

Uso de toxina botulínica tipo A en fenómeno de Raynaud, a propósito de un caso.



Dr. Jorge Ángel
Cirujano Plástico, Universidad Militar Nueva Granada.

Dr. Francisco Zambrano
Residente IV Año, Universidad el Bosque.

“Use of botulinic toxin type A in Raynaud phenomenon, a case report.”

RESUMEN

A continuación, se presenta el caso clínico de una paciente femenina adulta con antecedente de Tiroiditis de Hashimoto, quien cursa con fenómeno de Raynaud en manos, de forma bilateral, siendo refractario al manejo farmacológico con calcioantagonistas, inhibidores de la fosfodiesterasa y cumarínicos.

Debido a la evolución tórpida del cuadro clínico de la paciente, se consideró por parte de Cirugía Plástica la aplicación de Toxina Botulínica tipo A periarterial interdigital bilateralmente como última línea de manejo terapéutico, obteniendo respuesta favorable en un tiempo de evolución de 12 meses.

PALABRAS CLAVES

Toxina Botulínica tipo A, Enfermedad de Raynaud, Mano, Dolor, Cianosis (DeCS).

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de Raynaud consiste en episodios paroxísticos y reversibles de vasoconstricción periférica en respuesta a estímulos como disminución de temperatura (frío), aumento de presión extracorpórea (compresión), uso de fármacos vasoconstrictores, patologías autoinmunes asociadas o factores emocionales (estrés), no obstante, en algunos casos puede

presentarse de carácter idiopático (1)(2). La localización usual se evidencia en dedos de manos y pies y de forma menos frecuente en nariz, pabellones auriculares o pezones, presentando manifestaciones clínicas consistentes en cambios de coloración que evolucionan en tres formas secuenciales palidez (Isquemia), cianosis (hipoxia) y finalmente eritema (reperusión) (2).

Este Fenómeno posee un grado de presentación del cuadro clínico variable, presentándose en ocasiones con dos de las tres fases descritas previamente o con la totalidad de las mismas (1).

Adicionalmente, el Fenómeno de Raynaud puede clasificarse como Primaria o Secundaria con base en la alteración que se evidencie a nivel micro y macrovascular. Siendo esta primera (Primaria) una entidad sin ninguna relación con enfermedades subyacentes, cuya manifestación clínica constituye una exacerbación fisiológica en respuesta a la vasoconstricción secundaria a diversos estímulos, sin embargo, no se evidencia daño micro o macrovascular; es por esta razón que el tratamiento de la misma consiste en la modificación de estilos de vida (evitar ambientes fríos, minimizar situaciones de estrés, reducción de ingesta de cafeína, prevenir la ingesta de fármacos vasoconstrictores, prescindir del consumo de cigarrillo) y ocasionalmente terapia farmacológica con bloqueadores de los canales de calcio de tipo dihidropirimidinicos como agentes de primera línea o inhibidores de la fosfodiesterasa, análogos de la prostaciclina y antagonistas del receptor de endotelina como otras

formas de manejo (3). Por otro lado, el Fenómeno de Raynaud Secundario se presenta con episodios de mayor frecuencia y duración en contraste con la forma Primaria; los cuales generan alteraciones micro y macrovasculares evidenciadas en primera instancia por la presencia de alteraciones tróficas de la piel o úlceras y necrosis secundarias a la isquemia como eventos tardíos de la enfermedad. Esta forma de presentación está ampliamente relacionada con la presencia de patologías del tejido conectivo o patologías autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (4)(5).

No obstante, aunque en casos severos de Fenómeno de Raynaud Secundario se observa usualmente una respuesta insatisfactoria a las líneas de manejo tradicionales(3), existen reportes en la literatura de resultados satisfactorios con la utilización de Toxina Botulínica, la cual es un producto de fermentación bacteriana proveniente de *Clostridium botulinum* (bacteria anaerobia GRAM-positiva) con la subsecuente producción de neurotoxinas (componente proteínico) clasificadas en siete tipos serológicamente diferentes (A, B, C1, D, E, F, G), encontrándose la primera y segunda de forma comercial, siendo la Toxina Botulínica tipo A la más estudiada y utilizada (1)(6).

El mecanismo de acción de la Toxina Botulínica posterior a la administración intramuscular de la misma en el vientre muscular, se evidencia en la placa motora cuyo mayor efecto terapéutico es secundario a la inhibición de la liberación de Acetilcolina, generando de esta forma un estado de denervación química con la consecuente relajación muscular (7). Sin embargo, en respuesta a esta denervación, se genera proliferación dendrítica lo cual conlleva la aparición de ramificaciones de origen dendrítico hacia la célula muscular, permitiendo de esta forma la pérdida parcial del efecto terapéutico descrito, lo que se traduce en una duración terapéutica de 3 a 4 meses.

Se debe tener en cuenta que en circunstancias normales, el transporte de Acetilcolina en las zonas de sinapsis colinérgica se lleva a cabo por medio de vesículas y su unión a la membrana celular por medio de complejos proteínicos N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) que incluyen la vesicle-associated membrane protein (VAMP) (objetivo de acción de la Toxina Botulínica tipo B) y la synaptosome-associated protein of 25 kDa (SNAP 25) (sitio de acción de la Toxina Botulínica tipo A), progresando a la liberación del Acetilcolina en la hendidura sináptica por medio de exocitosis, posterior a lo cual la Acetilcolina atraviesa el espacio sináptico y se une a receptores nicotínicos (localizados en células musculares) generando de esta forma la contracción muscular(8).

Con base en lo anteriormente descrito, se ha propuesto que la Toxina Botulínica disminuye el dolor de forma directa al generar modificaciones moleculares que inciden en el funcionamiento de las fibras nociceptivas e indirectamente disminuyendo la actividad excesiva o disfuncional a nivel muscular (1).

Sin embargo, también es posible definir su mecanismo de acción en tres grandes posturas como lo son la capacidad de bloqueo neuromuscular y mejoría de dolor con base en la modulación de la liberación de los diferentes neuropéptidos involucrados en la génesis del dolor y disminución de la isquemia como causa de dolor (1)(8).

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente femenina de 27 años de edad residente en la ciudad de Manizales (Caldas) quien consulta al servicio de Cirugía Plástica el 12 de noviembre del 2015 debido a cuadro clínico de diez meses de evolución consistente en la presencia de fenómeno de Raynaud asociado a dolor de intensidad severa, cianosis digital y úlceras a nivel de pulpejos (Figura.1), con antecedente de Tiroiditis de Hashimoto e Hipertiroidismo, en manejo farmacológico con metimazol, posterior a lo cual la paciente se presenta euroidea.



Figura 1. Fenómeno de Raynaud. Isquemia y úlceras distales en tercer dedo de mano derecha tratada con 80 U de BTX-A bilateralmente.



Figura 2. Remisión de úlceras y cambios tróficos de la piel Control 6 meses posterior a tratamiento con Toxina Botulínica tipo A (80 U) en ambas manos.

Durante la evolución del cuadro clínico la paciente fue valorada por el Servicio de Reumatología y manejada en primera instancia con nifedipino sin respuesta favorable, por lo cual se adicionó un inhibidor de la fosfodiesterasa sin embargo, a pesar de asociación farmacológica y un año del manejo farmacológico descrito, se evidenció persistencia de las manifestaciones clínicas secundarias al fenómeno de Raynaud por lo cual se asoció manejo cumarinico de tipo warfarina con posterior evolución estacionaria y agudización de la sintomatología, razón por la cual consulta al Servicio de Cirugía Plástica en noviembre de 2015, donde se llevó a cabo la realización y análisis de la historia clínica correspondiente para la identificación de las características sintomáticas principales secundarias a la alteración de la perfusión digital y síntomas asociados; y valoración de dolor por medio de la escala de EVA (Figura 3) y de esta forma lograr objetivizar la respuesta terapéutica de la paciente en evoluciones posteriores.

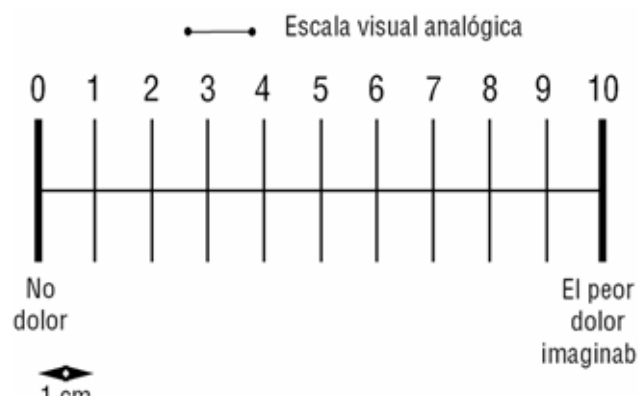


Figura 3. Escala EVA (graduación del dolor). Kremer E, Atkinson JH, Ignelzi RJ. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. Pain. 1981; 10:241-8

Gracias a la metodología previamente descrita para la valoración de la paciente, durante la primera consulta por Cirugía Plástica se obtuvo una puntuación de nueve en la escala de EVA asociado a manifestaciones clínicas como variabilidad en la coloración de la piel, cambios tróficos, y úlceras descritas en pulpejos, las cuales se registraron fotográficamente en cada valoración ambulatoria por Cirugía Plástica para el adecuado control de la evolución gracias a la valoración de registros fotográficos posteriores.

Previo a la certificación de la no existencia de contraindicaciones para el uso de Toxina Botulínica tipo A, se decide iniciar manejo con la misma con la administración de 10 unidades por cada paquete vascular metacarpiano a la altura de la articulación metacarpofalángica con un total de 80 unidades divididas en partes iguales en cada mano.

Posteriormente, en la segunda valoración se encontró a la paciente con una puntuación de cero en la escala de EVA y evidencia al examen físico de mejoría del trofismo, crisis cianozantes, remisión y curación total de úlceras digitales y sin evidencia de complicaciones.

DISCUSIÓN

En este caso en particular se puede determinar que la presencia del fenómeno de Raynaud es secundario a la asociación de la patología autoinmune conocida dentro de los antecedentes médicos de la paciente (Tiroiditis de Hashimoto), manejada inicialmente a nivel farmacológico con calcio-antagonista, inhibidores de la fosfodiesterasa y cumarinicos tipo warfarina sin adecuada evolución del cuadro clínico, no obstante llama la atención la marcada resistencia terapéutica de la paciente lo cual constituye un cuadro bastante llamativo debido a la severidad de la sintomatología lo cual podría conllevar a graves complicaciones como pérdida anatómica de los dígitos.

Es por esta razón que el manejo del fenómeno de Raynaud refractario constituye un reto médico debido a la latente posibilidad de pérdida anatómica que conlleva su presencia, no obstante la aplicación de Toxina Botulínica tipo A periarterial interdigital merece especial atención ya que constituye una técnica cada vez más utilizada como tratamiento de casos severos y refractarios gracias a su mecanismo de bloqueo del vasoespasmo por inhibición de la vasoconstricción inducida por bajas temperaturas (frío) y prevención de reclutamiento de receptores alfa 2 en el músculo liso vascular.

Sin embargo, se debe realizar un adecuado balance riesgo/beneficio ya que puede presentarse debilidad de la musculatura intrínseca como complicación principal del uso de esta toxina.

CONCLUSIÓN

La aplicación de toxina botulínica tipo A, representa una importante aproximación terapéutica no quirúrgica, opción de manejo médico en los pacientes que padecen fenómeno de Raynaud previo a la decisión de manejo quirúrgico como simpatectomía.

Al igual que en diferentes estudios, se ha evidenciado notoria mejoría a nivel vascular y neurótica en una paciente resistente a las diferentes terapias conservadoras o farmacológicas descritas, con la ventaja de presentar alta tolerancia al manejo y bajo riesgo a complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neumeister MW, Nicole K, Webb B, Romanelli M. Minimally Invasive Treatment of Raynaud Phenomenon The Role of Botulinum Type A Minimally invasive Botulinum type A Raynaud phenomenon Treatment. *Hand Clin.* 2014;30(1):17–24.
2. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum Toxin Type A: A Treatment Option for Digital Ischemia in Patients With Raynaud's Phenomenon. *YJHSU.* 2009;34(3):446–52.
3. Beek AL Van, Lim PK, Gear AJL, Pritzker MR. Management of Vasospastic Disorders with Botulinum Toxin A. *Am Soc Plast Surg J.* 2006;217–26.
4. Wang L, Lei Q, Liu Y, Song G, Song C. A case report of the beneficial effects of botulinum toxin type A on Raynaud phenomenon in a patient with lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016;0 (December 2015):2015–7.
5. Neumeister MW. Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Raynaud's Phenomenon. *YJHSU.* 2010;35 (12):2085–92.
6. Motegi S, Yamada K, Toki S, Uchiyama A, Kubota Y, Nakamura T, et al. Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: A prospective, case series study. *J Dermatology, Japanese Dermatological Assoc.* 2016; (June 2015): 56–62.
7. Rtitle CRA, Kalliainen LK, Otd VHOB, Otr L. Current uses of botulinum toxin A as an adjunct to hand therapy interventions of hand conditions. *J Hand Ther.* 2014;27(2):85–95.
8. Neumeister MW. The Role of Botulinum Toxin in Vasospastic Disorders of the Hand. *Hand Clin.* 2015;31(1):23–37.