analysis, *J Cosmet Dermatol* 2022; 21(1):176-90.
36. Yue S, Ju M y Su Z, A systematic review and meta-analysis: botulinum toxin A effect on postoperative facial scar prevention, *Aesthetic Plast Surg* 2022; 46(1):395-405.
37. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J y Kwatra SG, Itch: pathogenesis and treatment, *J Am Acad Dermatol* 2022; 86(1):17-34.
38. Huang SH, Wu KW, Lo JJ y Wu SH, Synergic effect of botulinum toxin type A and triamcinolone alleviates scar pruritus by modulating epidermal hyperinnervation: a preliminary report, *Aesthetic Surg J* 2021; 41(11):NP1721-31.
39. Toyama S, Tominaga M y Takamori K, Treatment options for troublesome itch, *Pharmaceuticals* 2022; 15(8):1022.
40. Ramachandran R, Marino M, Paul S *et al.*, A study and review of effects of botulinum toxins on mast cell dependent and independent pruritus, *Toxins* (Basilea) 2018; 10(4):134.
41. Gazerani P, Pedersen NS, Drewes AM y Arendt-Nielsen L, Botulinum toxin type A reduces histamine-induced itch and vasomotor responses in human skin, *Br J Dermatol* 2009; 161(4):737-45.
42. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K e Irvine AD, Atopic dermatitis, *Nat Rev Dis Prim* 2018; 4(1):1.
43. Endly DC y Miller RA, Oily skin: a review of treatment options, *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10(8):49-55.
44. Li ZJ, Park SB, Sohn KC *et al.*, Regulation of lipid production by acetylcholine signalling in human sebaceous glands, *J Dermatol Sci* 2013; 72(2):116-22.
45. Angelo-Khattar M, The non-cosmetic dermatological use of botulinum neurotoxin. En Sabuncuoglu S (ed.), *Botulinum toxin: recent topics and applications*, IntechOpen, 2022.
46. Min P, Xi W, Grassetti L *et al.*, Sebum production alteration after botulinum toxin type A injections for the treatment of forehead rhytides: a prospective randomized double-blind dose-comparative clinical investigation, *Aesthetic Surg J* 2015; 35(5):600-10.
47. Santesteban Muruzábal R, Hervella Garcés M y Ros Martín C, ¿Qué genodermatosis es?, *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106(8):667-8.
48. Salik D, Richert B y Smits G., Clinical and molecular diagnosis of genodermatoses: review and perspectives, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37(3):488-500.
49. Gharib K, Mostafa A y Elsayed A, Evaluation of botulinum toxin type A injection in the treatment of localized chronic pruritus", *J Clin Aesthet Dermatol* 2020; 13(12):12-7.
50. Khattab FM, Evaluation of botulinum toxin A as an optional treatment for atopic dermatitis, *J Clin Aesthet Dermatol* 2020; 13(7):32-5.
51. Shah AR, Use of intradermal botulinum toxin to reduce sebum production and facial pore size, *J Drugs Dermatol* 2008; 7(9):847-50.
52. Rose AE y Goldberg DJ, Safety and efficacy of intradermal injection of botulinum toxin for the treatment of oily skin, *Dermatologic Surg* 2013; 39(3):443-8.
53. Bar-Ilan E, Koren A, Shehadeh W, Mashiah J, Sprecher E y Artzi O, An enhanced transcutaneous delivery of botulinum toxin for the treatment of Hailey-Hailey disease, *Dermatol Ther* 2020; 33(1):e13184.
54. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R y Sun Q, Botulinum toxin in treating Hailey-Hailey disease: a systematic review, *J Cosmet Dermatol* 2021; 20(5):1396-402.

55. Dreyfus I, Maza A, Rodríguez L *et al.*, Botulinum toxin injections as an effective treatment for patients with intertriginous Hailey-Hailey or Darier disease: an open-label 6-month pilot interventional study, *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1):93.
56. Kontochristopoulos G, Katsavou A, Kalogirou O, Agelidis S y Zakopoulou N, Letter: botulinum toxin type A: an alternative symptomatic management of Darier's disease, *Dermatologic Surg* 2007; 33(7):882-3.
57. Santiago-et-Sánchez-Mateos JL, Beà S, Fernández M, Pérez B, Harto A y Jaén P, Botulinum toxin type a for the preventive treatment of intertrigo in a patient with Darier's disease and inguinal hyperhidrosis, *Dermatologic Surg* 2008; 34(12):1733-7.
58. Holahan HM, Farah RS, Ferguson NN, Paller AS y Legler AA, Treatment of symptomatic epidermolysis bullosa simplex with botulinum toxin in a pediatric patient, *JAAD Case Reports* 2016; 2(3):259-60.
59. Swartling C y Vahlquist A, Treatment of pachyonychia congenita with plantar injections of botulinum toxin, *Br J Dermatol* 2006; 154(4):763-5.
60. González-Ramos J, Sendagorta-Cudós E, González-López G, Mayor-Ibarguren A, Feltes-Ochoa R y Herranz-Pinto P, Efficacy of botulinum toxin in pachyonychia congenita type 1: report of two new cases, *Dermatol Ther* 2016; 29(1):32-6.
61. Koren A, Sprecher E, Reider E y Artzi O, A treatment protocol for botulinum toxin injections in the treatment of pachyonychia congenita-associated keratoderma, *Br J Dermatol* 2020; 182(3):671-7.
62. Tamura BM, Sortino-Rachou AM y Cucé LC, Letter: folliculitis responds to botulinum toxin: is it possible?, *Dermatologic Surg* 2007; 33(11):1398-400.
63. Freund BJ y Schwartz M, Treatment of male pattern baldness with botulinum toxin: a pilot study, *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(5):246e-8.
64. Zhang L, Yu Q, Wang Y, Ma Y, Shi Y, Li X, A small dose of botulinum toxin A is effective for treating androgenetic alopecia in Chinese patients, *Dermatol Ther* 2019; 32(4):e12785.
65. Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Tang K, Fang R y Sun Q, Botulinum toxin as a double-edged sword in alopecia: a systematic review, *J Cosmet Dermatol* 2020; 19(10):2560-5.
66. Wijaya H y Winaya KK, Androgenetic alopecia in woman treated with botulinum toxin, *Intisari Sains Medis* 2021; 12(3):1050-3.
67. Yu V, Juhász M, Chiang A y Atanaskova Mesinkovska N, Alopecia and associated toxic agents: a systematic review, *Ski Appendage Disord* 2018; 4(4):245-60.
68. Zhang M y Zhang N, Quality of life assessment in patients with alopecia areata and androgenetic alopecia in the People's Republic of China, *Patient Prefer Adherence* 2017; 11:151-5.
69. Kowing D, Madarosis and facial alopecia presumed secondary to botulinum A toxin injections, *Optom Vis Sci* 2005; 82(7):579-82.
70. Cutrer F, Sandroni P y Wendelschafer-Crabb G, Botulinum toxin treatment of cephalalgia alopecia increases substance P and calcitonin gene-related peptide-containing cutaneous nerves in scalp, *Cephalalgia* 2010; 30(8):1000-6.
71. Cutrer F y Pittelkow M, Cephalgic alopecia areata, *Cephalalgia* 2006; 26(6):747-51.
72. Jung BH, Song SH, Yoon SJ, Koo JH y Yoo KY, The effect of botulinum toxin on hair follicle cell regeneration under continuous stress conditions: a pilot animal study, *Neurotox Res* 2022; 40(1):103-10.
73. Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J *et al.*, Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments, *Br J Dermatol* 2019; 181(1):65-79.
74. Kang CNY, Shah M y Tan J, Rosacea: an update in diagnosis, classification and management, *Skin Therapy Lett* 2021; 26(4):1-8.
75. Mascarenhas NL, Wang Z, Chang YL y Di Nardo A, TRPV4 mediates mast cell activation in cathelicidin-induced rosacea inflammation, *J Invest Dermatol* 2017; 137(4):972-5.
76. Choi JE, Werbel T, Wang Z, Wu CC, Yaksh TL y Di Nardo A, Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation, *J Dermatol Sci*, 2019; 93(1):58-64.
77. Yuraitis M y Jacob CI, Botulinum toxin for the treatment of facial flushing, *Dermatologic Surg* 2004; 30(1):102-4.
78. Kranendonk SK, Ferris LK y Obagi S. Re: botulinum toxin for the treatment of facial flushing, *Dermatologic Surg* 2005; 31(4): 491.
79. Wollina U, Pompholyx, *Am J Clin Dermatol* 2010; 11(5):305-14.
80. Swartling C, Naver H, Lindberg M y Anveden I, Treatment of dyshidrotic hand dermatitis with intradermal botulinum toxin, *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(5):667-71.
81. Wollina U y Karamfilov T, Adjuvant botulinum toxin A in dyshidrotic hand eczema: a controlled prospective pilot study with left-right comparison, *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2002; 16(1):40-2.
82. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A y Goldberg DJ, Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea, *Dermatologic Surg* 2015; 41(Suppl 1):S9-16.
83. Eshghi G, Khezrian L y Alirezaei P, Botulinum toxin A in treatment of facial flushing, *Acta Med Iran* 2016; 54(7):454-7.
84. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI *et al.*, Assessment of skin physiology change and safety after intradermal injections with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face pilot study in rosacea patients with facial erythema, *Dermatologic Surg* 2019; 45(9):1155-62.
85. Al-Niaimi F, Glagoleva E y Araviiskaia E, Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and flushing, *Dermatol Ther* 2020; 33(6).
86. Vasconcellos JB, Santos IO y Antelo DAP, Use of botulinum toxin for rosacea: a pilot study, *Surg Cosmet Dermatology* 2021; 13:e20210019.
87. Ismail A, El-Kholy S y Farid C, Botulinum toxin type A in chronic non-dyshidrotic palmar eczema: a side-by-side comparative study, *J Dermatol* 2020; 47(6):601-8.
88. Zagui RMB, Matayoshi S y Moura FC, Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face: revisão sistemática com meta-análise, *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(6):894-901.
89. Zargaran D, Zoller F, Zargaran A *et al.*, Complications of cosmetic botulinum toxin A injections to the upper face: a systematic review and meta-analysis, *Aesthetic Surg J* 2022; 42(5):NP327-36.
90. Yeh YT, Peng JH y Peng HLP, Literature review of the adverse events associated with botulinum toxin injection for the masseter muscle hypertrophy, *J Cosmet Dermatol* 2018; 17(5):675-87.
91. Kwon JS, Kim ST, Jeon YM y Choi JH, Effect of botulinum toxin type A injection into human masseter muscle on stimulated parotid saliva flow rate, *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38(4):316-20.
92. Landau M, Nestor MS, Almeida AT y Al-Niaimi F, Botulinum toxin complications in registered and off-label aesthetic indications, *J Cosmet Dermatol* 2020; 19(10):2484-90.
93. Yiannakopoulou E, Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin, *Pharmacology* 2015; 95(1-2):65-9.
94. Scaglione F, Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice, *Toxins (Basilea)* 2016; 8(3):65.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en DCMQ® y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del 31 de enero de 2024 a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, Ciudad de México, Tel. 55-5659-9416, 55-5575-5171. Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Cuestionario

Usos *off-label* de la neurotoxina botulínica en dermatología. Una revisión narrativa

- Aparte de *Clostridium botulinum*, ¿cuáles son las otras especies de *Clostridium* de las que se obtiene la neurotoxina botulínica?
 - Clostridium perfringens*
 - Clostridium baratii* y *Clostridium butyricum*
 - Clostridium sordellii*
 - Clostridium tetani*
- ¿Cuál es el serotipo de toxina botulínica más empleado?
 - C
 - D
 - A
 - B
 - E
- ¿Cuáles son los elementos inmunológicos para la degradación de la NTB?
 - Complejo de histocompatibilidad II, antígeno CD19, IL-6
 - Complejo de histocompatibilidad I, antígeno CD4, IL-16
 - Complejo de histocompatibilidad II, antígeno CD24, IL-23
 - Complejo de histocompatibilidad I, antígeno CD34, IL-2
- De los siguientes, ¿cuál no es una indicación *off-label* de la toxina botulínica?
 - Reducción de cicatrices
 - Disminución de prurito
 - Acné
 - Rosácea
 - Hiperhidrosis
- ¿Qué células son inhibidas en el mecanismo de reducción de cicatrices queloides?
 - Queratinocito
 - Adipocito
 - Miocito
 - Fibroblasto
 - Células dendríticas
- ¿Cuál es la célula inhibida cuando se considera la inhibición del prurito?
 - Neutrófilo
 - Mastocito
 - Célula dendrítica
 - Célula de Merkel
- ¿Cuál es la sustancia principal que se inhibe en la modulación sebácea?
 - Sustancia P
 - Neuropéptido Y
 - Acetilcolina
 - Serotonina
 - Noradrenalina
- ¿Cuál marcador proinflamatorio neurogénico se ha logrado suprimir en el tratamiento de alopecia?
 - Sustancia P
 - Calcitonina
 - Óxido nítrico
 - TNF-alfa
 - Histamina
- ¿Cuáles son los receptores afectados para la disminución de los neuropéptidos vasoactivos con el empleo de toxina botulínica en la rosácea?
 - TRPV y TRPM
 - TRPV y TRPA
 - TRPM y TRPA
 - TRPP y TRML
- Dos ventajas del empleo de la neurotoxina botulínica sobre los corticosteroides
 - Accesibilidad y precio
 - Tipo de aplicación y dosis establecidas
 - Ausencia de telangiectasias y atrofia cutánea
 - Alteración metabólica y predisposición a infección local
- Contraindicación absoluta del empleo de toxina botulínica
 - Edad
 - Hiperglucemia
 - Empleo de corticosteroides
 - Hipersensibilidad conocida
 - Fiebre