

## EFICACIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL MANEJO DE LA RINITIS ALÉRGICA GRAVE PERSISTENTE

Marynel Méndez <sup>1</sup>, Ghabriela Albarrán <sup>2</sup>, Irene Papa <sup>3</sup>

---

**RESUMEN:** *Introducción: La aplicación de la toxina botulínica intratubinal es un tratamiento novedoso que se realiza en una sola intervención, con mínima invasión y acción terapéutica prolongada. Objetivo: Determinar la eficacia de la toxina botulínica en el manejo de la rinitis alérgica grave persistente. Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, de análisis comparativo (grupo esteroide intranasal y antihistamínico [n=10] vs grupo toxina botulínica[n=10]) de la evolución de los pacientes pre y post tratamiento, a través de la evaluación después de 1, 3 y 5 meses del inicio del tratamiento. Resultados: La edad promedio de 35±10 años. El prurito nasal post tratamiento en los primeros 21 días comparable en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa, para el día 30 hasta los 5 meses de seguimiento significativamente menor. El estornudo no se redujo de forma significativa en el seguimiento después del tratamiento. La rinorrea y la coriza nasal tuvieron una reducción estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) en el grupo de toxina botulínica durante los 5 meses de seguimiento. La obstrucción nasal se redujo en el grupo de toxina botulínica sin diferencia estadísticamente significativa por grupo. Conclusión: La toxina botulínica tipo A es efectiva como terapéutica en el control de los síntomas de la rinitis grave y persistente de pacientes adultos.*

**PALABRAS CLAVES:** *toxina botulínica, rinitis alérgica, antihistamínicos, esteroides intranasales.*

**ABSTRACT:** *Introduction: The application of intratubinal botulinum toxin is a novel treatment that is performed in a single intervention, with minimal invasion and prolonged therapeutic action. Objective: To determine the efficacy of botulinum toxin in the management of severe persistent allergic rhinitis. Methods: A prospective study was conducted, comparative analysis (intrasal steroid and antihistamine group [n = 10] vs botulinum toxin group [n = 9]) of the evolution of patients before and after treatment, through evaluation after 1, 3 and 5 months after the start of treatment. Results: The average age was 35 ± 10 years. Post-treatment nasal pruritus in the first 21 days were comparable in both groups, without statistically significant difference, for day 30 to 5 months of follow-up it was significantly lower. Sneezing did not significantly reduce follow-up after treatment. Rhinorrhea and nasal coryza had a statistically significant reduction ( $p<0.05$ ) in the botulinum toxin group during the 5-month follow-up. Nose obstruction was reduced in the botulinum toxin group if statistically significant difference per group. Conclusion: Botulinum toxin type A was effective as a therapy in the control of severe and persistent rhinitis symptoms in adult patients.*

**KEY WORDS:** *botulinum toxin, allergic rhinitis, antihistamines, intranasal steroid*

<sup>1</sup> Médico Cirujano. Especialista en Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. ORCID: 0000-0002-0400-3001

<sup>2</sup> Médico Cirujano. Residente de Postgrado. Especialidad en Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. ORCID: 0000-0001-9952-0097

<sup>3</sup> Médico Cirujano. Especialista en Otorrinolaringología, Rinología y Cirugía facial. Hospital Universitario de Caracas. ORCID: 0000-0001-9981-9638

Recibido:08/07/2022

Aceptado: 18/11/2022

## INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica, es el tipo más común de rinitis crónica. Se define como la inflamación de la mucosa nasal ante la exposición a un alérgeno. Es un problema común que afecta al 10-20% de la población mundial adulta y el 40 % de los niños <sup>1</sup>. La rinitis alérgica grave persistente se califica cuando los síntomas están presentes por más de 4 días a la semana y más de 4 semanas consecutivas, y se presentan síntomas y signos que afectan significativamente las actividades de la vida cotidiana, escolaridad, entorno laboral, sueño, y/o son considerados como molestos <sup>2</sup>.

La toxina botulínica es una neurotoxina purificada derivada de *Clostridium botulinum*, de la cual existen siete serotipos. Actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina

de la neurona presináptica en la unión neuromuscular<sup>2</sup>. Se sintetiza como una cadena única de 150 kilodaltons, que es clivada por la tripsina u otras enzimas bacterianas formando una cadena pesada (100 KDa) y otra liviana (50 KDa), que se unen por un enlace disulfuro. Esta molécula tiene la propiedad de bloquear la liberación de acetilcolina de las vesículas sinápticas en la unión neuromuscular <sup>3</sup>.

La rinitis alérgica es la primera enfermedad causa de consulta por condiciones alérgicas en otros países, con una prevalencia de 10% a 25%, y causando la disminución de la calidad de vida de los pacientes <sup>4</sup>. Una alternativa terapéutica es el uso de la toxina botulínica, la cual representa una disminución del costo del tratamiento y la administración diaria de medicamentos. Uno de los estudios más grandes fue el realizado en el año 2013, en México, dando como resultado que la toxina botulínica tipo A es más efectiva en la mejoría de los síntomas (rinorrea, estornudos, prurito y obstrucción nasal) que la loratadina y la mometasona intranasal para el tratamiento de la rinitis alérgica;

además, es segura, cómoda y bien tolerada <sup>5</sup>.

En esto radicó la necesidad de determinar la eficacia de la toxina botulínica en el manejo de la rinitis alérgica grave persistente en comparación con el tratamiento a base de antihistamínicos orales y esteroides intranasales. No se ha realizado una investigación similar en el Hospital Universitario de Caracas, ni a nivel nacional. Además, de demostrar su eficacia, correspondería a una alternativa novedosa en el tratamiento médico de los pacientes que acuden al Servicio de Otorrinolaringología de este centro de salud y padecen esta afección.

El objetivo de la investigación determinar la eficacia de la toxina botulínica en el manejo de la rinitis alérgica grave persistente en pacientes adultos que acudieron a la consulta de Rinología del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Caracas en el periodo enero – octubre 2020.

## **MÉTODOS**

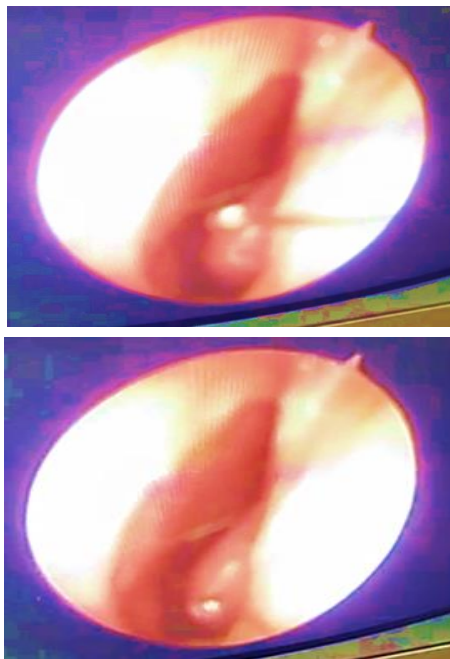
La investigación de tipo prospectivo, intervencionista, experimental, de análisis comparativo. El área de estudio es el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Caracas, específicamente la consulta de Rinología. Se consideró la población de estudio un total 98 pacientes que acudieron a la consulta de rinología y la muestra se estableció en 20 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica grave persistente en el periodo comprendido entre enero – octubre 2020.

Los datos clínicos se obtuvieron de pacientes que desearon participar en el estudio previa firma del consentimiento informado, mayores de 18 años de edad, y sin contraindicaciones para el uso de antihistamínicos orales, esteroides intranasales ni toxina botulínica. La información se recopiló a través del instrumento de recolección de datos, en donde se encuentran identificadas las variables en estudio.

El estudio fue doble ciego, siendo los pacientes distribuidos al azar en 2 grupos: el grupo 1 al cual se le administró tratamiento con antihistamínicos y esteroides

intranasales, y el grupo 2 al cual se le administró la toxina botulínica tipo A intratubinal.

El grupo 1 cumplió antihistamínicos en dosis de 10 mg vía oral orden día y esteroides intranasales (mometasona) en dosis de 100 µg por día en cada fosa nasal durante el tiempo del estudio, y el grupo 2 recibió 5 UI de toxina botulínica tipo A en dosis única en el cornete inferior de forma bilateral (Figura1).



**Figura 1.** Infiltración de toxina botulínica en cornetes inferiores bajo visión endoscópica.

**Fuente:** Elaboración propia.

Para la evaluación de los síntomas y signos se les solicitó a los pacientes que contesten el cuestionario de Puntuación Total de Síntomas Nasales (Este cuestionario es un sistema de puntuación que evalúa la rinorrea, los estornudos, el prurito y la obstrucción nasal mediante una escala de severidad de 0 a 3. Se hizo seguimiento a los 7 días, 21 días, 1 mes, 3 meses y 5 meses post tratamiento.

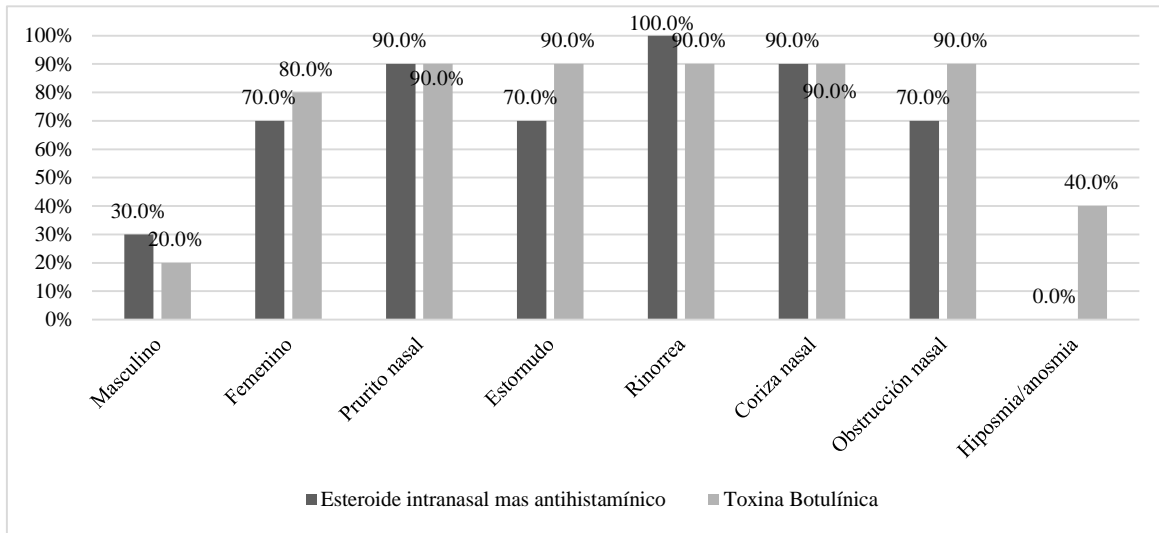
Se realizó una base de datos en el programa estadístico SPSS 26 (IBM, Chicago, EE.UU.), el análisis estadístico de los datos se realizó por medio de estadística descriptiva, media, desviación estándar, frecuencia y porcentajes. El análisis bivariado de comparación de ambos grupos (toxina botulínica vs esteroides y antihistamínicos) se realizó con la prueba exacta de Fisher, se consideró como estadísticamente significativo cuando  $p < 0,05$ . Se utilizó el programa Microsoft Excel para dar formato a las tablas y gráficos.

## RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 20 pacientes divididos en dos grupos el grupo de toxina botulínica (n=10) y otro grupo de esteroides y antihistamínicos (n=10). La edad promedio fue de  $35\pm 10$  años, siendo en el grupo de esteroide intranasal de  $33,6\pm 12,2$  años mientras que en el grupo de toxina botulínica fue de  $36,6\pm 8,9$  años. La distribución por sexo fue homogénea en ambos grupos, de la misma forma se observó que basalmente antes de la intervención los síntomas fueron comparables en ambos grupos (Gráfico 1). Al evaluar la duración de los síntomas todos los pacientes de ambos grupos refirieron que tenían una duración de más de 4 días a la semana por 4 semanas por lo que fue estadísticamente significativo por grupo ( $p=0,0$ ). La calidad de vida de los pacientes fue estadísticamente significativa por grupo ( $p<0,0001$ ), donde el 100,0% de los pacientes de esteroide intranasal y antihistamínico oral refirieron afectación en 4 ítems consultados.

El prurito nasal post tratamiento en los primeros 21 días fueron comparables en ambos grupos, sin

diferencia estadísticamente significativa, para el día 30 hasta los 5 meses de seguimiento fue significativamente menor a partir del día 30. En relación al estornudo en el seguimiento después del tratamiento no hubo significancia estadística en cuanto a la reducción del síntoma. La rinorrea se observó que desde el día 7 hasta los 5 meses hubo una reducción estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) en el grupo de toxina botulínica. La coriza nasal a los 7 días de tratamiento en ambos grupos fueron comparables ( $p=0,58$ ), sin embargo, a partir del día 21 se encontró que hubo una reducción estadísticamente significativa ( $p=0,005$ ) de la coriza nasal hasta los 5 meses donde no hubo caso en el grupo de toxina botulínica, frente al 60,0% de los casos del grupo de esteroide más antihistamínico que a los 5 meses persistían con el síntoma,  $p=0,01$ . Los casos de obstrucción nasal disminuyeron en el grupo de toxina botulínica, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con el otro grupo de esteroides más antihistamínicos. Sólo hubo un caso de hiposmia/anosmia en



**Gráfico 1.** Características basales de los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

**Fuente:** Elaboración propia.

el grupo de toxina botulínica que se mantuvo hasta el día 7, posteriormente en los controles sucesivos no hubo casos de tal síntoma.

## DISCUSIÓN

La rinitis alérgica es causada por reacciones mediadas por inmunoglobulina E (IgE) a alérgenos inhalados y es una de las afecciones crónicas más comunes a nivel mundial. La RA a menudo coexiste con el asma y la conjuntivitis y es un problema de salud global que causa una gran disconfort en todo el mundo. La rinitis

alérgica perjudica la calidad de vida, afecta la vida social, la escuela y el trabajo, y está asociada con costos económicos sustanciales<sup>6</sup>.

En el presente estudio se comparó el efecto de la inyección intranasal de toxina botulínica tipo A versus los esteroides inhalados más antihistamínicos, evidenciando que bajo condiciones basales similares en ambos grupos, se demostró que la toxina botulínica tiene un efecto estadísticamente significativo en el control del prurito nasal, rinorrea, y coriza nasal, sin embargo, en relación a

los estornudos, obstrucción nasal e hiposmia, se encontró que tiene una reducción no significativa de los mismos. Hashemi et al;<sup>7</sup> demostraron que después de dos meses de terapia, la gravedad general de la rinitis disminuyó al mismo nivel cuando los participantes recibieron toxina botulínica o cetirizina.

Los hallazgos del presente estudio concuerdan con lo reportado por Rinzin et al., en 2021, quien en una revisión sistemática y metanálisis respaldan el uso de toxina botulínica tipo A como tratamiento para la rinitis crónica hasta por 24 semanas. Los efectos de toxina botulínica tipo A mejoraron los síntomas y la calidad de vida<sup>8</sup>.

La toxina botulínica tipo A fue informada por Sharri et al, por primera vez en 1995 como inhibidor de los nervios autónomos.<sup>2</sup> Recientemente, se han postulado cinco mecanismos de acción para los efectos de toxina botulínica tipo A en el revestimiento de la cavidad nasal como sigue:<sup>9</sup> (1) inhibición de la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas colinérgicas en la mucosa nasal, (2) inhibición de liberación de acetilcolina

de las terminales presinápticas del ganglio esfenopalatino, (3) inducción de apoptosis en las glándulas nasales, (4) supresión de la aparición de mediadores inflamatorios (p. Ej., SP y péptidos intestinales vasoactivos) en la mucosa nasal, y (5) reducción de la infiltración de eosinófilos y la dilatación capilar en la mucosa nasal<sup>10</sup>. Rinzin et al., 2021<sup>8</sup> sugieren que se considere el tratamiento con toxina botulínica tipo A después de todos los demás tratamientos estándar de atención para la rinitis alérgica, incluida la inmunoterapia con alérgenos específicos.

Según los patrones de inervación del sistema nervioso autónomo, los nervios colinérgicos modulan principalmente las funciones glandulares, mientras que las funciones vasculares están controladas por los nervios adrenérgicos. Además, los receptores muscarínicos de acetilcolina en las células endoteliales vasculares son resistentes a la atropina, un agente anticolinérgico. Por lo tanto, la inhibición de las actividades colinérgicas por toxina botulínica tipo A puede desempeñar un papel solo en la reducción de la rinorrea (función

glandular). Se ha demostrado que los pacientes con varios subtipos de rinitis crónica que han experimentado fracasos de terapias estándar, como antihistamínicos, aerosoles de esteroides intranasales o inmunoterapias, y se vieron beneficiados con la toxina botulínica tipo A. Sin embargo, los beneficios de la toxina botulínica tipo A se demostraron hasta las 24 semanas<sup>8-10</sup> similar a lo encontrado en el presente estudio.

## CONCLUSIONES

La dosis de 5 UI de toxina botulínica tipo A fue efectiva como terapéutica en el control de los síntomas la rinitis grave y persistente de pacientes adultos a los 5 meses de seguimiento. Es segura y ofrece comodidad para el paciente, ya que se realiza en una sola intervención y sin dolor. El tratamiento con antihistaminicos vía oral y esteroide intranasal es efectivo contra la rinitis alérgica, con la limitante de que se requiere la aplicación diaria, en contraste con la aplicación en dosis única de la toxina botulínica tipo A intratubinal, que a largo plazo tiene un costo por paciente más bajo que el

tratamiento prolongado con antihistamínicos y esteroides tópicos nasales.

## REFERENCIAS

1. Klimek L., Bachert C., Pfaar O. y col. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Revista Springer*. 2019; 28: p. 255–276.
2. Rodríguez, M.; Serna, J., Ascencio M., y col. Eficacia de la toxina botulínica tipo A intratubinal para el tratamiento de la rinitis alérgica en pacientes adultos. *Revista Otorrinolaringológica Mexicana* 2013, 58 (1): p. 35-39.
3. Vincenti R, Toxina botulínica uso en medicina clínica y estética. Soarme [Internet]. [Consultado enero de 2018]. Disponible en: <https://www.soarme.com/archivos/1324369263.pdf>
4. Castelló, M., García, I., Castro, R y col. Rinitis alérgica y rinosinusitis. Una revisión necesaria. *Revista Cubana de Medicina*, 2004, 20 (1).
5. U.S. Food and Drug Administration. Highlights Of Prescribing Information of Botox. FDA [Internet]. 2021 [Consultado 7 de enero de 2021]. Disponible en <https://www.accessdata.fda.gov/>
6. Caro J. Evidencia y uso actual de toxina botulínica en patología



otorrinolaringológica. Rev.

Otorrinolaringología Cirugía Cabeza y Cuello. 2015; 75(1): 67-76.

7. Hashemi, S. Ikhovat, A., Amini, S., Pourghasemian, M. Comparing the Effects of Botulinum Toxin-A and Cetirizine on the Treatment of Allergic Rhinitis. Revista Internacional de Alergología. 2013, 62: 245-249.

8. Rinzin K, Hoang MP, Seresirikachorn K, Snidvongs K. Botulinum toxin for chronic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2021; 11(11):1538-1548.

9. L. *Sgambatti* Celis, M. Jañes Moral, M. Gil Melcón. Rinitis alérgica. Capítulo 54. En: Nariz y senos paranasales. España: Hospital Universitario de Salamanca; 2008.

10. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Hellings P. Up-date on neuro-immune mechanisms involved in allergic and non-. Rhinology. 2012; 50(3): 227- 235.

#### **CORRESPONDENCIA**

Marynel Méndez. Dirección: Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. Teléfono: 0212 6067470-0212606747. Dirección de correo electrónico: mdzc44@gmail.com