

TOXINA BOTULÍNICA DILUÍDA COM LIDOCAÍNA + EPINEFRINA: REPORTE DE CASOS.

Botulin toxin diluted with lidocaine + epinephrine: case reports

Toxina botulínica diluída com lidocaína + epinefrina: relatos de casos.

Caroline Boneti Seibel¹, María Gabriela Scarimbolo².

RESUMEN

El **objetivo** de este estudio fue evaluar si el uso de un anestésico con vasoconstrictor (lidocaína + epinefrina) como diluyente de la toxina botulínica es capaz de simular instantáneamente el resultado final que normalmente se espera entre 7 y 14 días y evitar las molestias de la solicitud. También se analizará la eficacia sobre la duración del efecto y la sensación de dolor. **Reportes de casos:** Se usó lidocaína al 2% con epinefrina 1:50,000 como diluyente en 6 pacientes, cuyas ventajas fueron evaluadas clínicamente en cuanto a calidad y duración de los efectos. **Conclusión:** a través de la evaluación de casos clínicos se demostró la eficacia de la dilución de toxina botulínica con lidocaína + epinefrina (en lugar del uso de solución salina al 0,9%) evitando las molestias de la aplicación de TB-A por efecto de anestesia

Palabras clave: TB-A, toxina botulínica, dilución, lidocaína

ABSTRACT

The **objective** of this study was to evaluate whether the use of an anesthetic with vasoconstrictor (lidocaine + epinephrine) as a diluent of botulinum toxin is capable of instantly simulating the final result that is normally expected between 7 and 14 days and avoiding the discomfort of the application. Efficacy on duration of effect and pain sensation will also be analyzed. **Case reports:** 2% lidocaine with epinephrine 1: 50,000 was used as a diluent in 6 patients, whose advantages were clinically evaluated in terms of quality and duration of effects. **Conclusion:** through the evaluation of clinical cases, the efficacy of the dilution of botulinum toxin with lidocaine + epinephrine (instead of the use of 0.9% saline solution) was demonstrated, avoiding the discomfort of the application of TB-A due to the effect of anesthesia.

Keywords: TB-A, botulinum toxin, dilution, lidocaine

¹Cirurgiã- Dentista, Mestre em Ortodontia, Especialista em Harmonização Orofacial.

²Profa. de pós graduação em Harmonização Orofacial na Faculdade de Odontologia de Buenos Aires.

RESUMO

Objetivo desse trabalho foi avaliar se o uso do anestésico com vasoconstritor (lidocaína + epinefrina) como diluente da toxina botulínica é capaz de simular instantaneamente o resultado final que normalmente se espera entre 7 e 14 dias e evitando o desconforto da aplicação. Eficácia na duração do efeito e na sensação dolorosa também serão analisados. **Relato dos casos:** foi utilizado como diluente lidocaína a 2% com epinefrina 1: 50.000 em 6 pacientes, cujas vantagens foram avaliadas clinicamente quanto a qualidade e a duração dos efeitos. **Conclusão:** demonstrou-se por meio da avaliação de casos clínicos a eficácia da diluição da toxina botulínica com lidocaína + epinefrina (ao invés do uso de soro fisiológico 0,9%) evitando o desconforto da aplicação de TB-A devido ao efeito da anestesia.

Palavras-chaves: TB-A, toxina botulínica, diluição, lidocaína

INTRODUÇÃO

La toxina botulínica actúa en la unión neuromuscular, inhibiendo la liberación de acetilcolina de la terminal nerviosa, permitiendo el relajamiento de los músculos responsables de la producción de líneas de expresión¹. La acción de la toxina botulínica es rápida e irreversible cuando se une a la neurona presináptica en la unión neuromuscular, actuando sobre una endoproteasa dependiente del zinc para interrumpir algunos de los péptidos necesarios para la liberación de acetilcolina. Esta acción, que puede ser concluida en 2 semanas, destruye la unión neuromuscular afectada, causando parálisis muscular².

Vadoud-Seyedi J & Simonart T (2007) realizaron un estudio comparativo entre la Toxina Botulínica diluida en suero fisiológico y la misma diluida en lidocaína, evaluando las diferencias en la eficacia, la duración del efecto y la sensación dolorosa de la aplicación. La muestra fue sobre 29 pacientes con hiperhidrosis axilar. En la mitad se inyectó 50u de toxina Botox (Allegran) diluida en suero fisiológico y en los demás fue diluida en el anestésico. La cuantificación de la producción de sudor fue verificada con amido-iodo y también con los testimonios de los propios pacientes. La intensidad del dolor asociada a las inyecciones fue autoevaluada por medio de una escala analógica. Los resultados fueron semejantes en relación a la disminución de la sudoración y la duración del efecto de la toxina. Ambos tratamientos fueron bien tolerados y sin efectos adversos graves. La toxina diluida en lidocaína presentó reducción del dolor a la inyección, lo cual según los autores la convierte en el diluyente de preferencia en el tratamiento de la hiperhidrosis axilar.

Brown et al., (2018), evaluaron si el uso de anestesia local (lidocaína 1%) puede ser usado para prever los resultados del tratamiento con toxina botulínica y prevenir los efectos adversos de parálisis indeseada. En este estudio los autores inyectaron el anestésico en las regiones frontal y glabellar y analizaron al paciente 10 minutos después. De este modo los autores pudieron demostrar que el uso de la técnica de dilución de la toxina botulínica con lidocaína a 1% permite al profesional mapear previamente su distribución, determinando los puntos perfectos para su aplicación y limitando así la parálisis indeseada.

La utilización de TB-A en Odontología ya está establecida, utilizando solución salina al 0,9% sin conservantes como diluyente. La aplicación de TB-A todavía presenta algunos inconvenientes como la molestia durante la aplicación, la sensación de dolor y la espera de 7 a 14 días para analizar los resultados. Como los retoques y correcciones deben ser evitados al máximo para reducir el riesgo del "efecto vacuna", surgió la idea de reconstituir a TB-A con una solución anestésica con vasoconstritor, en vez de usar la solución salina al 0,9%, normalmente recomendado por los laboratorios.

El objetivo de este trabajo fue evaluar si el uso de anestésico con vasoconstrictor, como diluyente de la toxina botulínica, sería capaz de simular instantáneamente el resultado final, que normalmente se espera entre 7 y 14 días. Y también analizar si se logran evitar las molestias durante la aplicación de TB-A gracias al efecto de la anestesia.

INFORME DE CASOS CLÍNICOS

La pregunta del presente estudio fue verificar si el uso de anestésico con vasoconstrictor como diluyente de toxina botulínica es capaz de simular instantáneamente el resultado final que normalmente se espera entre 7 y 14 días. Si la respuesta es positiva, se reduciría la necesidad de retoques y correcciones y se evitaría el riesgo de formación de anticuerpos. En este estudio se utilizó lidocaína al 2% con epinefrina 1:50.000 como diluyente en 6 pacientes, cuyas ventajas serán evaluadas clínicamente en cuanto a calidad y duración de los efectos.

PROTOCOLO DE APLICACIÓN:

Durante este trabajo, seis pacientes de sexo femenino fueron sometidas al siguiente protocolo:

- Limpieza del rostro con agua y jabón.
- Asepsia con clorexidine.
- Dilución de la toxina botulínica de la marca Dysport 300u de 2 maneras:
 - 1 ml de lidocaína 2% con epinefrina,
 - 1 ml de suero fisiológico 0,9%
- Marcación de los puntos de aplicación.
- Hielo local previo para disminuir sensación dolorosa de la penetración de la aguja.
- Inyección del producto en el músculo occipitofrontal, segmentado en las dos mitades del rostro de cada paciente. En el lado derecho fue inyectada la toxina diluida en anestésico con vasoconstrictor; en el lado izquierdo, diluida en suero fisiológico.
- Orientación a las pacientes con respecto a los cuidados para no manipular la región y no realizar actividad física por 8 horas.

Todas las pacientes fueron evaluadas en el posoperatorio inmediato, 10 días después y 4 meses después de aplicación, en busca de diferencias en los resultados y en la duración de los efectos. **Figuras 1,2,3,4,5 e 6.**

Presentación de CASOS CLÍNICOS:



Figura 1. Paciente 1, de 43 años, imágenes con los períodos de aplicación de toxina botulínica en el músculo occipitofrontal, diluida en suero fisiológico en el hemi-rostro izquierdo y con el anestésico en el lado derecho.



Figura 2. Paciente 2, de 34 años, imágenes con los períodos de aplicación de toxina botulínica en el músculo occipitofrontal, diluida en suero fisiológico en el hemi-rostro izquierdo y con anestésico en el lado derecho.



Figura 3. Paciente 3, de 40 años, imágenes con los períodos de aplicación de la toxina botulínica en el músculo occipitofrontal, diluida en suero fisiológico en el hemi-rostro izquierdo y con anestésico en el lado derecho.



Figura 4. Paciente 4, de 38 años, imágenes con los períodos de aplicación de la toxina botulínica en el músculo occipitofrontal, diluida en suero fisiológico en el hemi-rostro izquierdo y con anestésico en el lado derecho.



Figura 5. Paciente 5, de 34 años, imágenes con los períodos de aplicación de la toxina botulínica en el músculo occipitofrontal, diluida en suero fisiológico en el hemi-rostro izquierdo y con anestésico en el lado derecho.



Figura 6. Paciente 6, de 38 años, imágenes con los períodos de aplicación de la toxina botulínica en el músculo occipitofrontal, diluida en suero fisiológico en el hemi-rostro izquierdo y con anestésico en el lado derecho.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demostraron que la lidocaína con vasoconstrictor puede ser una buena opción para diluir la toxina botulínica. De las 6 pacientes testeadas, 4 presentaron relajamiento muscular inmediato en el hemi-rostro donde la dilución con anestésico fue testada, proporcionando la tan deseada visualización de los resultados que normalmente se esperan entre 7 a 14 días. De esta forma se evitaría la necesidad de futuros retoques, disminuyendo así el riesgo de generar anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica.

Los anestésicos locales actúan estabilizando la membrana neuronal e inhibiendo el flujo iónico necesario para la iniciación y conducción de impulsos neuronales. Por medio de ese mecanismo, fibras eferentes son bloqueadas y la parálisis de los músculos se produce inmediatamente luego de la inyección local. Vasoconstrictores son frecuentemente adicionados a los anestésicos para disminuir la tasa de absorción vascular y permiten que más moléculas anestésicas alcancen la membrana nerviosa mejorando la duración de la anestesia⁵.

En los casos clínicos de este estudio se utilizó una dilución reducida en términos de volumen de los diluyentes (1 ml de suero fisiológico o de lidocaína con vasoconstrictor para 300u Dysport), lo que justifica una discreta respuesta de relajación inmediata a la aplicación. Nuestro objetivo fue obtener más cantidad de unidades de toxina botulínica en el menor volumen inyectado, motivo por el cual consideramos que ese menor volumen de anestésico como diluyente minimizó los efectos inmediatos en los resultados de nuestro trabajo. Consideramos que una mayor cantidad de lidocaína con epinefrina como diluyente, proporcionaría una parálisis muscular inmediata a la aplicación más potente y más cercana a lo que se espera encontrar como resultado de estos tratamientos. Probablemente realizando la dilución del mismo vial de TB-A en 2ml, la respuesta sería mejor, por lo tanto, serían necesarios más estudios en este sentido.

La reconstitución de la toxina en anestésico no interfirió en los resultados a corto y largo plazo. Todas las pacientes presentaron una respuesta satisfactoria y de forma simétrica en ambos lados del rostro en la evaluación a 10 días después de la aplicación. Observamos también que la reversión de la parálisis sucedió a los 4 meses aproximadamente en todas las pacientes tratadas y de forma similar en ambas técnicas de dilución utilizadas, demostrando una vez más que el uso del anestésico como diluyente no interfirió en la calidad ni en la duración de los resultados.

El estudio de Quadros et al., (2017) realizado en 15 pacientes con arrugas periorcarias concluyó que no hubo diferencias significativas en la aplicación de toxina botulínica diluida con solución salina 0,9% o con anestésico (lidocaína 2%) con vasoconstrictor (epinefrina 1:50.000). Los autores evaluaron diferencias en la simetría, durabilidad y tolerancia al dolor durante la aplicación y los efectos fueron muy semejantes, no habiendo disminución de la sensación dolorosa en el grupo con anestésico diluido.

Görgü et al., (2006) realizaron un estudio en 24 ratas adultas de Nueva Zelanda para testar la interacción de la Toxina Botulínica Tipo A con anestésicos locales. Los autores no diluyeron la toxina en anestésico: la propuesta de ellos fue inyectar anestesia infiltrativa (prilocaína, lidocaína y lidocaína con epinefrina) previamente a aplicación de la toxina en la región periauricular. Los resultados de ese estudio mostraron que los anestésicos no interferían en la eficacia de la toxina y demostraron ser un método seguro para disminuir la sensación dolorosa de la inyección. Los autores comentaron también sobre la aplicación de anestesia tópica para reducción de la sensación dolorosa lo cual, según ellos mejora el dolor de la penetración de la aguja pero no la distribución de la sustancia.

Gassner et al., (2000) condujeron un estudio randomizado en 10 voluntarios donde evaluaron los efectos de la aplicación de toxina botulínica tipo A diluida en lidocaína con epinefrina en los músculos frontales, corrugadores y procerus en el hemi-rostro de cada uno de los pacientes. En el otro hemi-rostro fue inyectada la misma dosis de toxina reconstituida con igual volumen de solución salina (5ml de diluyente para cada 100u de toxina) para servir como control. El objetivo del trabajo fue evaluar las diferencias entre las referidas reconstituciones, en relación a la eficacia y a la predicción de los resultados. Como resultado de este estudio,

el lado experimental (Toxina botulínica tipo A + lidocaína + epinefrina) presentó igual eficacia, promoviendo parálisis muscular instantánea y posibilitando un feedback inmediato sobre la extensión de la acción de la toxina.

En el presente estudio la eficacia de la toxina no fue afectada positivamente ni negativamente por el anestésico en relación a la calidad y duración de los resultados. La reconstitución de la toxina botulínica en lidocaína con epinefrina presentó como ventaja la simulación inmediata de los resultados del tratamiento, evitando de esa manera la necesidad de futuros retoques, los cuales deben siempre ser evitados por el riesgo de producción de anticuerpos a la sustancia.

La gran ventaja de la técnica de dilución sugerida en nuestro estudio fue el relajamiento muscular inmediato promovido por el uso de anestésico sumado al vasoconstrictor como diluyente. Esto permite al profesional valorar la extensión del efecto que tendrá la toxina botulínica después del período de 7 a 14 días, evitando de esa manera la necesidad de eventuales retoques, los cuales pueden causar la producción de anticuerpos neutralizantes.

CONCLUSÃO

En base a los resultados de nuestro estudio se concluye que la eficacia de la TB-A diluida en lidocaína con epinefrina fue muy similar a la misma diluida en solución fisiológica 0,9% como lo sugerido en el prospecto del laboratorio. No hubo diferencias en relación a la calidad y a la duración de los resultados. La reconstitución de la toxina botulínica A en lidocaína parece ser una buena alternativa de dilución, no presenta desventajas en relación a la dilución en solución salina recomendada por el laboratorio y también promueve un relajamiento instantáneo de la musculatura, permitiendo un feedback inmediato sobre la extensión de la acción de la toxina y evitando así la necesidad de futuras correcciones que pueden causar la tan temida producción de anticuerpos. No obstante, sugerimos más estudios, con mayor volumen de diluyente y con muestras de mayores dimensiones.

REFERENCIAS

1. Das Gupta, BR.; Sugiyama, H: A common subunit structure in Clostridium botulinum type A, B and E toxins. **Biochem Biophys Res Comm** 1972; 48:108-112.
2. Hambleton, P. Clostridium botulinum toxins: A general review of involvement in disease, structure, mode of action, and preparation for clinical use. **J Neurol**. 1992; 239:16-20.
3. Vadoud-Seyedi, J.; Simonart, T. Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine or in normal saline: a randomized, side-by-side, double-blind study. **British Journal of Dermatology**. 2007;156:986–989.
4. Brown, L.; Taylor, D.; Weiss, E. Predictive Techniques for Neurotoxin Outcomes. **Dermatologic Surgery**, 2018.
5. Sims, M.N. Local anesthetic agents: Basic pharmacology. Upper Extremity Anesthesia. In: McCarthy JG, et al. (eds). **Plastic Surgery**. WB Saunders: Philadelphia, pp. 4308-4309, 1990.
6. Quadros, M. et al. Randomized study comparing onabotulinum toxin diluted in lidocaine and epinephrine versus saline solution for the treatment of periorcular lines. **Surg Cosmet Dermatol**. 2017; 9(2):152-155.
7. Metin Görgü et al. Interaction of Botulinum Toxin Type A with Local Anesthetic Agents: An Experimental Study with Rabbits. **Aesth. Plast. Surg**. 2006; 30:59-64.
8. Gassner, H. G.; Sherris, D. A. Addition of an Anesthetic Agent to Enhance the Predictability of the Effects of Botulinum Toxin Type A Injections: A Randomized Controlled Study. **Clin Proc**. 2000; 75:701-704.