



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DEL NIÑO Y ORTOPEDIA DENTOMAXILAR**

**USO DE INYECCIONES DE TOXINA BOTULÍNICA EN PERSONAS CON
EPIDERMÓLISIS BULLOSA HEREDITARIA: SCOPING REVIEW**

Fernanda Andrea Salazar Riveros

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

SCOPING REVIEW

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE CIRUJANO DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Susanne Marie Krämer Strenger.

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dr. Ignacio Andrés Araya Cabello.

Prof. Dra. Mónica Lorena Firmani Villarroel.

COLABORADORES

Dra. Fernanda Paz Castrillón Silva.

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO 19/007 “Determinación de la asociación
Fenotipo-Genotipo en personas con Epidermólisis Bullosa”**

Santiago – Chile

2021



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DEL NIÑO Y ORTOPEDIA DENTOMAXILAR**

**USO DE INYECCIONES DE TOXINA BOTULÍNICA EN PERSONAS CON
EPIDERMÓLISIS BULLOSA HEREDITARIA: SCOPING REVIEW**

Fernanda Andrea Salazar Riveros

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

SCOPING REVIEW

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Susanne Marie Krämer Strenger.

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dr. Ignacio Andrés Araya Cabello.

Prof. Dra. Mónica Lorena Firmani Villarroel.

COLABORADORES

Dra. Fernanda Paz Castrillón Silva.

*A Constanza, Kevin y a todos
quienes viven con EB*

AGRADECIMIENTOS

Quisiera comenzar agradeciendo a Universidad de Chile por entregarme el sello indistinguible de la casa de estudios y educarme con miras de responsabilidad y compromiso social.

A la clínica de cuidados especiales quienes me hicieron ver la odontología desde la vereda de la empatía y la equidad. Especialmente a mi tutora, la Dra. Susanne Krämer, por hacerme parte de su equipo y permitirme conocer más de la vida de las personas con EB, gracias por creer en mis capacidades, guiarme y potenciarme en el curso de este trabajo. Sin duda se ha convertido en un gran ejemplo como mujer y cirujana dentista, la pasión que transmite es única y la dedicación por sus pacientes será mi guía a lo largo del camino profesional.

Agradezco a Constanza y a Kevin unos chicos del sur de nuestro país, en quienes fue inspirado este trabajo. Espero sinceramente que esta revisión sea un aporte para ustedes y que pueda contribuir al manejo sintomático de la condición y a una mejor calidad de vida.

A mi familia, Mauricio, Angélica y Cristóbal, les agradezco el amor y los valores que me han entregado durante toda la vida, son y serán mi motor siempre, los amo incondicionalmente. A Carmen y a Ricardo, mi familia adoptiva, gracias por empujarme a ser la mejor versión de mí misma siempre.

A mi familia santiaguina Andrea, Romina y Mauricio, quienes más que amigos han sido un sustento desde nuestros tiempos mechones en la facultad, gracias por ser parte de cada uno de mis logros y por hacerme parte de los suyos, son uno de los mejores regalos que me dio la Chile. A mis amigos Camila, Belén, Nicolás y Pilar, quienes han sido unos grandes compañeros durante los años de carrera, agradezco el apoyo, la confianza y en cariño que me han entregado estos años.

Finalmente quisiera agradecer a todos quienes me acompañaron durante esta etapa, amigos, compañeros, académicos y funcionarios, quienes hicieron de mi paso por la facultad unos años increíbles, los llevaré siempre en el corazón.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. RESUMEN | 8 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 9 |
| 3. MARCO TEÓRICO | 10 |
| 3.1 Ultraestructura de la piel y unión dermoepidérmica | 10 |
| 3.2 Epidermólisis Bullosa..... | 12 |
| 3.2.1 Pruebas diagnósticas en Epidermólisis Bullosa | 12 |
| 3.2.2 Clasificación de la Epidermólisis Bullosa | 14 |
| 3.2.3 Tipos principales de Epidermólisis Bullosa | 15 |
| 3.2.3.1 Epidermólisis Bullosa Simplex | 15 |
| 3.2.3.2 Epidermólisis Bullosa de la Unión..... | 16 |
| 3.2.3.3 Epidermólisis Bullosa Distrófica | 17 |
| 3.2.3.4 Epidermólisis Bullosa Kindler | 18 |
| 3.2.4 Características clínicas generales y complicaciones..... | 19 |
| 3.2.5 Enfoque Terapéutico | 20 |
| 3.3 Toxina Botulínica | 21 |
| 3.3.1 Mecanismo de acción..... | 22 |
| 3.3.2 Preparaciones farmacológicas | 24 |
| 3.3.3 Usos clínicos de la toxina botulínica..... | 25 |
| 3.3.4 Toxina Botulínica en Odontología | 26 |
| 3.3.5 Efectos Adversos | 27 |
| 3.2 Toxina Botulínica y Epidermólisis Bullosa | 28 |
| 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 29 |
| 5. OBJETIVOS | 29 |
| 5.1 Objetivo General..... | 29 |
| 5.2 Objetivos Específicos | 29 |
| 6. METODOLOGÍA | 30 |
| 6.1 Criterios de elegibilidad | 30 |
| 6.2 Fuentes de información | 30 |
| 6.3 Estrategia de búsqueda..... | 30 |
| 6.4 Selección de fuentes de evidencia | 30 |
| 6.4.1 Criterios de selección de artículos..... | 30 |
| 6.4.2 Proceso de selección de artículos..... | 31 |
| 6.5 Proceso de recolección de datos | 31 |
| 6.6 Lista de datos | 32 |

| | |
|---|-----------|
| 6.7 Valoración crítica de las fuentes de evidencia | 33 |
| 6.8 Síntesis de resultados | 33 |
| 7. RESULTADOS | 34 |
| 7.1 Fuentes de evidencia..... | 34 |
| 7.2 Características de los artículos y participantes..... | 35 |
| 7.3 Manifestaciones clínicas de la EB en las que se ha indicado TB | 35 |
| 7.4 Efectividad de la toxina botulínica en Epidermólisis Bullosa..... | 36 |
| 7.5 Esquema terapéutico, dosis y número de aplicaciones | 37 |
| 7.6 Efectos inesperados o adversos..... | 38 |
| 7.7 Aceptabilidad frente a la intervención | 38 |
| 7.8 Valoración crítica de las fuentes de evidencia | 40 |
| 8. DISCUSIÓN | 42 |
| 8.1 Indicaciones y efectos de la toxina botulínica en Epidermólisis Bullosa | 42 |
| 8.2 Procedimiento, dosis y duración del efecto | 45 |
| 8.3 Eventos adversos o inesperados..... | 45 |
| 8.4 Aceptabilidad y experiencia durante el procedimiento..... | 46 |
| 8.5 Valoración de la calidad de las fuentes de evidencia | 46 |
| 9. CONCLUSIÓN..... | 47 |
| 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 48 |
| 11. ANEXOS..... | 59 |

1. RESUMEN

Introducción: Las personas que viven con Epidermólisis Bullosa (EB) manifiestan características clínicas únicas, debido a mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales que regulan la fisiología de la membrana basal. Aún no existe un tratamiento curativo y la necesidad de una terapia de alivio de síntomas resulta esencial. La finalidad de esta revisión es integrar los datos disponibles sobre el uso de toxina botulínica (TB) en pacientes con EB, así como describir, el efecto, eventos adversos y el confort del paciente con la terapia.

Metodología: Se realizó un *scoping review*. La búsqueda se llevó a cabo en cinco bases de datos, desde 1947 a septiembre del 2020, sin restricción de tipo o estado de publicación e idioma. Se incluyeron artículos en los que se indicaba el uso de TB en personas con EB, relatando resultados de administración.

Resultados: Se incluyeron 6 artículos en los que se relató el uso de TB en personas con EB, incluyendo 14 pacientes entre los 6 y 46 años, con EB simplex localizada o severa y EB distrófica recesiva severa. Los hallazgos sugieren que se ha usado la TB para controlar la hiperhidrosis plantar, dolor a causa de ampollas plantares, espasmos de esfínter anal o esfínter anal hipertensivo a causa de fisuras anales. Todas las intervenciones se realizaron con TB tipo A, 2 pacientes experimentaron fracaso de la terapia. Dentro de los eventos inesperados se observó disfagia, xerostomía, incontinencia y aumento del dolor. En general el procedimiento fue bien tolerado, salvo por un paciente que no aguantó el dolor durante la terapia.

Conclusión: La TB podría ser eficaz para el manejo de complicaciones en pacientes con EB, más aún cuando terapias convencionales o de primera línea fallan. Los eventos adversos relatados en la condición son menores y la terapia bien tolerada por los pacientes. Sin embargo, limitaciones metodológicas de los artículos incluidos no permiten establecer con certeza la efectividad y seguridad de la intervención.

2. INTRODUCCIÓN

La epidermólisis bullosa hereditaria (EB) corresponde a un grupo de trastornos que afectan a la piel y mucosas, cuya característica principal es la fragilidad epitelial causada por una mutación genética que provoca anomalías estructurales, formando ampollas y úlceras ante fricción mínima. Su vasta variabilidad fenotípica y las consecuentes manifestaciones clínicas son diversas, varían desde fenotipos leves de buen pronóstico a severos con compromiso sistémico y letalidad temprana (Fine y cols., 2014; Has y cols., 2020).

Las personas que viven con EB presentan una amplia gama de complicaciones que a diario y en su conjunto afectan la calidad de vida. En una revisión sistemática se detectó que el dolor es uno de los síntomas más incapacitantes, tanto en niños como adultos. Se han generado diversos protocolos para abordar tanto el dolor y mejores prácticas durante la atención (Togo y cols., 2020).

La fundación DEBRA es la entidad encargada de velar por una atención integral para las personas con EB, así también, del desarrollo de alternativas terapéuticas. Según lo estipulado por DEBRA Chile, en nuestro país viven 232 personas con EB, de las que un 60% corresponde a un tipo leve y un 40% posee una condición de mayor severidad (MINSAL, 2018).

La constante necesidad de tratamiento que requieren las personas con EB tiene por efecto la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas en pro de la salud general del paciente, control de la sintomatología y complicaciones asociadas y por sobre todo contribuir a mejorar la calidad de vida.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ULTRAESTRUCTURA DE LA PIEL Y UNIÓN DERMOEPIDÉRMICA

Resulta necesario ahondar en la estructura de la piel, para comprender las características de la EB. La piel es un órgano complejo y extenso sin soluciones de continuidad, ya que, en regiones específicas da paso a las membranas mucosas cubriendo así todo el organismo, es considerada la frontera del cuerpo humano, permitiendo la comunicación de este con el medio externo. En ella recaen funciones de protección ante agentes extrínsecos, hidratación, termorregulación, excreción y secreción e inmunológica (Kolarsick y cols., 2011).

La conforman tres capas llamadas epidermis, dermis e hipodermis. La epidermis es la capa más externa, constituida a partir de un epitelio escamoso estratificado cuya unidad fundamental corresponde a queratinocitos, además de una vasta población celular entre las que incluyen células Langerhans y de Merkel, se estima que mide entre 0,4 a 1,5mm de espesor siendo mayor en palmas y plantas. La dermis, corresponde a la capa subyacente, es un tejido conectivo amorfo que otorga flexibilidad, elasticidad y resistencia a la tracción, está compuesta de fibroblastos, los que sintetizan colágeno, una proteína estructural capaz de resistir estrés y elastina, proteína que confiere elasticidad al tejido. La hipodermis, es la capa más interna, también llamada tejido celular subcutáneo y está conformada por células lipídicas las que al producir leptina regulan el peso corporal, además de funcionar como reserva energética para el cuerpo (Kolarsick y cols., 2011; Venus y cols., 2010).

La epidermis y la dermis interactúan por medio de la unión dermoepidérmica (figura 1), o también llamada zona de la membrana basal (ZMB), la que corresponde a un complejo molecular especializado capaz de otorgar adherencia estructural, resistencia a las fuerzas de corte y funcionar como una barrera semipermeable en medio de las dos capas superficiales de la piel (Bruckner-Tuderman y Has, 2014; Kolarsick y cols., 2011).

Estructuralmente esta unión comienza en la membrana celular de los queratinocitos basales, desde la cual emergen estructuras conformadas a partir de proteínas intracelulares y transmembrana llamadas hemidesmosomas (HD). Los filamentos intermedios de queratina, (específicamente queratinas 5 y 14), plectina y distonina (llamado así al antígeno 1 del penfigoide buloso o también conocido como BP230), son componentes de la estructura interna de los HD, las que son capaces de formar enlaces con moléculas transmembrana como la integrina $\alpha 6\beta 4$ y el colágeno XVII. Unido a este complejo proteico encontramos la membrana basal, ésta corresponde a una bicapa de distintas densidades vistas por microscopía electrónica. La lámina lúcida corresponde a una zona de luz de electrones bajo los queratinocitos basales, donde se une el colágeno XVII a la laminina-332, la que finalmente se inserta en una zona red fibrosa compacta llamada lámina densa, compuesta por colágenos I y IV las que son capaces de unir la membrana basal mediante fibrillas de anclaje formadas a partir de colágeno VII con la matriz extracelular dérmica (Bruckner-Tuderman y Has, 2014; Shinkuma y cols., 2011).

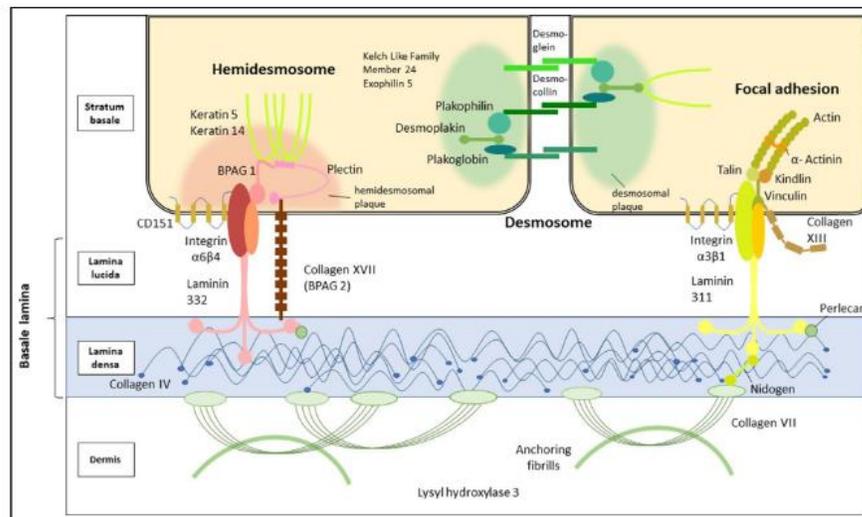


Figura 1. Representación Esquemática de la unión dermoepidérmica, sus componentes y las proteínas presentes en cada nivel (Modificado de Has y cols., 2019).

Debido a la interacción compleja de grupos moleculares, es como la ZMB dota a la piel de funciones esenciales. Mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales de la unión dermoepidérmica merman la fisiología de la piel y mucosas, conduciendo a trastornos de fragilidad epitelial como lo es la EB.

3.2 EPIDERMÓLISIS BULLOSA

La epidermólisis bullosa hereditaria (EB) corresponde a un grupo ampliamente heterogéneo de trastornos que afectan a la piel y mucosas, se caracteriza por una aumentada fragilidad de los tejidos epiteliales, a causa de anomalías estructurales que merman la resistencia de la piel, formando ampollas y úlceras ante lesiones menores o fricción mínima (Fine y cols., 2014; Has y cols., 2020). La EB es considerada un trastorno poco frecuente, afectando a 1:50.000 personas de todas las razas, sin distinción por género. Se estima que su incidencia es de 19,57 por millón de nacidos vivos y su prevalencia 11,07 por millón de habitantes (Clavería y cols., 2015; Fine, 2016; Yubero y cols., 2018).

La causa radica en la mutación de uno de los 16 genes hasta ahora conocidos, que codifican proteínas estructurales claves para la adhesión y el anclaje en la unión dermoepidérmica, respondiendo a patrones de herencia autosómicos dominantes y recesivos (Has y cols., 2020; Intong y Murrell, 2012). Su naturaleza y su modo de herencia resultan en una vasta variabilidad fenotípica. Es posible observar manifestaciones clínicas cutáneas y extra cutáneas, que afectan a la piel, conjuntivas, mucosa oral, gastrointestinal y respiratoria, tracto urogenital y sistema musculoesquelético, condicionando la severidad de este trastorno y transformando a la EB en una condición multisistémica de cuantiosa morbilidad (Fine y Mellerio, 2009a; Has y cols., 2018; Laimer y cols., 2015).

3.2.1 Pruebas diagnósticas en Epidermólisis Bullosa

Es necesario realizar una profunda evaluación de antecedentes personales y familiares, una acuciosa evaluación de características clínicas y en un gran número de casos se necesitan pruebas de laboratorio, para lograr el correcto diagnóstico de la condición y así también descartar otras posibles causas como infecciones por estafilococos, penfigoide ampolloso, mastocitosis u otros trastornos genéticos como por ejemplo ictiosis epidermolítica. Lograr obtener un fiel diagnóstico es clave a la hora del asesoramiento genético tanto al paciente como a sus cuidadores, al entregar el pronóstico y en toma de decisiones clínicas (Has y cols., 2019).

El diagnóstico en EB puede ser mediante una biopsia de piel, que incluya una ampolla reciente con menos de 12 horas de evolución más tejido perilesional sano, analizada por medio de: (Has y cols., 2019; Intong y Murrell, 2012).

- Inmunohistoquímica, la que permite visualizar localización y expresión de proteínas vía mapeo de inmunofluorescencia (MIF). Para llevar a cabo la técnica se recomienda utilizar al menos un anticuerpo para cada proteína estructural afectada en la EB identificando la presencia, ausencia o reducción, más antígenos para colágeno IV, con el fin de actuar como un marcador delimitando el plano de escisión, el que según el tipo mayor de EB puede ser intraepidérmico, de unión y/o dérmico.
- Estudio estructural de la piel mediante microscopía electrónica de transmisión (MET), la que permite identificar el nivel de escisión detectando cambios sutiles en la unión dermoepidérmica. Cabe destacar que MET toma mayor relevancia cuando el estudio mediante MIF arroja resultados no concluyentes, sobre todo porque es una prueba de difícil acceso.

El análisis mutacional es la prueba *gold standar*, permite identificar con precisión la secuencia genética causal de la EB y el patrón de herencia, mediante una muestra de sangre, saliva o frotis de mucosa oral del paciente y sus padres analizada por: (Has y cols., 2019).

- Secuenciación masiva de genes, técnica que cobra gran importancia en la EB, ya que, permite identificar una amplia gama de genes en simultaneo, ya sean paneles de genes, exomas completos, secuenciación del genoma completo o transcriptomas.
- Secuenciación de Sanger, reconociendo límites de un gen (exón-intrón) utilizando un cebador específico de genes que cubren la región codificante mediante reacción de polimeraza en cadena.

Es importante mencionar que independiente de los hallazgos genéticos estos deben ser correlacionados con las características clínicas presentes y los resultados obtenidos en pruebas histopatológicas.

3.2.2 Clasificación de la Epidermólisis Bullosa

Primeramente, podemos distinguir a la EB en dos grandes grupos, EB hereditaria (EB) y EB adquirida (EBA), esta última tiene origen autoinmune, está mediada por la producción de anticuerpos contra colágeno VII y no será incluida para fines de esta revisión (Kridin y cols., 2019).

La clasificación de EB se ha modificado a lo largo de los años. Actualmente es un proceso riguroso y sistemático, que comienza por agrupar la afección en cuatro grandes tipos según el nivel de clivaje (figura 2): (1) EB simplex (EBS), con ampollas a nivel intraepidérmico; (2) EB de la unión (EJB), cuyo nivel de escisión es en la membrana basal; (3) EB distrófica (EBD), con ampollas presentes bajo la membrana basal; (4) EB Kindler (EBK), que posee un patrón de escisión mixto. Seguido por una subclasificación basada en el fenotipo del paciente, segregando estos tipos mayores en treinta y cuatro subtipos, de acuerdo con características clínicas específicas, distribución y gravedad de la afección. Finalmente, los subtipos resultantes se pueden agrupar conforme a características moleculares comunes, como el patrón de herencia y el gen implicado en la mutación, en caso de ser identificado (Fine y cols., 2008; Fine y cols., 2014; Has y cols., 2020).

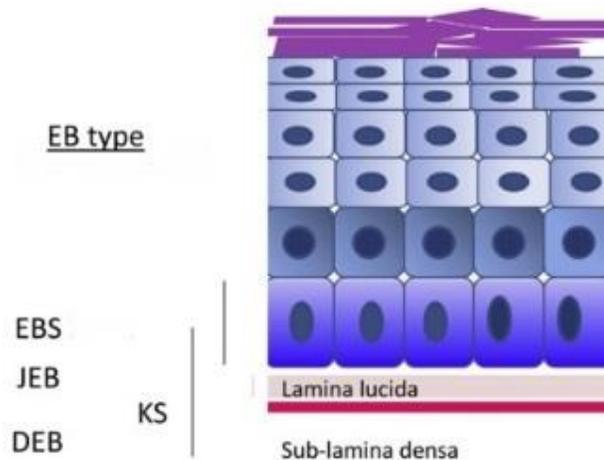


Figura 2. Representación Esquemática de la Epidermis, membrana basal y nivel de escisión en los tipos mayores de EB. EB: Epidermólisis bullosa; EBS: EB simplex; JEB: EB de la unión; DEB: EB distrófica; KS: EB kindler (Modificado de Fine y cols., 2014).

3.2.3 Tipos principales de Epidermólisis Bullosa

3.2.3.1 Epidermólisis Bullosa Simplex (EBS)

El signo característico de la EBS es la formación de ampollas en la epidermis, específicamente en la capa de queratinocitos basales. Es el tipo más común de EB, se estima que su prevalencia es de 6 por millón de habitantes y que su incidencia es de 7,87 por millón de nacidos vivos (Fine, 2016; Has y cols., 2020).

Tiene su origen en la mutación de uno de los siete genes descritos, su herencia es mayoritariamente autosómica dominante, sin embargo, también existen tipos recesivos. Mutaciones monoalélicas en *KRT5* y *KRT14*, que codifican queratinas 5 y 14, son frecuentes en este tipo de EB. Otros genes responsables son: *PLEC*, *DST*, *EXPH5*, *KLHL24* y *CD151* (Has y cols., 2020; Uitto y cols., 2018).

La EBS se puede subclasificar en dos subtipos mayores: (1) EBS de herencia autosómica dominante, la que incluye subtipos como EBS severa, EBS intermedia y EBS localizada, asociados variante de *KRT5* y *KRT14*, cuya severidad está determinada por la posición del aminoácido afectado dentro del polipéptido de queratina, dando a paso a manifestaciones clínicas que van desde ampollas menores en pies y manos, hasta manifestaciones extracutáneas y letalidad temprana; (2) EBS de herencia autosómica recesiva, cuyos subtipos son menos frecuentes, clínicamente heterogéneos y pueden implicar trastornos sindrómicos como: EBS severa con atresia pilórica, EBS intermedia con distrofia muscular y EBS localizada con nefropatía (Has y cols., 2020; Laimer y cols., 2015).



Figura 3. Secuencia de fotografías correspondiente a manifestaciones clínicas y complicaciones en EBS. A: Hiperpigmentación en pacientes con EBS; B: Hiperqueratosis plantar en paciente con EBS localizada C: Lesiones post formación de ampollas en paciente con EBS localizada (Modificado de Yubero y cols 2018; Has y cols 2020).

3.2.3.2 Epidermólisis Bullosa de la Unión (EBJ)

La formación de ampollas en EBJ ocurre en la membrana basal, particularmente en lámina lúcida. Comprende a un 7% de los casos totales, se estima que su prevalencia e incidencia son de 0,49 por millón de habitantes y 2.68 por millón de nacidos vivos (Fine, 2016; Has y cols., 2020; Laimer y cols., 2010).

Se han identificado siete genes responsables de este tipo de EB, de herencia autonómica recesiva, entre ellos *LAMA3*, *LAMB3* y *LAMC2*, que en conjunto codifican para laminina-332, y cuya mutación puede dar origen a cualquiera de los subtipos principales; así también, mutaciones bialélicas en *COL17A1* que codifica para colágeno tipo XVII, se asocian primeramente a fenotipos más leves, sin embargo, se han descrito casos de mayor severidad; por su parte; otros genes son *ITGA6*, *ITGB4* y *ITGA3* que codifican para integrina $\alpha 6\beta 4$ e integrina subunidad $\alpha 3$ (Has y cols., 2020; Laimer y cols., 2015; Uitto y cols., 2018).

De EBJ derivan dos subtipos sumamente heterogéneos: (1) EBJ severa, caracterizada por formación abundante de tejido de granulación, asociada a mortalidad temprana entre los 6 meses y 2 años de vida; (2) EBJ intermedia, determinada por un compromiso extra cutáneo menor pudiendo desarrollar complicaciones severas (Has y cols., 2020; Laimer y cols., 2015).



Figura 4. Secuencia de fotografías correspondiente a manifestaciones clínicas y complicaciones en EBJ. **A:** Formación de tejido de granulación en paciente con EBJ severa. **B:** Formación de tejido de granulación y amelogénesis imperfecta en paciente con EBJ severa. Tomado de Krämer y cols., 2020

3.2.3.3 Epidermólisis Bullosa Distrófica (EBD)

Es característico de EBD que la formación de ampollas se produzca bajo la lámina densa, en la porción superior de la dermis. Su incidencia varía entre 1.4 y 3.5 por millón de nacidos vivos según subtipo, mientras que la prevalencia estimada oscila entre 6 y 20 por millón de habitantes. Se origina por mutaciones autosómicas dominantes o recesivas en el gen *COL7A1*, que codifica para colágeno VII, proteína principal la de las fibrillas de anclaje, las que unen la membrana basal a dermis, interactuando con colágenos I y IV además de laminina- 332 (Laimer y cols., 2015; Wright, 2010).

Los subtipos más comunes de la EBD, agrupados en base a su modo de herencia y características clínicas son: (1) EBDR severa y (2) EBDR intermedia, de herencia autosómica recesiva, caracterizadas por niveles muy bajos de colágeno VII o incluso su ausencia total y cuyas manifestaciones clínicas se expresan a nivel cutáneo y extracutáneo; (3) EBDD intermedia y (4) EBDD localizada, ambas con herencia autosómica dominante, en las que la cantidad de colágeno VII puede estar levemente disminuida, por lo que en general se asocian a buen pronóstico (Fine y cols., 2014; Has y cols., 2020; Intong y Murrell, 2012).



Figura 5. Secuencia de fotografías correspondiente a manifestaciones clínicas y complicaciones en EBD. A: Bullas orales en paciente con EBDD B: Pseudosindactilia en paciente con EBDR severa; C: Carcinoma de células escamosas en paciente con EBDR severa (Modificado de Yubero y cols 2018; Krämer y cols., 2020).

3.2.3.4 Epidermólisis Bullosa Kindler (EBK)

La EBK es una forma poco frecuente de EB, en la cual, la formación de ampollas puede ocurrir a nivel de los queratinocitos basales, de la lámina lúcida o bajo la lámina densa. Se han reportado solamente cerca de 250 personas afectadas en el mundo, siendo común en poblaciones consanguíneas (Fine y cols., 2014; Has y cols., 2020).

Su modo de herencia es autosómica recesiva y se origina por mutaciones en *FERMT1*, gen que codifica kindlin-1, una proteína primordial en la adhesión focal, su déficit provoca un anclaje defectuoso del citoesqueleto de actina con la matriz extracelular. Se caracteriza por ampollas generalizadas al nacer, fotosensibilidad, poiquilodermia, manifestaciones orales, esofágicas y urogenitales severas (Intong y Murrell, 2012; Laimer y cols., 2015, Has y cols., 2020).



Figura 6. Secuencia de fotografías correspondiente a manifestaciones clínicas y complicaciones en EBK. A: Uñas distrofas en paciente con EBK; B: Poiquilodermia en paciente con EBK (Modificado de Yubero y cols 2018; Has y cols 2020).

Una tabla detallada de los subtipos de EB, modo de herencia, genes implicados en la etiología de cada uno de ellos y sus respectivas proteínas afectadas se adjuntan en el anexo 1.

3.2.4 Características clínicas generales y complicaciones

Las diversas formas de EB expresan un fenotipo individual variable. Es común que en bebés la formación de ampollas tienda a ocurrir en las extremidades y en áreas de fricción generadas por el uso del pañal, sin embargo, la historia natural de la condición se modifica a través del tiempo, manifestando cambios a nivel de la severidad o características clínicas presentes. Si bien el signo clínico característico es la formación de ampollas de exudado transparente o menos comúnmente hemorrágico, también se le asocian otro tipo de manifestaciones cutáneas, como formación excesiva de tejido de granulación, milia, queratodermia palmoplantar, poiquilodermia, pigmentación moteada, alopecia, distrofia o pérdida ungeal, cicatrices atróficas, contracturas, hipo o hiperpigmentación residual, pseudosindactilia y riesgo de carcinoma espino celular (Fine y Hintner, 2009; Has y cols., 2020; Krämer y cols., 2012).

En los diversos fenotipos de EB se han descrito manifestaciones extra cutáneas que a menudo derivan en complicaciones, estas dependen principalmente de la gravedad asociada al subtipo, factores externos y la sobreinfección. A continuación en la tabla 1 se detallan manifestaciones clínicas extracutáneas y complicaciones asociadas a la EB: (Fine y Mellerio, 2009a; Fine y Mellerio, 2009b; Has y cols., 2020; Krämer y cols., 2020; Krämer y cols., 2012; Laimer y cols., 2015; Yenamandra y cols., 2017; Yubero y cols., 2018).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y complicaciones extra cutáneas de la EB por sistemas

| NIVELES/ SISTEMAS | MANIFESTACIONES O COMPLICACIONES |
|------------------------------------|--|
| Sistémico | <ul style="list-style-type: none"> - Falta de crecimiento - Desnutrición - Inflamación crónica - Anemia - Dolor neuropático - Purito |
| Sistema músculo-esquelético | <ul style="list-style-type: none"> - Distrofia muscular progresiva - Osteopenia - Osteoporosis |
| Oftálmico | <ul style="list-style-type: none"> - Erosiones conjuntivales - Cicatrices corneales - Simblefarón - Obstrucción del conducto lagrimal |

| | |
|---------------------------------|---|
| Oral | <ul style="list-style-type: none"> - Microstomia - Anquiloglosia - Lengua depapilada - Obliteración del vestíbulo - Amelogénesis imperfecta - Caries dental - Enfermedad periodontal |
| Trato respiratorio | <ul style="list-style-type: none"> - Edema - Ronquera - Disfonía - Estenosis laríngea - Obstrucción aguda de la vía respiratoria |
| Sistema cardiovascular | <ul style="list-style-type: none"> - Cardiomiopatía |
| Sistema Gastrointestinal | <ul style="list-style-type: none"> - Disfagia - Estenosis esofágica - Malabsorción - Estreñimiento crónico - Defecación dolorosa |
| Tracto urogenital | <ul style="list-style-type: none"> - Disuria - Hematuria - Reflujo vesicoureteral disfuncional - Hipertrofia de vejiga - Hidronefrosis - Hipertensión renal - Insuficiencia renal |

3.2.5 Enfoque terapéutico

A pesar de las numerosas investigaciones, hasta la fecha no se ha encontrado una cura para este trastorno. Durante los últimos años autores han propuesto nuevas terapias con enfoque curativo, entre las que destacan prometedoras investigaciones orientadas a: (1) terapias genéticas, como el uso de autoinjerto epidérmico corregido genéticamente en personas con EBDR; (2) terapias celulares, ya sea el trasplante alogénico o transfusión intravenosa de células madre mesenquimales en todos los tipos de EB; (3) terapias reemplazo de proteínas, como las inyecciones de colágeno VII recombinante para el tratamiento de EBD; (4) terapias con oligonucleótidos antisentido, como lo es la administración de QR-313 tópico en pacientes con EBD; (5) terapias de lectura completa de codones de terminación prematura, destacando el uso de antibióticos aminoglucósidos como la gentamicina en EBDR, las cuales están en fase de ensayo clínico (Bruckner-Tuderman, 2019).

Es por esto, que el enfoque terapéutico radica en cuidados paliativos, basados en la prevención del trauma, el exhaustivo cuidado en el manejo de ampollas y el control de la sintomatología, determinando una necesidad urgente de tratamiento a diario, con el fin de evitar la sobreinfección, lograr funcionalidad y aumentar la calidad de vida (Goldschneider y cols., 2014; Yubero y cols., 2018).

Autores han propuesto nuevos objetivos terapéuticos basados en terapias paleativas, sistémicas o tópicas, entre las que destacan el uso de agentes antiinflamatorios como la diacereína, oleogel a base de betulina, sirolimus tópico al 2% y agentes antifibróticos como el losartán. Así también, estudios han propuesto el uso de toxina botulínica como una terapia tópica efectiva para el control de signos y síntomas asociados complicaciones en pacientes con EB (Bruckner-Tuderman, 2019; Swartling y cols., 2010).

3.3 TOXINA BOTULÍNICA

Las toxinas botulínicas (TB) corresponden a un producto biológico compuesto por una toxina neuropática sintetizada por bacterias anaerobias, Grampositivas, del género *Clostridium botulinum*. Descritas en el siglo XIX, son consideradas proteínas de alta toxicidad en virtud de su capacidad de provocar botulismo a nivel sistémico. No obstante, se reconoce en ellas un potencial terapéutico en distintas áreas de la medicina, ya que su aplicación local a dosis bajas inhibe la liberación de neurotransmisores, bloqueando las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas del sistema nervioso somático y autónomo. Existen siete serotipos descritos, nombrados en orden alfabético desde TB-A a TB-G, cada uno con características particulares y de los cuales solo TB-A y TB-B están disponibles para su uso clínico (Dressler y Benecke, 2007; Pirazzini y cols., 2017; Truong y cols, 2014).

Estructuralmente se distingue a la TB como una proteína compuesta que contiene proteínas no tóxicas (hemaglutinina y no-hemaglutinina) y la neurotoxina botulínica (BoNT) propiamente tal. *C. botulinum* sintetiza BoNT como una cadena simple de 150 kDa, que para activarse debe ser dividida en dos cadenas, una pesada de 100 kDa denominada cadena H y una cadena ligera de 50 kDa denominada cadena L, ambas unidas por un enlace disulfuro (Truong y cols., 2014).

3.3.1 Mecanismo de acción

Para que la TB tenga un efecto biológico, la cadena H debe unirse a receptores gangliósidos de las membranas neuronales en la terminal nerviosa colinérgica. Una vez unida es endocitada al compartimiento vesicular, el que al ser un medio ácido produce un cambio estructural, permitiendo la translocación de la cadena L hacia el citosol, la que ejercerá su actividad endopeptidasa sobre distintos blancos dependiendo el tipo de toxina (Dressler y Benecke, 2007).

Los serotipos A y B, actúan sobre la proteína asociada al sinaptosoma (SNAP-25) y la proteína de membrana asociada a vesículas sinápticas (VAMP o sinaptobrevina II) respectivamente, provocando la escisión proteolítica del complejo de liberación del neurotransmisor (SNARE), encargado de fusionar vesículas sinápticas a la membrana celular, inhibiendo la liberación de neurotransmisores en las terminaciones nerviosas presinápticas (figura 8) (Dressler y Benecke, 2007; Truong y cols., 2014).

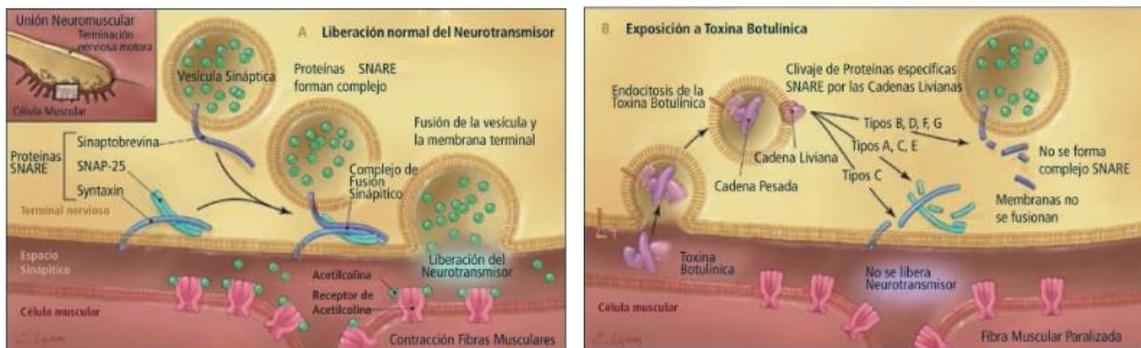


Figura 8. A: Representación del mecanismo de liberación de acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular, mediada por el ensamblaje del complejo de fusión sináptica (SNARE). B: Representación del mecanismo de acción de TB a nivel de la unión neuromuscular, evitando el ensamblaje del complejo SNARE y bloqueando la liberación de acetilcolina al espacio sináptico. Original: (Arnon y cols., 2001) Adaptación al español: (Cortés-Monroy y Soza, 2014).

Dependiendo del tejido diana, la TB podrá inhibir en músculo estriado la neurotransmisión colinérgica entre motoneuronas alfa y fibras extrafusales provocando paresia por denervación química entre dos a cinco días post inyección y con una duración promedio de dos a tres meses a media que la magnitud del efecto decrece por la producción de anticuerpos contra la TB (Dressler y Saberi, 2005).

Mediante el mismo mecanismo, la TB puede provocar una inhibición del reflejo miotático (figura 9), al actuar a nivel las uniones neuromusculares colinérgicas entre motoneuronas gamma y fibras intrafusales, encargadas de formar el huso neuromuscular, bloqueando las terminales nerviosas en motoneuronas gamma y reduciendo de esta manera señales aferente que viajan a través de fibras Ia y II del huso neuromuscular, provocando un efecto antidistónico por inhibición del reflejo espinal (Dressler y Saberi, 2005).

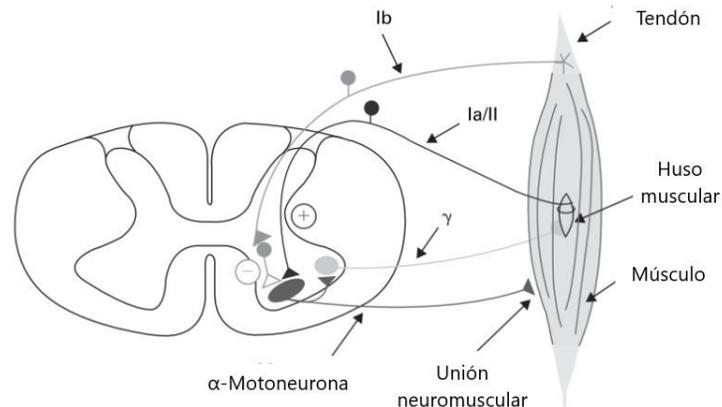


Figura 9. Representación esquemática del reflejo miotático (Modificado de: Dressler y Saberi 2005).

Cuando el objetivo es el sistema nervioso autónomo, la acción de la TB no discrepa con respecto a la sinapsis muscular estriada, bloqueando neurotransmisión colinérgica en fibras nerviosas parasimpáticas en glándulas exocrinas y músculo liso por 3 a 12 meses aproximadamente (Dressler, 2013; Hosp y cols., 2016).

Durante las últimas décadas estudios dan cuenta del rol que tendría la TB frente a trastornos dolorosos. El efecto antinociceptivo se estudió primeramente como una consecuencia frente hiperactividad muscular dolorosa, sin embargo, se ha demostrado que este es independiente de la relajación muscular. La TB modela el dolor mediante el bloqueo de la liberación de sustancia P y glutamato mediada por la proteólisis de SNARE, reduce de la liberación de la proteína relacionada con el gen de la calcitonina (CGRP) dependiente de K^+ al escindir SNAP25, reduce la expresión de COX-2 al actuar en fibras aferentes sensibles a capsaicina bloqueando el flujo a la médula espinal e inhibe del transporte axonal retrógrado (figura 10) (Park y Park, 2017; Siongco y cols., 2020).

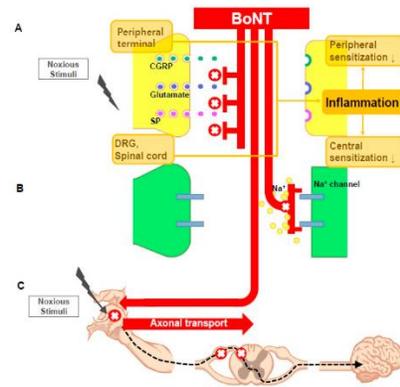


Figura 10. Representación esquemática del mecanismo de acción de la TB en la modulación del dolor neuropático; A: Inhibición de la liberación de neuropéptidos y mediadores inflamatorios, en DRG, asta dorsal de la médula espinal; B: Hiperexcitabilidad y potencial de acción espontáneo mediado por canales de calcio en neuronas sensoriales bloqueados por acción de la TB. C: Acción de la TB-A bloqueando el transporte axonal retrogrado en el asta dorsal de la médula espinal y núcleos centrales (Modificado de: Park J y Park H., 2017).

3.3.2 Preparaciones farmacológicas

Las preparaciones terapéuticas de TB contienen BoNT, proteínas complejantes y excipientes. Al ser un preparado biológico su formulación está estandarizada, sin embargo, los fabricantes pueden modificar el proceso de elaboración, creando una preparación singular, con efectos directos sobre la eficacia, seguridad y potencia del fármaco, por lo que las diversas presentaciones comerciales no pueden ser comparadas entre sí (Dressler, 2020; Dressler y Benecke, 2007).

La actividad biológica de TB se mide en términos de dosis letal, a través del ensayo de dosis letal mediana (LD_{50}), siendo a la dosis necesaria para matar a la mitad de los ratones expuestos, cuan menor sea LD_{50} mayor será su potencia, expresada en unidades de actividad biológica (U) (Dressler, 2020; Dressler y Benecke, 2007).

En la actualidad hay cinco formulaciones aprobadas por la *Food and Drugs Administration* (FDA), cuatro corresponden a TB-A (onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA y prabotulinumtoxinA-xvfs) y una a TB-B (rimabotulinumtoxinB); sin embargo, hay formulaciones como la daxibotulinumtoxinA estudiada recientemente y que a dosis de 125U tiene una duración media de 24 semanas, pero que aún no ha sido aprobada por la FDA (Anandan y Jankovic, 2021; Food and Drug Administration, 2021a)

En Chile se comercializan: onabotulinumtoxinA como Botox® y abobotulinumtoxinA como Dysport®, incobotulinumtoxinA como Xeomin®, lanbotulinumtoxinA como Meditoxin® y la cepa CBFC26 como Reage®, todas incluyen BT tipo A en su composición (Dirk Dressler, 2020; Instituto de Salud Pública de Chile, n.d.).

3.3.3 Usos clínicos de la toxina botulínica

A lo largo de la década de 1980 se reportaron estudios sobre los beneficios de esta neurotoxina en estrabismo, blefaroespasma, distonía cervical y trastornos hipercinéticos (Truong y cols., 2014). Hasta la fecha las aplicaciones clínicas han crecido exponencialmente y la TB se ha usado en el manejo de un amplio espectro de trastornos. Primeramente, a nivel de la unión neuromuscular entre los que destacan: espasticidad, distonías focales como: blefaroespasma, distonía axial, cervical, lingual, oromandibular y laríngea, bruxismo, espasmo hemifacial, temblores en pacientes con parkinson, discinesias, mioclonías. (Anandan y Jankovic, 2021; Cecilia Cortés-Monroy y Soledad Soza, 2014; Dirk Dressler, 2012).

De igual manera se ha estudiado el uso de TB en trastornos secretores como: hiperhidrosis, sialorrea, rinitis alérgica, sudoración gustativa y trastornos neurológicos del sistema nervioso autónomo como: Disfunciones de la vejiga, espasmos del piso pélvico, fisuras anales, (Dirk Dressler, 2013; Naumann y cols., 2013). En cuanto al uso de la TB en el manejo del dolor, estudios reportan su uso en cefalea tensional, migraña, neuralgia trigeminal, postherpética, postquirúrgica, neuropatía diabética, síndrome de dolor regional complejo, síndrome del miembro fantasma, dolor neuropático inducido por lesión de médula espinal (Park y Park, 2017).

Por su parte, el Instituto de Salud Pública de Chile ha aprobado distintos preparados farmacológicos, a continuación la tabla 2 relata la indicación para cada uno de ellos: (Food and Drug Administration, 2021a; Instituto de Salud Pública de Chile, n.d.).

Tabla 2. Preparaciones de TB aprobados por el Instituto de Salud Pública de Chile

| FÁRMACO | INDICACIÓN |
|----------------|---|
| Botox® | <ul style="list-style-type: none"> - Espasticidad en mayores de 2 años - Blefaroespasma en mayores de 12 años - Estrabismo en mayores de 12 años - Distonía cervical en adultos - Hiperhidrosis axilar primaria en mayores de 18 años - Vejiga hiperactiva con síntomas de frecuencia urinaria en adultos - Hiperactividad del músculo detrusor en mayores de 5 años - Migraña crónica en adultos |
| Dysport® | <ul style="list-style-type: none"> - Distonía cervical en adultos - Línea glabellares moderadas y severas asociadas al músculo corrugador en menores de 65 años - Espasticidad a partir de los 2 años |
| Meditoxin® | <ul style="list-style-type: none"> - Blefaroespasma en mayores de 18 años - Distonía cervical en adultos - Espasticidad focal en pacientes pediátricos con parálisis cerebral mayores de 2 años - Espasticidad de extremidades superiores en pacientes con accidente cerebrovascular mayores de 20 años - Líneas glabellares |
| Xeomin® | <ul style="list-style-type: none"> - Sialorrea crónica a partir de los 2 años - Espasticidad en extremidades superiores en adultos y en pediátricos desde los 2 años excluida la causada por parálisis cerebral - Distonía cervical en adultos - Blefaroespasma en adultos - Líneas glabellares |
| Reage® | <ul style="list-style-type: none"> - Blefaroespasma en mayores de 18 años - Espasticidad de las extremidades superiores en adultos - Espasticidad focal en pacientes pediátricos con parálisis cerebral mayores de 2 años - Líneas glabellares |

3.3.4 Toxina botulínica en Odontología

Estudios dejan en evidencia el potencial de la TB frente a trastornos que afectan al territorio maxilofacial. Hallazgos demuestran que la TB es efectiva para el manejo de la sialorrea con efectos adversos menores en comparación con tratamientos farmacológicos sistémicos. Recientemente la incobotulinumtoxinA comercializada como Xeomin® fue aprobada por la FDA para el manejo de la sialorrea en pacientes de 2 años o más, siendo inyectada en glándulas parótidas y submandibulares (Food and Drug Administration, 2021a; Vashishta y cols., 2013).

Desde otra perspectiva, el uso “*off- level*” de la TB en odontología da cuenta de su potencial frente a trastornos dolorosos y motores. Un meta-análisis ha estudiado el efecto de la TB frente a neuralgia trigeminal dando cuenta de su eficacia y seguridad (Morra y cols., 2016). Conjuntamente Dadgardoust y cols. (2019) mediante un meta-análisis relatan que la TB podría ser eficaz en el manejo de la distonía oromandibular logrando una reducción de movimientos distónicos de forma segura. Sumado a artículos como el reportado por Patel y cols. (2019) quienes reportan que la TB podría ser efectiva frente a trastornos temporomandibulares y bruxismo asociada a una disminución significativa del dolor.

Sobre el manejo del bruxismo, estudios proponen que la TB podría controlar la sintomatología y reducir la intensidad de los episodios, mas no, su frecuencia, por lo que autores sugieren que esta terapia de acción periférica debería ser indicada cuando las terapias conservadoras fallan (Manfredini y cols., 2015; Patel y cols., 2019; Sendra y cols., 2020).

3.3.5 Efectos adversos

El sistema de notificación de eventos adversos de la FDA corresponde a una base de datos que respalda el programa de vigilancia y seguridad de medicamentos y productos biológicos terapéuticos, ésta incluye informes de eventos adversos, errores de medicación y quejas sobre la calidad del producto. Concomitante a los efectos adversos registrados sobre el uso de TB, base de datos cuenta con 48.534 correspondientes a TB- A y TB-B, de los que 7.979 dan cuenta de efectos severos, siendo la reacción adversa más común la inefectividad del compuesto con un 38,15% del total de casos (Food and Drug Administration, 2021b).

Como los preparados farmacológicos se componen de proteínas biológicas, la producción de anticuerpos contra la TB dirigidos tanto a BoNT como a las proteínas complejantes, resulta en un problema cuando logran bloquear su eficacia, éstos comúnmente del tipo IgG son serotipoespecíficos, es decir personas que no responden a la TB-A suelen responder a la TB-B. Dentro de los factores que provocan el fracaso de la terapia inducida por anticuerpos destacan la dosis, los intervalos de tratamiento y la calidad inmunológica (Dressler, 2016).

Dependiendo la indicación y el sitio específico de inyección, se han reportado diversos efectos no deseados; inmediatos o mediatos, en su mayoría transitorios, aunque pueden durar meses. Entre los eventos adversos locales más frecuentes destacan: dolor, edema, eritema y/o sangrado en el área de punción. Sin embargo, la posibilidad de propagación puede desarrollar debilidad en los músculos vecinos, astenia, diplopía, disfonía, disartria, incontinencia urinaria o efectos adversos severos como disfagia o disnea (Food and Drug Administration, 2021a; Qiu y cols., 2020; Rodrigues y cols., 2020).

3.4 TOXINA BOTULÍNICA Y EPIDERMÓLISIS BULLOSA

Hasta la fecha no existe tratamiento curativo para la EB y la necesidad imperiosa de tratamiento diario deja en evidencia la falta de opciones de terapias locales para el control de las manifestaciones clínicas. Estudios demuestran el potencial terapéutico de la TB en una amplia gama de trastornos dermatológicos y como complemento terapéutico en el control de características clínicas y complicaciones de la EB. Gracias a su perfil de seguridad y a que pacientes toleran bien las inyecciones, el uso “off-label” de la TB surge como una alternativa en pacientes con EB (Alster y Harrison, 2020; Swartling y Vahlquist, 2006).

Sabemos que las características clínicas de las personas con EB son únicas y se tornan en un desafío constante al momento de plantear una estrategia terapéutica. Se presenta el caso de dos pacientes con EBDR severa diagnosticados con bruxismo del sueño severo en quienes la terapia con aparatos intraorales no es posible ya que la limitación de la apertura bucal no permite tomar impresiones.

Frente al universo de opciones terapéuticas, se plantea el uso de TB infiltrado en músculos masticatorios. Con el fin de establecer una práctica clínica basada en la evidencia, es relevante realizar una revisión de la literatura que recopile y analice determinantemente toda la información disponible sobre la efectividad, seguridad y aceptabilidad de la TB en personas con EB.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las indicaciones clínicas, efectividad, seguridad y aceptabilidad del uso de toxina botulínica en personas con Epidermólisis Bullosa Hereditaria?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Describir el uso de toxina botulínica para el manejo de manifestaciones clínicas primarias o secundarias en personas con Epidermólisis Bullosa Hereditaria por medio de un *Scoping Review*.

5.2 Objetivos Específicos

1. Identificar manifestaciones clínicas en las que se ha indicado el uso de toxina botulínica en pacientes con Epidermólisis Bullosa Hereditaria.
2. Analizar la efectividad de la aplicación de toxina botulínica en las manifestaciones clínicas generales de pacientes con Epidermólisis Bullosa.
3. Relacionar tipo de toxina botulínica, dosis utilizada y número de aplicaciones con la modificación de las manifestaciones clínicas en pacientes con Epidermólisis Bullosa.
4. Identificar presencia de efectos inesperados relacionados a la aplicación de toxina botulínica en pacientes con Epidermólisis Bullosa.
5. Estimar la aceptabilidad del paciente a la infiltración de toxina botulínica.
6. Valorar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

6. METODOLOGÍA

Se realizó un *scoping review* siguiendo las pautas de la declaración PRISMA y su extensión PRISMA-ScR (Tricco y cols., 2018).

6.1 Criterios de elegibilidad

Se incluyeron artículos que reportaron el uso de inyecciones de toxina botulínica o la inyección de toxina botulínica más otras terapias en pacientes con Epidermólisis Bullosa Hereditaria niños y adultos, sin restricciones de diseño del estudio, idioma, fecha y estado de publicación.

6.2 Fuentes de información

El día 23 de septiembre del 2020 se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas: MEDLINE (desde 1947 a septiembre 2020), Embase (desde 1980 a Septiembre 2020), registro de ensayos controlados Cochrane (CENTRAL) (2020), registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (*clinicaltrials.gov*) (2020), *web of science* (desde 1975 a Septiembre 2020).

Para asegurar saturación de la literatura se realizó una búsqueda secundaria en listas de referencia extraídas de artículos incluidos en la revisión sistemática.

6.3 Estrategia de búsqueda

Para el proceso de identificación de artículos, se implementó una estrategia de búsqueda particular para cada base de datos, usando vocabulario controlado y términos de texto libre, descritas en el anexo 2.

6.4 Selección de fuentes de evidencia

6.4.1 Criterios de selección de artículos:

- Criterios de inclusión: Se incluyeron artículos en los que se indica el uso de inyecciones de toxina botulínica como estrategia para el manejo de manifestaciones o complicaciones clínicas en pacientes con Epidermólisis Bullosa Hereditaria.

- Criterios de exclusión:
 1. Artículo que no incluye pacientes con Epidermólisis Bullosa Hereditaria.
 2. Artículo que incluye pacientes con Epidermólisis Bullosa Hereditaria sin administración de que toxina botulínica.
 3. Artículo que indicó el uso de toxina botulínica en pacientes con Epidermólisis bullosa pero que no relataron administración o resultados del procedimiento.
 4. Artículos en que se presentó el mismo caso o cohorte que un estudio ya incluido.

6.4.2 Proceso de selección de artículos

El proceso de eliminación de duplicados, elegibilidad y selección fue realizado por dos revisores de forma independiente y estandarizada. Las discrepancias en los artículos incluidos fueron discutidas mediante consenso entre los revisores y el coordinador del estudio.

El proceso se realizó en dos etapas de selección:

- Primera etapa de selección, se examinaron los títulos y resúmenes identificados en contraste con los criterios de inclusión y exclusión, registrando las razones de exclusión de artículos.
- Segunda etapa de selección, en la cual los revisores examinaron el texto completo del artículo y decidieron si cumplen los criterios de inclusión, registrando las razones de exclusión de artículos.

6.5 Proceso de recolección de datos

El proceso de extracción de datos fue ejecutado por ambos revisores de manera independiente, en un formulario en línea de la plataforma Google. Se adjunta el formulario de recolección de datos en el anexo 3.

Las diferencias en los datos extraídos fueron discutidas entre los revisores.

6.6 Lista de datos

El listado de variables a extraer se desarrolló en conjunto con el coordinador del estudio. Ante la presencia de datos faltantes se contactó al co-autor de un estudio para recolectar datos poco precisos en relación con un paciente con EB, sin obtener respuesta.

Los datos extraídos de los artículos se resume a continuación en la tabla 3.

Tabla 3. Lista de datos extraídos de cada artículo seleccionado.

| | |
|---|---|
| VARIABLES BIBLIOMÉTRICAS Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO | <ul style="list-style-type: none"> - Autor - Año de publicación - Diseño del estudio - Tamaño de muestra - Duración de seguimiento |
| CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE | <ul style="list-style-type: none"> - Tipo de Epidermólisis Bullosa Hereditaria - Subtipo de EB y/o mutación genética presente - Manifestación clínica en la que se indica el uso de TB |
| VARIABLES INDEPENDIENTES | <ul style="list-style-type: none"> - Tipo de toxina botulínica (nombre genérico) - Tipo de toxina botulínica (nombre comercial) - Esquema de inyección de toxina botulínica - Dosis utilizada - Número de tratamientos - Control u otras terapias farmacológicas descritas en el artículo |
| VARIABLES DEL RESULTADO | <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la manifestación clínica previas al uso de BT - Evaluación de la manifestación clínica posterior al uso de BT - Duración del efecto - Efectos inesperados - Valoración de experiencia del paciente |

6.7 Valoración crítica de las fuentes de evidencia

La evaluación de la calidad metodológica de los artículos incluidos se realizó individualmente por ambos revisores mediante distintos instrumentos según el diseño del estudio y se registró en un formulario en línea de la plataforma *Google Forms*. Las diferencias entre revisores fueron discutidas en una sesión de consenso.

- Para series de casos se realizó la valoración del sesgo con la lista de verificación para la evaluación crítica de series de casos de *Joanna Briggs Institute*, basada en diez preguntas las cuales se relacionan con el riesgo de sesgo y garantizan informes o análisis estadísticos adecuados. Estas fueron respondidas como: sí, no, poco claro o no aplica, y donde una respuesta “no” tuvo un impacto negativo en la calidad de la serie de casos (Munn y cols., 2019).
- Para reportes de casos individuales se utilizó la lista de verificación crítica de reporte de casos de *Joanna Briggs Institute*, basada en 8 preguntas las que fueron evaluadas como: sí, no, poco claro o no aplica y donde una respuesta “no” tuvo un impacto negativo en la calidad del reporte, al igual que la herramienta anterior (Moola et al., 2020).

6.8 Síntesis de Resultados

La presentación de resultados se expuso mediante de una síntesis narrativa. Se agruparon los estudios según indicación de TB, donde se relató el resultado primario medido en términos de evolución de lesiones o sintomatología asociada y duración del efecto. Así mismo, se registraron medidas de resultado secundarias como la presencia de efectos inesperados y la estimación de la aceptabilidad de la terapia por parte de los participantes, medidas en términos de satisfacción del paciente. Los resultados se resumieron en una tabla de síntesis de hallazgos.

7. RESULTADOS

7.1 Fuentes de Evidencia

La estrategia de búsqueda implementada resultó en la identificación de 43 artículos. Luego de eliminar duplicados se obtuvo un total de 30 estudios, de los cuales se excluyeron 15, siendo otros 15 potencialmente relevantes y escogidos para su lectura completa; Finalmente 6 artículos cumplieron los criterios de inclusión y fueron considerados en esta revisión. Cabe destacar que ninguno de los artículos incluidos se identificó mediante listas de referencias de otros estudios.

El proceso de selección se resume a continuación en la figura 11:

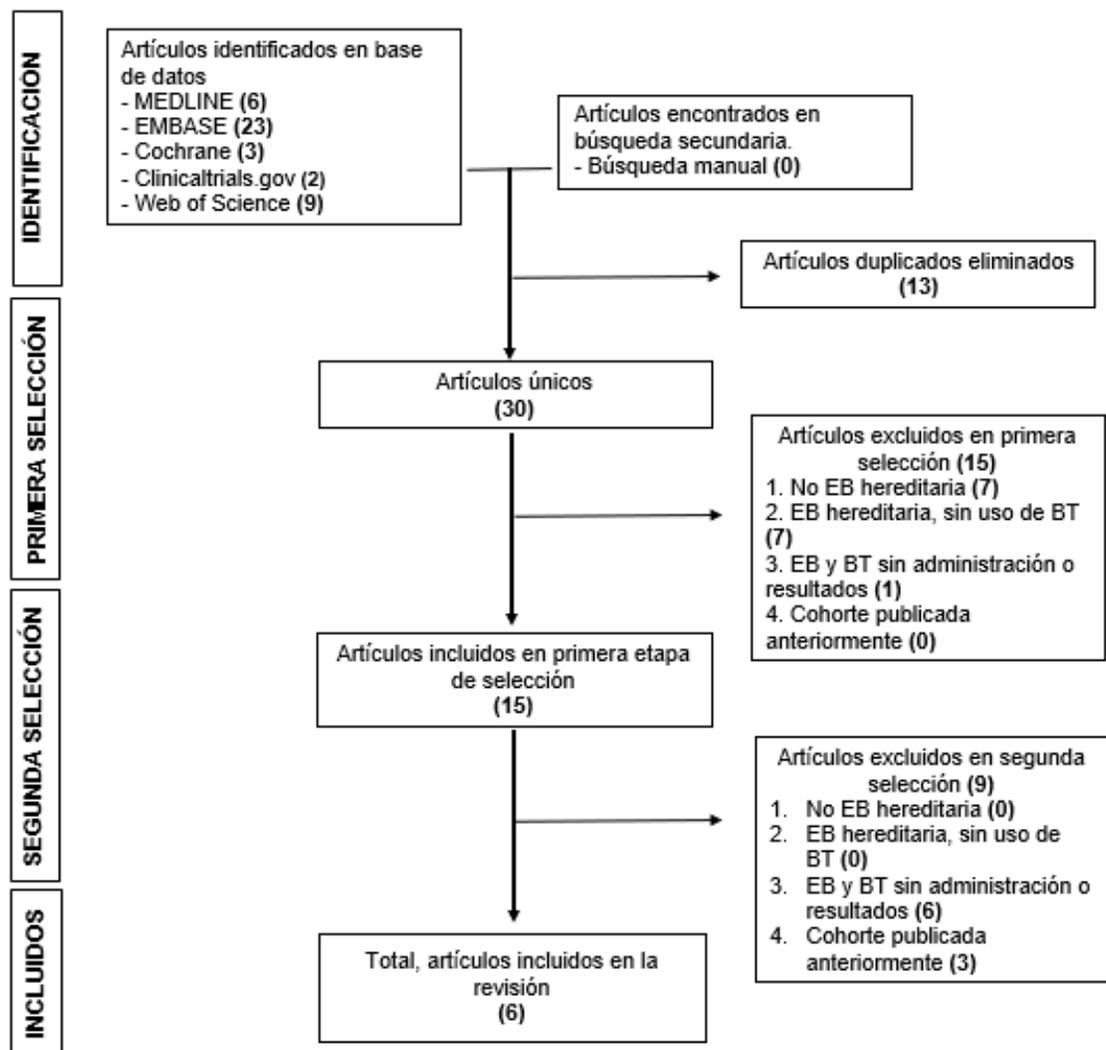


Figura 11. Flujograma PRISMA (Modificado de: Moher y cols., 2009).

7.2 Características de los artículos y participantes.

Del total de artículos tres corresponden a series de casos y tres a informes de casos individuales. En cuatro artículos se incluyeron solo participantes con EB, mientras que, dos artículos incluyeron conjuntamente pacientes con EB y otras condiciones: un estudio informó una cohorte de pacientes con EB y Paquioniquia Congénita (PC) y otro incluyó pacientes con constipación crónica y fecalomas recurrentes de los cuales uno de sus participantes presentaba EB.

La muestra completó un total de catorce individuos, incluyendo participantes desde los seis a los cuarenta y seis años; de ellos doce personas presentaban EBS (85,71%), solo un caso EBD (7,14%) y en un artículo no se especifica el tipo de EB. Así mismo, se identificaron subtipos menores como: EBS localizada en ocho participantes (57,14%), EBS severa en dos participantes (14,28%) y uno con EBDR severa (7,14%), solo un artículo no especificó el subtipo de EBS.

7.3 Manifestaciones clínicas de la EB en las que se ha indicado TB

La literatura da cuenta del uso de TB para el control de ampollas plantares exacerbadas por hiperhidrosis en adultos y niños con EBS localizada y EBS severa en ocho casos (57,14%), dolor a causa de ampollas plantares en adultos con EBS localizada en cuatro casos (28,58%), espasmos de esfínter anal debido a fisuras anales en paciente adulto con EBDR severa y esfínter anal hipertensivo a causa de fisuras anales en paciente pediátrico con EB en dos casos (14,28%).

A continuación, en la tabla 4 se resumen las características de los estudios, participantes y manifestaciones clínicas:

Tabla 4. Características de los estudios, pacientes con EB incluidos y manifestación clínica con indicación de TB.

| ARTÍCULO | TIPO DE ESTUDIO | N | EDAD/ GÉNERO | TIPO DE EB | MANIFESTACIÓN CLÍNICA |
|-------------------------|---------------------------------|---|-----------------|-----------------------------------|---|
| Abitbol y Zhou, 2009 | Reporte de caso | 1 | 43/F | EBS localizada | Ampollas plantares por hiperhidrosis |
| Swartling y cols., 2010 | Corte transversal retrospectivo | 6 | 7/F | EBS localizada | Ampollas plantares producto de hiperhidrosis |
| | | | 46/M | EBS localizada | |
| | | | 24/F | EBS localizada | |
| | | | 46/F | EBS severa | |
| | | | 30/M | EBS localizada | |
| 33/M | EBS severa | | | | |
| Chaptini y cols., 2015 | Reporte de caso | 1 | 20/F | EBDR severa | Espasmo de esfínter anal por fisuras anales |
| Holahan y cols., 2016 | Reporte de caso | 1 | 6/M | EBS (No específica subtipo) | Ampollas plantares producto de hiperhidrosis |
| Brun y cols., 2017 | Serie de casos | 4 | No específica | EBS localizada | Dolor producto de ampollas palmo-plantares |
| | | | | EBS localizada | |
| | | | | EBS localizada | |
| | | | | EBS localizada | |
| Martucci y cols., 2019 | Serie de casos | 1 | No específica | EB (No específica tipo o subtipo) | Esfínter anal hipertensivo por fisuras anales |

7.4 Efectividad de la toxina botulínica en Epidermólisis Bullosa

Se ha agrupado la efectividad de la intervención según indicación:

Hiperhidrosis

Abitbol y Zhou (2009) muestran que se redujo el área de formación y el número de ampollas en el pie tratado con TB-A, resumido en una disminución del 65% y 64% respectivamente a los tres meses de seguimiento. Comparado con el pie control (tratado con solución isotónica de cloruro de sodio bajo el mismo esquema de inyección que el pie tratado con TB-A) el que aumentó el número de ampollas en un 50% y redujo el área de formación de bullas en un 8%.

Por su parte, Swartling y cols. (2010) mediante una entrevista telefónica estructurada declaran que la mejoría global de síntomas fue excelente en tres participantes, buena o muy buena en dos y uno no presentó respuesta al tratamiento. De igual modo, la percepción de una disminución del dolor fue excelente o muy buena en cuatro participantes. La disminución de ampollas e

hiperqueratosis varió entre poca y excelente mejoría en cuatro pacientes y dos pacientes que no presentaron respuesta en ambas categorías. Relatan una duración del efecto de tres a cuatro meses.

Finalmente Holahan y cols. (2016) declaran una mejoría significativa en el número de ampollas, mal olor e hiperhidrosis, sin embargo, se mantuvo el dolor inicial sobre todo con el aumento de la actividad física. Relatan un inicio del efecto a las dos semanas y una duración de tres meses.

Fisuras anales

Chaptini y cols. (2015) hallaron una reducción de un 50% en el dolor y espasmos en un tiempo de un mes seguido de una mejoría residual, sin efectos inesperados. Sumado a Martucci y cols. (2019) quienes pesquisarón una mejoría en los síntomas obstructivos.

Dolor

Para el manejo del dolor Brun y cols. (2017) hallaron que un adulto y un niño recibieron inyecciones dos veces al año con buenos resultados (50%), sin embargo, un paciente a pesar de la disminución del número de ampollas experimentó un aumento del dolor durante tres meses después de las inyecciones.

7.5 Esquema terapéutico, dosis y números de aplicaciones

Todas las intervenciones se realizaron con TB-A, dos artículos relataron el uso de onabotulinumtoxinA y uno de abobotulinumtoxinA, cuyas dosis utilizadas variaron entre 50U y 700U. Según zona intervenida se aplicó un rango entre 50U y 700U en la cara plantar de los pies, 50-100U en esfínter anal interno.

Tres artículos reportaron infiltraciones intradérmicas en ocho pacientes y dos relataron que el uso de TB fue a nivel intramuscular en dos participantes. El esquema de aplicación varió según el tejido diana incluyendo cara plantar de los pies distribuida en las zonas que soportan el peso y esfínter anal interno distribuido en cuatro cuadrantes, en todos los casos las inyecciones fueron aplicadas uniformemente en el área de interés.

Las sesiones de tratamiento variaron entre una y cinco y el seguimiento de los pacientes fluctuó de tres meses a tres años. El procedimiento se realizó bajo anestesia en un total de diez participantes, siendo cuatro bajo anestesia general, cinco pacientes bajo anestesia regional intravenosa con pilocarpina 5mg/ml y un paciente bajo anestesia local con lidocaína al 2%. Un artículo no informó el uso de anestesia o analgesia previa a las inyecciones de TB.

7.6 Efectos inesperados

En cuanto a los eventos inesperados o efectos adversos reportados, los tres reportes de casos individuales incluidos reportan que los pacientes no presentaron efectos inesperados o adversos. Dos de ellos fueron tratados con TB para el control de la hiperhidrosis y uno para manejar espasmos de esfínter anal secundario a fisuras anales.

Por su parte, las series de casos relataron eventos inesperados en cuatro de sus participantes. Particularmente Swartling y cols. (2010) relataron disfagia, xerostomía e incontinencia urinaria en tres de sus participantes sin especificar si alguno de ellos fue experimentado por la cohorte de personas con EB. Por su parte el estudio que intervino con TB para el manejo del dolor producto de ampollas plantares reportó un aumento del dolor durante tres meses después de las inyecciones en uno de sus participantes, y no especificó si los restantes tres presentaron o no eventos adversos o inesperados. Sumado a Martucci y cols. (2019) quienes reportaron el uso de TB en esfínter anal interno en un niño con EB, informaron incontinencia fecal transitoria en nueve de sus participantes, sin especificar si alguno de ellos corresponde a su paciente con EB.

7.7 Aceptabilidad frente a la intervención

La aceptabilidad o experiencia de los participantes fue reportada en cuatro artículos, todos correspondieron a intervenciones en los que se aplicó TB en la planta de los pies. Dos participantes (un adulto y un niño) reportaron que el procedimiento fue bien tolerado y cinco pacientes (adultos y un niño) relatan que recomendarían la terapia a sus pares. Un paciente no toleró el dolor durante el procedimiento y no quiso repetir el procedimiento.

En cuanto a las inyecciones de TB-A en esfínter anal interno, ninguno de los artículos reportó la aceptabilidad de los participantes a la terapia o la experiencia de ellos durante el procedimiento

A continuación, la tabla 5 resume el procedimiento, los resultados de la intervención efectos adversos y la aceptabilidad reportada en los artículos incluidos:

Tabla 5. Características de la intervención, efecto, seguridad y aceptabilidad del uso de TB en EB

| Artículo | TB / dosis | Esquema de inyección | Sesiones y seguimiento | Anestesia | Control | Resultado | Duración del efecto | Evento adverso | Valoración |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|---|---|---|---|--|---|---|
| Abitbol y Zhou, 2009 | TB-A (100 U) | Inyecciones intradérmicas de 1U/0.1ml en la cara plantar del pie derecho cada 1cm | 1 inyección en 3 meses de seguimiento | Anestesia local con lidocaína al 2% (4ml) | Solución isotónica de cloruro de sodio en pie izquierdo | Reducción del 64% y 65% en el número y área de bullas | Inicio del efecto a las 2 semanas, duración desconocida | No experimento efecto inesperado | Bien tolerado |
| Swartling y cols., 2010 | Abobotuli numtoxin A (170U -700U) | Inyecciones intradérmicas 100U/1ml distribuidas en la cara plantar de los pies | 1-4 inyecciones en 3 años de seguimiento | Anestesia regional intravenosa (pilocarpina 5mg/ml) y anestesia general | - | 5 pacientes con mejora global de síntomas de excelente, a buena. 1 no respondió | Inicio desconocido la duración fluctuó 3 y 4 meses | Disfagia, xerostomía e incontinencia urinaria | 5 de 6 pacientes recomiendan la terapia |
| Chaptini y cols., 2015 | TB-A (50 U) | Inyecciones intramusculares en esfínter anal interno, 1U/0,05 en 4 cuadrantes | 5 inyecciones en 2 años de seguimiento. | Anestesia general | - | Disminución del 50% en espasmos y dolor por 1 mes | Desconocido | No experimento efecto inesperado | No conocido |
| Holahan y cols., 2016 | Onabotulinumtoxin A (50 U; 100 U) | Inyecciones intradérmicas (1-2 U/0,08ml) a 1.5-2cm en la cara plantar de los pies. | 4 inyecciones en 1 año y 4 meses de seguimiento | Anestesia general | - | Disminución del número y tamaño de ampollas, dolor general, hiperhidrosis | Inicio del efecto a las 2 semanas y duración promedio de 3 meses | No experimento efecto inesperado | Bien tolerado |
| Brun y cols., 2017 | Desconocido | Desconocido | 1-2 inyecciones en 1 año de seguimiento | No relata uso | - | 50% de los participantes mostraron buenos | Desconocido | Aumento del dolor durante 3 meses después. | 1 no toleró el dolor |
| Martucci y cols., 2019 | Onabotulinumtoxin A (100 U) | Inyecciones intramusculares en esfínter anal interno, en 4 cuadrantes. | No específica | Anestesia general | - | Reducción de los síntomas obstructivos | Desconocido | Incontinencia fecal | No conocido |

7.8 Valoración crítica de las fuentes de evidencia

La calidad de los estudios se vio afectada por una amplia gama de limitaciones metodológicas y contribuye a un riesgo potencial alto de distorsionar algunos resultados. En particular la muestra es pequeña y carecen de múltiples puntos de medición. Los riesgos están relacionados a la falta de información de la situación clínica de los participantes en un 66,6%, el informe poco claro de los resultados en un 50% y la carente descripción de criterios de inclusión y diagnósticos en un 33,3%.

La valoración de la calidad de la evidencia se resume a continuación en las tablas 6 y 7.

Tabla 6. Lista de verificación para la valoración crítica de reporte de casos

| PREGUNTAS | Abitbol y Zhou, 2009 | Chaptini y cols, 2015 | Holahan y cols, 2016 |
|--|----------------------|-----------------------|----------------------|
| ¿Se describieron claramente las características demográficas del paciente? | Si | Si | Si |
| ¿Se describió claramente la historia del paciente como una línea de tiempo? | Si | Si | No |
| ¿Se describió claramente la situación clínica actual al momento de la presentación? | Si | Si | Poco claro |
| ¿Se describieron claramente las pruebas de diagnóstico o los métodos de evaluación y los resultados? | Si | Si | No |
| ¿Se describieron claramente las intervenciones? | Si | Si | Si |
| ¿Se describió claramente la afección clínica posterior a la intervención? | Si | Poco claro | Si |
| ¿Se identificaron y describieron eventos adversos o eventos inesperados? | Si | Si | Si |
| ¿El informe proporciona lecciones? | Si | Si | Si |
| Valoración de la calidad | Alta | Moderada | Baja |

Tabla 7. Lista de verificación para la valoración crítica para serie de casos

| PREGUNTAS | Swartling y cols, 2010 | Brun y cols, 2017 | Martucci y cols, 2019 |
|---|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| ¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos? | Poco claro | Si | Si |
| ¿Se midió la afección de manera estándar en todos los participantes incluidos en la serie de casos? | Si | Si | No |
| ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición en todos los participantes incluidos? | Si | Si | Poco claro |
| ¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes? | Si | Si | Si |
| ¿La serie de casos incluyó por completo a los participantes? | Si | Si | Si |
| ¿Hubo informes claros de la demografía de los participantes en el estudio? | Si | Si | No |
| ¿Hubo un informe claro de la información clínica de los participantes? | No | No | No |
| ¿Se informaron claramente los resultados del seguimiento? | Si | Poco claro | Poco claro |
| ¿Hubo informes claro de la información demográfica de las clínicas presentes? | Si | Poco claro | Si |
| ¿Fue apropiado el análisis estadístico? | No | No aplica | No |
| Valoración de la calidad | Baja | Baja | Baja |

8 DISCUSIÓN

En la actualidad el uso de TB ha sido de creciente interés en las diversas áreas de las ciencias médicas y odontológicas, enfatizado por la necesidad de proporcionar evidencia de su efectividad y seguridad. A pesar de ello, existe una escasez de evidencia publicada que dé cuenta de su aplicación en el manejo de trastornos poco frecuentes. La presente revisión se enfocó en el manejo de manifestaciones clínicas y complicaciones en pacientes con EB con inyecciones de TB, proporcionando una evaluación cualitativa y estructurada de los artículos incluidos.

8.1 Indicaciones y efectos del uso de TB en EB

Los hallazgos sugieren que se ha usado TB-A en pacientes con EB para el manejo de ampollas plantares exacerbadas por hiperhidrosis, dolor a causa de estas, espasmos de esfínter anal o esfínter anal hipertensivo a causa de fisuras anales.

A la fecha no se han encontrado reportes del uso de TB para el BS en personas con EB. Se sabe que el origen central y multifactorial del bruxismo no ha permitido hallar una terapia eficaz y su manejo resulta aún más complejo en pacientes que requieren cuidados especiales, ya que el tratamiento convencional con aparatos interoclusales es difícil y no es posible en pacientes con microstomía severa.

Se ha informado del manejo del BS con infiltraciones de TB-A en personas que requieren cuidados especiales en salud. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, realizado por Cahlin y cols. (2019) evaluó los efectos de las inyecciones de TB-A en pacientes con parálisis cerebral y bruxismo, midiendo variables objetivas y subjetivas, sin encontrar diferencias significativas entre las inyecciones de TB y el control correspondiente a solución salina, sin embargo, los participantes percibieron una mejoría y decidieron continuar con el tratamiento considerando que los beneficios eran mejor que cualquier desventaja. Así también, Monroy y Da Fonseca (2006), manejaron el BS con TB-A en un niño de once años con trastorno del espectro autista al que se le administraron 15U de TB-A a cada masetero, con cambios notorios desde el primer día y una reducción de la frecuencia y severidad por dos meses.

Hiperhidrosis

La formación de ampollas plantares es un problema común en todas las formas de EB, el tamaño de ellas depende del tipo de EB, severidad y el grado de fricción, su manejo es complejo y requiere de la necesidad de tratamiento diario en las formas más severas de la condición. Se sabe que la hiperhidrosis exagera la formación de ampollas en personas con EB y puede ser un factor limitante para actividades de la vida diaria, teniendo implicancias en la calidad de vida (Khan y cols., 2020). Desde hace un tiempo se ha usado TB para el manejo de hiperhidrosis focal en otras poblaciones, sin embargo, aun cuando la FDA aprobó su uso en hiperhidrosis axilar, no existe gran evidencia acerca de su uso a nivel plantar.

En esta revisión 7 de 8 pacientes con EBS e hiperhidrosis plantar redujeron significativamente la formación de ampollas y/o los síntomas asociados a ellas, un niño de 6 años con EBS continuó teniendo dolor inicial al realizar actividad física, aún cuando el dolor general y la formación de ampollas disminuyeron, estos resultados contrastan con el estudio realizado por Gregoriou y cols. (2010) quienes evaluaron la variación la sudoración en la planta de los pies al aplicar inyecciones de TB en 36 pacientes e informaron una mejoría subjetiva en 19 de ellos a pesar de que la disminución del sudor no fue significativa, concluyendo que el control de la sudoración tiene un efecto emocional, donde los pacientes perciben un mejoría y se sienten satisfechos con el tratamiento aun cuando parámetros objetivos no experimentan mayor variación.

Dolor

Frente al manejo del dolor en la EB Goldschneider y cols. (2014) mediante una guía clínica basada en evidencia, plantean un enfoque ambiental, sistémico y tópico para el manejo del dolor crónico y recurrente, además de medidas complementarias como el uso de gabapentina y antidepresivos tricíclicos para el dolor neuropático. En el estudio observacional realizado por Brun y cols. (2017), 4 pacientes con EBS localizada recibieron inyecciones de TB para el manejo del dolor intenso asociado a brotes de ampollas, siendo exitoso en un 50% de los casos. No obstante, un participante experimentó un aumento de dolor hasta por 3 meses posterior a la inoculación de la toxina. Si bien el objetivo del estudio fue

analizar las características del dolor y su implicancia en la calidad de vida, los resultados en cuanto al uso de TB en pacientes con EB son prometedores, sumado a la capacidad de la toxina para controlar la sudoración que exacerba la formación de ampollas, las inyecciones podrían ser relevante para el manejo del dolor en pacientes poco adherentes a tratamientos orales o en pacientes donde medidas complementarias para el manejo del dolor neuropático deben ser manejadas con precaución.

Frente al fracaso de la terapia, dos pacientes experimentaron una falta de respuesta ante la inyección de TB en la cara plantar de los pies, esta resistencia primaria puede deberse a dosis bajas, técnica incorrecta de inyección y a la alta sensibilidad de los preparados a las condiciones de almacenamiento.

Fisuras anales

Por otro lado, las fisuras anales son complicaciones frecuentes en tipos más severos de EB, a menudo aumentan la presión del esfínter anal y se asocia a dolor, espasmos y estreñimiento. Se ha estudiado el uso de TB como alternativa para el manejo fisuras anales, en pro de su capacidad de producir una relajación y una disminución de la presión del esfínter anal en reposo (Brisinda y cols., 2014). En los hallazgos presentados en esta revisión, se ha constatado el uso de inyecciones de TB en dos pacientes un adulto con EBDR severa y un niño con resultados favorables, los autores relatan una mejoría del 50% del dolor, espasmos y una mejora de los síntomas obstructivos. Los artículos no entregaron información de los parámetros o herramientas que utilizaron para medir resultados, solo declaran una mejoría subjetiva, por lo que se deduce que se basaron en la percepción del paciente. La literatura es amplia en relación al uso de TB en fisuras anales. Cariati y cols. (2019) mediante una revisión de la literatura plantean que las inyecciones de TB son eficaces y una alternativa cuando los tratamientos conservadores fallan, declaran tener tasas de respuesta superiores al 60%, con complicaciones menores, en contraste a los resultados presentados Nelson y cols. (2012) quienes relatan que el uso de TB no es mejor que el placebo, con una tasa de curación del 76% pero con una recurrencia 50% al año post tratamiento.

8.2 Procedimiento, dosis y duración del efecto

En cuanto a las intervenciones, se usó TB-A en todos los casos. La dosis varió en función del preparado farmacológico utilizado, la edad del paciente, las sesiones de tratamientos, y no muestra mayores diferencias que las dosis usadas en otras poblaciones (Cariati y cols., 2021; Gregoriou y cols., 2010).

En particular en el caso presentados por Holahan y cols. (2016) la dosis utilizada aumentó al doble, se cree que esto puede deberse a una respuesta parcial del primer esquema y hace referencia al aumento gradual las unidades utilizadas en las sesiones de tratamiento, siendo uno de los grandes problemas de la implementación de este enfoque terapéutico y resulta potencialmente preocupante ante la posibilidad de formación de anticuerpos neutralizantes (Bellows y Jankovic, 2019).

Solo dos artículos reportaron la duración del efecto, variando entre tres y cuatro meses, en siete participantes. Estos resultados concuerdan con la evidencia disponible y no se observó diferencias entre los tipos de TB.

8.3 Eventos adversos o inesperados

Frente a los eventos adversos en este grupo de pacientes, Swartling y cols. (2010) relatan disfagia, xerostomía e incontinencia urinaria en tres pacientes que fueron infiltrados en la cara plantar de los pies, se desconoce si corresponden al grupo de pacientes con EB o PC, aun así los efectos de TB en regiones lejanas al sitio de inyección se deben a la diseminación sistémica y concuerdan con los reportados en la literatura (Food and Drug Administration, 2021b).

Brun y cols. (2017) relatan un aumento del dolor luego de las inyecciones plantares en uno de cuatro pacientes. Resulta complejo dilucidar el mecanismo por el cual infiltraciones de TB podrían provocar un aumento del dolor. Se cree que esto podría deberse a la técnica de inyección o a inflamación local producida durante el procedimiento.

8.4 Aceptabilidad y experiencia durante el procedimiento

El procedimiento en general fue bien tolerado, no obstante, tres pacientes (infiltrados en la región plantar uno por hiperhidrosis y dos por dolor) solo tuvieron una sesión de tratamiento y no quisieron volver a recibir inyecciones, la poca adherencia puede explicarse por la respuesta negativa al tratamiento y dolor durante el procedimiento. Se sabe que uno de ellos realizó el procedimiento bajo anestesia regional intravenosa, pero no se tiene certeza que el procedimiento fue realizado posterior a un bloqueo anestésico en los otros pacientes. La inoculación exitosa depende de una técnica rigurosa, además por la región anatómica el proceso es bastante doloroso, por lo que la infiltración bajo bloqueo anestésico permite el confort del paciente durante el procedimiento y un mejor manejo clínico.

8.5 Valoración de la calidad de las fuentes de evidencia

Esta revisión no está exenta de limitaciones. En tentativa de aumentar la sensibilidad, la búsqueda no se restringió a un tipo de estudio, aun así, se incluyeron solo reportes y series de casos, donde la cantidad de pacientes estudiados es poco representativa y los datos de cada uno de ellos fueron heterogéneos en cuanto a la metodología aplicada, las indicaciones de uso de TB, su administración y presentación de resultados.

Es sabido que la evidencia proporcionada en series y reportes de casos es débil y poco específica para la toma de decisiones médicas, aun así, se reconoce como una herramienta sensible para identificar y describir situaciones poco frecuentes en la práctica clínica.

9 CONCLUSIONES

Se ha reportado el uso de TB-A para manejar las secuelas de la EB, identificando tres usos potenciales en personas con EBS y EBD: hiperhidrosis focal, dolor secundario a ampollas plantares y complicaciones de fisuras anales.

La evidencia no permite establecer con certeza la efectividad de la intervención. Los hallazgos abogan el uso de TB-A en personas con EB, sugiriendo que podría ser efectiva en el manejo de manifestaciones clínicas y su sintomatología, siendo más relevantes cuando terapias conservadoras fallan.

Las inyecciones de TB-A y su esquema de intervención específico en personas con EBS y EBD, no es diferente al implementado en otras poblaciones en términos de dosis, número de aplicaciones y tiempo entre sesiones de tratamiento.

Los eventos adversos en personas son menores y transitorios. Sin embargo, la evidencia no permite establecer la seguridad de estas indicaciones y se necesitan estudios experimentales que determinen la seguridad de la intervención.

El procedimiento es bien tolerado y contribuye al bienestar de los pacientes, la experiencia durante el mismo estaría influenciada por la región a inocular, la necesidad de anestesia previa y por la técnica del operador.

La revisión llevada a cabo ha intentado englobar toda la evidencia disponible sobre el uso de TB-A en personas con EB, con el fin de lograr una práctica clínica basada en evidencia, no obstante, limitaciones metodológicas indican que no se dispone de evidencia suficiente para generar pautas de tratamiento que consoliden este enfoque y son necesarias investigaciones experimentales y controladas, con una muestra significativa para establecer comparaciones y definir con certeza la eficacia y seguridad de las inyecciones de TB en personas con EB.

La presente revisión ha identificado un área no explorada en la odontología, ya que a la fecha no hay estudios sobre el manejo del bruxismo en personas con EB, por lo que generó una nueva línea de investigación para la facultad enfocada en explorar y analizar dicha intervención específicamente en esta población.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Abitbol, R J, & Zhou, L. H. (2009). Treatment of epidermolysis bullosa simplex, Weber-Cockayne type, with botulinum toxin type A. *Archives of Dermatology*, 145(1), 13–15. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2008.546>
- Abitbol, Roxanne J., & Zhou, L. H. (2009). Treatment of epidermolysis bullosa simplex, Weber-Cockayne type, with botulinum toxin type A. *Archives of Dermatology*, 145(1), 13–15. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2008.546>
- Alster, T. S., & Harrison, I. S. (2020). Alternative Clinical Indications of Botulinum Toxin. In *American Journal of Clinical Dermatology*. Adis. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00532-0>
- Anandan, C., & Jankovic, J. (2021). Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. *Toxins*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/toxins13010042>
- Arnon, S. S., Schechter, R., Inglesby, T. V., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., Fine, A. D., Hauer, J., Layton, M., Lillibridge, S., Osterholm, M. T., O'Toole, T., Parker, G., Perl, T. M., Russell, P. K., Swerdlow, D. L., & Tonat, K. (2001). Botulinum toxin as a biological weapon: Medical and public health management. *Journal of the American Medical Association*, 285(8), 1059–1070. <https://doi.org/10.1001/jama.285.8.1059>
- Balanta-Melo, J., & Buvinic, S. (2018). Mandibular bone loss: A hidden side effect of botulinum toxin type A injection in masticatory muscles. *Journal of Oral Research*, 7(2), 44–46. <https://doi.org/10.17126/joralres.2018.014>
- Beddis, H., Pemberton, M., & Davies, S. (2018). Sleep bruxism: An overview for clinicians. *British Dental Journal*, 225(6), 497–501. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.757>
- Bellows, S., & Jankovic, J. (2019). Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. *Toxins*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/toxins11090491>
- Brisinda, G., Bianco, G., Silvestrini, N., & Maria, G. (2014). Cost considerations in the treatment of anal fissures. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 14(4), 511–525. <https://doi.org/10.1586/14737167.2014.924398>
- Bruckner-Tuderman, L. (2019). Newer Treatment Modalities in Epidermolysis Bullosa. *Indian J Dermatol En Línea*, 10(3), 244–250. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_287_18

- Bruckner-Tuderman, L., & Has, C. (2014). Disorders of the cutaneous basement membrane zone-The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biology*, 33, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2013.07.007>
- Brun, J., Chiaverini, C., Devos, C., Leclerc-Mercier, S., Mazereeuw, J., Bourrat, E., Maruani, A., Mallet, S., Abasq, C., Phan, A., Vabres, P., Martin, L., Bodemer, C., Lagrange, S., & Lacour, J. P. (2017). Pain and quality of life evaluation in patients with localized epidermolysis bullosa simplex. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0666-5>
- Bussadori, S. K., Motta, L. J., Horliana, A. C. R. T., Santos, E. M., & Martimbianco, A. L. C. (2020). <p>The Current Trend in Management of Bruxism and Chronic Pain: An Overview of Systematic Reviews</p>. *Journal of Pain Research, Volume 13*, 2413–2421. <https://doi.org/10.2147/jpr.s268114>
- Cahlin, B. J., Lindberg, C., & Dahlström, L. (2019). Cerebral palsy and bruxism: Effects of botulinum toxin injections—A randomized controlled trial. *Clinical and Experimental Dental Research*, 5(5), 460–468. <https://doi.org/10.1002/cre2.207>
- Cariati, M., Chiarello, M. M., Cannistra', M., Lerosé, M. A., & Brisinda, G. (2021). Gastrointestinal Uses of Botulinum Toxin. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 263, 185–226. https://doi.org/10.1007/164_2019_326
- Cecilia Cortés-Monroy, H., & Soledad Soza, B. (2014). Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(2), 225–236. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70033-1](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70033-1)
- Chaptini, C., Casey, G., Harris, A. G., Wattchow, D., Gordon, L., & Murrell, D. F. (2015). Botulinum toxin A injection for chronic anal fissures and anal sphincter spasm improves quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *International Journal of Women's Dermatology*, 1(4), 167–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2015.08.002>
- Clavería, R., Rodríguez, K., & Peña, M. (2015). Características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la epidermolísis bullosa y su repercusión en la cavidad bucal. *Medisan*, 19(8), 995–1005. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000800010

- Dadgardoust, P. D., Rosales, R. L., Asuncion, R. M., & Dressler, D. (2019). Botulinum neurotoxin a therapy efficacy and safety for oromandibular dystonia: a meta-analysis. *Journal of Neural Transmission*, *126*(2), 141–148.
<https://doi.org/10.1007/s00702-018-1960-7>
- Dressler, D. (2016). Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. *Journal of Neural Transmission*, *123*(3), 277–279. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1478-1>
- Dressler, Dirk. (2012). Clinical applications of botulinum toxin. *Current Opinion in Microbiology*, *15*(3), 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.05.012>
- Dressler, Dirk. (2013). Botulinum toxin therapy: Its use for neurological disorders of the autonomic nervous system. *Journal of Neurology*, *260*(3), 701–713.
<https://doi.org/10.1007/s00415-012-6615-2>
- Dressler, Dirk. (2020). Therapeutically relevant features of botulinum toxin drugs. *Toxicon*, *175*(December 2019), 64–68.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.12.005>
- Dressler, Dirk, & Benecke, R. (2007). Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disability and Rehabilitation*, *29*(23), 1761–1768.
<https://doi.org/10.1080/09638280701568296>
- Dressler, Dirk, & Saberi, F. A. (2005). Botulinum toxin: Mechanisms of action. *European Neurology*, *53*(1), 3–9. <https://doi.org/10.1159/000083259>
- Enríquez Esqueda, A., Balderas Tamez, J., García Bazán, D., & Castellanos, J. (2015). Valoración y manejo interdisciplinario del bruxismo. *Revista de La Asociación Dental Mexicana*, *72*(2), 99–105.
www.medigraphic.com/admwww.medigraphic.org.mx%0Ahttp://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2015/od152h.pdf
- Fernández-Núñez, T., Amghar-Maach, S., & Gay-Escoda, C. (2019). Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, *24*(4), e416–e424.
<https://doi.org/10.4317/medoral.22923>
- Fine, J. D. (2016). Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis Bullosa registry. *JAMA Dermatology*, *152*(11), 1231–1238.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2473>

- Fine, J. D., Bruckner-Tuderman, L., Eady, R. A. J., Bauer, E. A., Bauer, J. W., Has, C., Heagerty, A., Hintner, H., Hovnanian, A., Jonkman, M. F., Leigh, I., Marinkovich, M. P., Martinez, A. E., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Moss, C., Murrell, D. F., Shimizu, H., Uitto, J., ... Zambruno, G. (2014). Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *70*(6), 1103–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903>
- Fine, J. D., & Mellerio, J. E. (2009a). Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. Part I. Epithelial associated tissues. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *61*(3), 367–384. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.052>
- Fine, J. D., & Mellerio, J. E. (2009b). Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. Part II. Other organs. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *61*(3), 387–402. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.053>
- Fine, J., & Hintner, H. (2009). Life with Epidermolysis Bullosa (EB). In *Life with Epidermolysis Bullosa (EB)*. <https://doi.org/10.1007/978-3-211-79271-1>
- Food and Drug Administration. (2021a). *Drugs FDA: FDA-Approved Drugs*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- Food and Drug Administration. (2021b). *FDA Adverse Events Reporting system (FAERS) Public Dashboard*. <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
- Goldschneider, K. R., Good, J., Harrop, E., Lioffi, C., Lynch-Jordan, A., Martinez, A. E., Maxwell, L. G., & Stanko-Lopp, D. (2014). Pain care for patients with epidermolysis bullosa: Best care practice guidelines. *BMC Medicine*, *12*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0178-2>
- Gregoriou, S., Rigopoulos, D., Makris, M., Liakou, A., Agiosofitou, E., Stefanaki, C., & Kontochristopoulos, G. (2010). Effects of Botulinum toxin - A therapy for Palmar Hyperhidrosis in plantar sweat production. *Dermatologic Surgery*, *36*(4), 496–498. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01473.x>
- Has, C., Bauer, J. W., Bodemer, C., Bolling, M. C., Bruckner-Tuderman, L., Diem, A., Fine, J. D., Heagerty, A., Hovnanian, A., Marinkovich, M. P., Martinez, A.

- E., McGrath, J. A., Moss, C., Murrell, D. F., Palisson, F., Schwieger-Briel, A., Sprecher, E., Tamai, K., Uitto, J., ... Mellerio, J. E. (2020). Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. In *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>
- Has, C., Liu, L., Bolling, M. C., Charlesworth, A. V., El Hachem, M., Escámez, M. J., Fuentes, I., Büchel, S., Hiremagalore, R., Pohla-Gubo, G., van den Akker, P. C., Wertheim-Tysarowska, K., & Zambruno, G. (2019). Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*, *182*(3), 574–592. <https://doi.org/10.1111/bjd.18128>
- Has, Cristina, Nyström, A., Saeidian, A. H., Bruckner-Tuderman, L., & Uitto, J. (2018). Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, *71–72*, 313–329. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.04.001>
- Holahan, H. M., Farah, R. S., Ferguson, N. N., Paller, A. S., & Legler, A. A. (2016). Treatment of symptomatic epidermolysis bullosa simplex with botulinum toxin in a pediatric patient. *JAAD Case Reports*, *2*(3), 259–260. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2016.05.003>
- Hosp, C., Naumann, M. K., & Hamm, H. (2016). Botulinum Toxin Treatment of Autonomic Disorders: Focal Hyperhidrosis and Sialorrhea. *Seminars in Neurology*, *36*(1), 20–28. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571214>
- Instituto de Salud Pública de Chile. (n.d.). *Sistema de consulta de productos registrados*. Retrieved September 2, 2020, from <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
- Intong, L. R. A., & Murrell, D. F. (2012). Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostic criteria and classification. *Clinics in Dermatology*, *30*(1), 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.03.012>
- Khan, M. T., O'Sullivan, M., Faitli, B., Mellerio, J. E., Fawkes, R., Wood, M., Hubbard, L. D., Harris, A. G., Iacobaccio, L., Vlahovic, T., James, L., Brains, L., Fitzpatrick, M., & Mayre-Chilton, K. (2020). Foot care in epidermolysis bullosa: evidence-based guideline. *British Journal of Dermatology*, *182*(3), 593–604. <https://doi.org/10.1111/bjd.18381>
- Kolarsick, P., Kolarsick, M., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of the

- skin. *Dermatology Nursing / Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 204–213.
https://doi.org/10.4324/9780203450505_chapter_1
- Krämer, S., Lucas, J., Gamboa, F., Peñarrocha Diago, M., Peñarrocha Oltra, D., Guzmán-Letelier, M., Paul, S., Molina, G., Sepúlveda, L., Araya, I., Soto, R., Arriagada, C., Lucky, A. W., Mellerio, J. E., Cornwall, R., Alsayer, F., Schilke, R., Antal, M. A., Castrillón, F., ... Clark, V. (2020). Clinical practice guidelines: Oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa. In *Special Care in Dentistry* (Vol. 40, Issue S1).
<https://doi.org/10.1111/scd.12511>
- Krämer, S. M., Serrano, M. C., Zillmann, G., Gálvez, P., Araya, I., Yanine, N., Carrasco-Labra, A., Oliva, P., Brignardello-Petersen, R., & Villanueva, J. (2012). Oral Health Care for Patients with Epidermolysis Bullosa - Best Clinical Practice Guidelines. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 22(SUPPL. 1), 1–35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2012.01247.x>
- Kridin, K., Kneiber, D., Kowalski, E. H., Valdebran, M., & Amber, K. T. (2019). Epidermolysis bullosa acquisita: A comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*, 18(8), 786–795. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.06.007>
- Laimer, M., Lanschuetzer, C. M., Diem, A., & Bauer, J. W. (2010). Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa. *Dermatologic Clinics*, 28(1), 55–60.
<https://doi.org/10.1016/j.det.2009.10.006>
- Laimer, M., Proding, C., & Bauer, J. W. (2015). Hereditäre Epidermolysen. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 13(11), 1125–1134.
<https://doi.org/10.1111/ddg.12774>
- Lavigne, G. J., Khoury, S., Abe, S., Yamaguchi, T., & Raphael, K. (2008). Bruxism physiology and pathology: An overview for clinicians. *Journal of Oral Rehabilitation*, 35(7), 476–494. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2008.01881.x>
- Lobbezoo, F., Ahlberg, J., Glaros, A. G., Kato, T., Koyano, K., Lavigne, G. J., de Leeuw, R., Manfredini, D., Svensson, P., & Winocur, E. (2013). Bruxism defined and graded: An international consensus. *Journal of Oral Rehabilitation*, 40(1), 2–4. <https://doi.org/10.1111/joor.12011>
- Lobbezoo, F., Ahlberg, J., Raphael, K. G., Wetselaar, P., Glaros, A. G., Kato, T., Santiago, V., Winocur, E., De Laat, A., De Leeuw, R., Koyano, K., Lavigne, G.

- J., Svensson, P., & Manfredini, D. (2018). International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *Journal of Oral Rehabilitation*, *45*(11), 837–844. <https://doi.org/10.1111/joor.12663>
- Macedo, C. R., Machado, M. A. C., Silva, A. B., & Prado, G. F. (2014). Pharmacotherapy for sleep bruxism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *10*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005578>
- Manfredini, D., Ahlberg, J., Winocur, E., & Lobbezoo, F. (2015). Management of sleep bruxism in adults: A qualitative systematic literature review. *Journal of Oral Rehabilitation*, *42*(11), 862–874. <https://doi.org/10.1111/joor.12322>
- Manfredini, D., Winocur, E., Guarda-Nardini, L., Paesani, D., & Lobbezoo, F. (2013). Epidemiology of Bruxism in Adults: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Orofacial Pain*, *27*(2), 99–110. <https://doi.org/10.11607/jop.921>
- Martucci, C., De Angelis, P., Tambucci, R., Fusaro, F., Angelino, G., Caldaro, T., Contini, A. C., Balassone, V., Faraci, S., Rea, F., Torroni, F., Romeo, E. F., Guerra, L., Federici, G., Diamanti, A., & Dall'Oglio, L. (2019). The use of botulinum toxin injection for the treatment of chronic obstructive defecation disorders in children: The experience at “bambino Gesù” Children’s Hospital.” *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *68*(3), S11. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002291>
- Matthys, T., Ho Dang, H. A., Rafferty, K. L., & Herring, S. W. (2015). Bone and cartilage changes in rabbit mandibular condyles after 1 injection of botulinum toxin. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *148*(6), 999–1009. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.05.034>
- MINSAL. (2018). *Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Epidemólisis Bullosa*.
- Miyawaki, S., Tanimoto, Y., Araki, Y., Katayama, A., Fujii, A., & Takano-Yamamoto, T. (2003). Association between nocturnal bruxism and gastroesophageal reflux. *Sleep*, *26*(7), 888–892. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.7.888>
- Monroy, P. G., & Da Fonseca, M. A. (2006). The use of botulinum toxin-A in the treatment of severe bruxism in a patient with autism: A case report. *Special Care in Dentistry*, *26*(1), 37–39. <https://doi.org/10.1111/j.1754->

4505.2006.tb01508.x

- Moola, S., Munn, Z., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfetc, R., Currie, M., Lisy, K., Qureshi, R., Mattis, P., & Mu, P.-F. (2020). Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk. In *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI. <https://doi.org/10.46658/jbimes-20-08>
- Morra, M. E., Elgebaly, A., Elmaraezy, A., Khalil, A. M., Altibi, A. M. A., Vu, T. L. H., Mostafa, M. R., Huy, N. T., & Hirayama, K. (2016). Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Headache and Pain*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0651-8>
- Munn, Z., Barker, T. H., Moola, S., Tufanaru, C., Stern, C., McArthur, A., Stephenson, M., & Aromataris, E. (2019). Methodological quality of case series studies: An introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, *2127–2133*. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-D-19-00099>
- Naumann, M., Dressler, D., Hallett, M., Jankovic, J., Schiavo, G., Segal, K. R., & Truong, D. (2013). Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicon*, *67*, 141–152. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.10.020>
- Nelson, R. L., Thomas, K., Morgan, J., & Jones, A. (2012). Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003431.pub3>
- Ohayon, M. M., Li, K. K., & Guilleminault, C. (2001). Risk factors for sleep bruxism in the general population. *Chest*, *119*(1), 53–61. <https://doi.org/10.1378/chest.119.1.53>
- Park, J. H., & Park, H. J. (2017). Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain. *Toxins*, *9*(9). <https://doi.org/10.3390/toxins9090260>
- Patel, J., Cardoso, J. A., & Mehta, S. (2019). A systematic review of botulinum toxin in the management of patients with temporomandibular disorders and bruxism. *British Dental Journal*, *226*(9), 667–672. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0257-z>
- Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017). Botulinum neurotoxins: Biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacological*

- Reviews*, 69(2), 200–235. <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>
- Qiu, X., Cui, Z., Tang, G., Deng, H., Xiong, Z., Han, S., & Tang, S. (2020). The Effectiveness and Safety of Botulinum Toxin Injections for the Treatment of Congenital Muscular Torticollis. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 31(8), 2160–2166. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006652>
- Rodrigues, F. B., Duarte, G. S., Marques, R. E., Castelão, M., Ferreira, J., Sampaio, C., Moore, A. P., & Costa, J. (2020). Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003633.pub4>
- Sendra, L. A., Montez, C., Vianna, K. C., & Barboza, E. P. (2020). Clinical outcomes of botulinum toxin type A injections in the management of primary bruxism in adults: A systematic review. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.06.002>
- Shim, Y. J., Lee, H. J., Park, K. J., Kim, H. T., Hong, I. H., & Kim, S. T. (2020). Botulinum toxin therapy for managing sleep bruxism: A randomized and placebo—controlled trial. *Toxins*, 12(3), 1–10. <https://doi.org/10.3390/toxins12030168>
- Shinkuma, S., McMillan, J. R., & Shimizu, H. (2011). Ultrastructure and molecular pathogenesis of epidermolysis bullosa. *Clinics in Dermatology*, 29(4), 412–419. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.01.010>
- Siongco, P. R. L., Rosales, R. L., Moore, A. P., Freynhagen, R., Arimura, K., Kanovsky, P., Kaji, R., Fernandez, H. H., & Dressler, D. (2020). Botulinum neurotoxin injections for muscle-based (dystonia and spasticity) and non-muscle-based (neuropathic pain) pain disorders: a meta-analytic study. *Journal of Neural Transmission*, 127(6), 935–951. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02163-5>
- Swartling, C., Karlqvist, M., Hymnelius, K., Weis, J., & Vahlquist, A. (2010a). Botulinum toxin in the treatment of sweat-worsened foot problems in patients with epidermolysis bullosa simplex and pachyonychia congenita. *British Journal of Dermatology*, 163(5), 1072–1076. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09927.x>
- Swartling, C., Karlqvist, M., Hymnelius, K., Weis, J., & Vahlquist, A. (2010b). Botulinum toxin in the treatment of sweat-worsened foot problems in patients

- with epidermolysis bullosa simplex and pachyonychia congenita. *British Journal of Dermatology*, 163(5), 1072–1076. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09927.x>
- Swartling, C., & Vahlquist, A. (2006). Treatment of pachyonychia congenita with plantar injections of botulinum toxin. *The British Journal of Dermatology*, 154(4), 763–765. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07115.x>
- Togo, C. C. G., Zidorio, A. P. C., Gonçalves, V. S. S., Hubbard, L., de Carvalho, K. M. B., & Dutra, E. S. (2020). Quality of life in people with epidermolysis bullosa: a systematic review. *Quality of Life Research*, 29(7), 1731–1745. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02495-5>
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Truong, D., Dressler, D., Hallett, M., & Zachary, C. (2014). *Manual of Botulinum Toxin Therapy* (2nd ed.). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139178068>
- Uitto, J., Bruckner-Tuderman, L., McGrath, J. A., Riedl, R., & Robinson, C. (2018). EB2017—Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(5), 1010–1016. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.12.016>
- Vashishta, R., Nguyen, S. A., White, D. R., & Gillespie, M. B. (2013). Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: A meta-Analysis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*, 148(2), 191–196. <https://doi.org/10.1177/0194599812465059>
- Véliz, S., Huber, H., Yubero, M. J., Fuentes, I., Alsayer, F., & Krämer, S. M. (2020). Early teeth extraction in patients with generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A case series. *Special Care in Dentistry*, 40(6), 561–565. <https://doi.org/10.1111/scd.12515>
- Venus, M., Waterman, J., & McNab, I. (2010). Basic physiology of the skin. *Surgery*, 28(10), 469–472. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2010.07.011>

- Wright, J. T. (2010). Oral Manifestations in the Epidermolysis Bullosa Spectrum. *Dermatologic Clinics*, 28(1), 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.10.022>
- Yenamandra, V. K., Moss, C., Sreenivas, V., Khan, M., Sivasubbu, S., Sharma, V. K., & Sethuraman, G. (2017). Development of a clinical diagnostic matrix for characterizing inherited epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*, 176(6), 1624–1632. <https://doi.org/10.1111/bjd.15221>
- Yubero G., M. J., Fuentes F., C., Fuentes B., I., Orellana S., M., Calvo B., M., Krämer S., S., Morandé D., P., Dell’Oro V., R., Pérez M., R., & Palisson E., F. (2018). *Manual de manejo general de pacientes con Epidermólisis Bullosa*. DEBRA Chile. https://debrachile.cl/wp-content/uploads/2019/08/nuevo_manual_debra.pdf

11. ANEXOS

Anexo 1: Tipos principales de EB, modo de herencia, genes implicados en la etiología de cada uno de ellos y sus respectivas proteínas afectadas.

| Tipo principal de EB | Modo de herencia | Subtipo de EB | Gen mutado | Proteína afectada |
|----------------------|----------------------|--|--|---|
| EB Simplex (EBS) | Autosómica dominante | EBS localizada | <i>KRT5</i> <i>KRT14</i> | Queratina 5 Queratina 14 |
| | | EBS intermedia | <i>KRT5</i> <i>KRT14</i> <i>PLEC</i> | Queratina 5 Queratina 14 Plectina |
| | | EBS severa | <i>KRT5</i> <i>KRT14</i> | Queratina 5 Queratina 14 |
| | | EBS intermedia con cardiomiopatía | <i>KLHL24</i> | Kelch 24 |
| | | EBS con pigmentación moteada | <i>KRT5</i> | Queratina 5 |
| | | EBS con eritema migratorio circinado | <i>KRT5</i> | Queratina 5 |
| | autosómica recesiva | EBS intermedia | <i>KRT14</i> <i>PLEC</i> | Queratina 14 Plectina |
| | | EBS severa | <i>KRT5</i> <i>KRT14</i> | Queratina 5 Queratina 14 |
| | | EBS localizada o intermedia con deficiencia de BP230 | <i>DST</i> | Antígeno del penfogliode ampoloso 230 o Distonina |
| | | EBS localizada o intermedia con deficiencia de exofilina 5 | <i>EXPH5</i> | Exofilina 5 |
| | | EBS intermedia con distrofia muscular | <i>PLEC</i> | Plectina |
| | | EBS severa con atresia pilórica | <i>PLEC</i> | Plectina |
| | | EBS localizada con nefropatía | <i>CD151</i> | Antígeno CD151 o tetraspanina 24 |
| EB de la unión (EBJ) | autosómica recesiva | EBJ severa | <i>LAMA3</i> <i>LAMB3</i> <i>LAMC2</i> | Laminina 332 |
| | | EBJ intermedia | <i>LAMA3</i> <i>LAMB3</i> <i>LAMC2</i> <i>COL17A1</i> | Laminina 332 Colágeno XVII |

| | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|---|--|---|
| | | EBJ localizada | <i>LAMA3</i> <i>LAMB3</i> <i>LAMC2</i> <i>ITGA6</i> <i>ITGB4</i> <i>ITGA3</i> <i>COL17A1</i> | Laminina 332 Integrina a6b4 o Integrina a subunidad 3 Colágeno XVII |
| | | EBJ con aparición tardía | <i>COL17A1</i> | Colágeno XVII |
| | | EBJ Síndrome LOC | <i>LAMA3</i> <i>LAMB3</i> <i>LAMC2</i> | Laminina 332 |
| | | EBJ con atresia pilórica | <i>ITGA6 ITGB4</i> | Integrina a6b4 |
| | | EBJ con enfermedad intestinal y nefropatía sindrómica | <i>ITGA3</i> | Integrina a subunidad 3 |
| EB distrófica (EBD) | autosómica dominante | EBDD intermedia | <i>COL7A1</i> | Colágeno VII |
| | | EBDD localizada | | |
| | | EBDD puriginosa | | |
| | autosómica recesiva | EBDR severa | | |
| | | EBDR inetrmedia | | |
| | | EBDR inversa | | |
| | | EBDR localizada | | |
| | | EBDR puriginosa | | |
| Autosómica dominante y recesiva | EBD severa | | | |
| EB Kindler (EBK) | Autosómica recesiva | | <i>FERMT1</i> | Kindlin-1 |

Anexo 2: Estrategia búsqueda implementada para cada base de datos

| ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN PUBMED |
|---|
| #1 "epidermolysis bullosa"[MeSH Terms] |
| #2 epidermolysis[Title/Abstract] |
| #3 acantholysis[Title/Abstract] |
| #4 (#2 OR #3) |
| #5 bullosa[Title/Abstract] |
| #6 (#4 AND #5) |
| #7 (#1 OR #6) |
| #8 botulinum toxin[MeSH Terms] |
| #9 "botulinum toxins"[Text Word] |
| #10 "toxin, botulinum"[Text Word] |
| #11 "toxins, botulinum"[Title/Abstract] |
| #12 botulinum |
| #13 botulin |
| #14 botulinum toxin A"[Title/Abstract] |
| #15 botulinum toxin b"[Title/Abstract] |
| #16 onabotulinumtoxinA[Title/Abstract] |
| #17 abobotulinumtoxinA[Title/Abstract] |
| #18 rimabotulinumtoxinB[Title/Abstract] |
| #19 botox[Title/Abstract] |
| #20 dysport[Title/Abstract] |
| #21 (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20) |
| #22 (#7 OR #21) |

| ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN EMBASE |
|--|
| #1 'epidermolysis bullosa'/exp |
| #2 'epidermolysis':ti,ab,kw |
| #3 'acantholysis':ti,ab,kw |
| #4 (#2 OR #3) |
| #5 bullosa:ab,ti,kw |
| #6 (#4 AND #5) |
| #7 (#1 OR #6) |
| #8 'botulinum toxin'/exp |
| #9 botulinum:ti,ab |
| #10 botulin:ab,ti |
| #11 'botulinum toxin a'/exp |
| #12 'botulinum toxin b'/exp |
| #13 botox:tn |
| #14 dysport:tn |
| #15 myoblocK:tn |
| #16 (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15) |
| #17 (#7 OR #16) |

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN CENTRAL

#1 MeSH descriptor: [Epidermolysis Bullosa] explode all trees
 #2 ("epidermolysis bullosa"):ti,ab,kw
 #3 #1 OR #2
 #4 MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees
 #5 ("botulinum toxin"):ti,ab,kw
 #6 ("toxin, botulinum"):ti,ab,kw
 #7 (botulinum):ti,ab,kw
 #8 (botulin):ti,ab,kw
 #9 ("botulinumtoxin A"):ti,ab,kw
 #10 ("botulinum toxin b"):ti,ab,kw
 #11 (onabotulinumtoxinA):ti,ab,kw
 #12 ("Onabotulinum toxin A"):ti,ab,kw
 #13 (abobotulinumtoxinA):ti,ab,kw
 #14 (incobotulinumtoxinA):ti,ab,kw
 #15 (rimabotulinumtoxinB):ti,ab,kw
 #16 (botox):ti,ab,kw
 #17 (dysport):ti,ab,kw
 #18 (Onabotulinum):ti,ab,kw
 #19 {OR #4-#18}
 #20 (#3 AND #19)

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN CLINICALTRIALS.GOV

#1 Epidermolysis Bullosa
 #2 Acantholysis bullosa
 #3 (#1 OR #2)
 #4 Botulinum toxin type A
 #5 botulinum toxin
 #6 botox
 #7 dysport
 #8 myoblock
 #9 (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
 #10 (#3 AND #9)

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN WEB OF SCIENCE

#1 TS= "epidermolysis bullosa"
 #2 AB=((epidermolysis OR acantholysis) AND bullosa)
 #3 (#1 OR #2)
 #4 TS= "botulinum toxin"
 #5 TI= botulinum
 #6 TI= botulin*
 #7 AB=("botulinum toxins" OR "botulinum toxin a" OR "botulinum toxin b" OR onabotulinumtoxinA OR abobotulinumtoxinA OR incobotulinumtoxinA OR rimabotulinumtoxinB OR botox OR dysport)
 #8 (#4 OR #5 OR #6 OR #7)
 #9 (#3 AND #8)

Anexo 3: Formulario de extracción de datos

| |
|---|
| <h2>Uso de inyecciones de toxina botulínica en pacientes con Epidermólisis Bullosa Hereditaria</h2> <p>Uso de inyecciones de toxina botulínica en pacientes con Epidermólisis Bullosa Hereditaria</p> |
| <p>Identificación del revisor</p> <p>Elige ▼</p> |
| <h3>Variables bibliométricas y características del estudio</h3> |
| <p>Año , autor y DOI</p> <p>Indicar: Autor, año de publicación</p> <p>Elige ▼</p> |
| <p>Diseño del estudio</p> <p>Tu respuesta _____</p> |
| <p>Tamaño muestral</p> <p>(Especificar si corresponde a: Número de casos, número de sitios de punción, o región anatómica infiltrada. Detallar si algún paciente se retiró del estudio)</p> <p>Tu respuesta _____</p> |
| <p>Duración de seguimiento</p> <p>Tu respuesta _____</p> |

Variable dependientes

Seleccionar tipo de Epidermólisis Bullosa e indicar la manifestación clínica a la que se aplicó toxina botulínica como estrategia terapéutica.

Tipo de Epidermólisis Bullosa
Seleccionar más de una opción si corresponde

Epidermólisis Bullosa Simplex (EBS)

Epidermólisis Bullosa de la unión (EBJ)

Epidermólisis Bullosa Distrófica (EBD)

Epidermólisis Bullosa Kindler (EBK)

Subtipo de Epidermólisis Bullosa y/o Mutación genética presente
Especificar subtipo de EB y mutación genética presente si corresponde.

Tu respuesta _____

Detallar método de diagnóstico de Epidermólisis si corresponde

Tu respuesta _____

Manifestación clínica con indicación de aplicación de toxina botulínica
Especificar ubicación y descripción de lesiones si corresponde.

Tu respuesta _____

| Variables independientes |
|--|
| Indicar tipo de toxina botulínica utilizada, dosis administrada, esquema de inyección y número de aplicaciones. |
| Tipo de toxina botulínica (nombre genérico) |
| Tu respuesta _____ |
| Tipo de toxina botulínica (nombre comercial) |
| Tu respuesta _____ |
| Esquema de aplicación de toxina botulínica |
| Tu respuesta _____ |
| Dosis utilizada |
| Tu respuesta _____ |
| Número de sesiones de tratamientos Detallar número de sesiones de tratamiento e indicar intervalos de tiempo entre sesiones. |
| Tu respuesta _____ |
| Control u otras terapias farmacológicas descritas. Indicar esquema terapéutico, dosis y frecuencia de aplicación |
| Tu respuesta _____ |
| Comentarios Indicar si hay variación de tipo de toxina botulínica, esquema de inyección o dosis utilizada en las distintas sesiones de tratamiento. |
| Tu respuesta _____ |

| Variables de resultado |
|--|
| <p>Describir el impacto de la aplicación de toxina botulínica, evaluando eficacia, seguridad y aceptabilidad de la terapia por parte del paciente.</p> |
| <p>Evaluación de la manifestación clínica previas a la aplicación de toxina botulínica Describir dolor, sudoración, número de lesiones, tamaño de lesiones, según corresponda.</p> <p>Tu respuesta _____</p> |
| <p>Evaluación de la manifestación clínica posterior a la aplicación de toxina botulínica Describir dolor, sudoración, número de lesiones, tamaño de lesiones, según corresponda.</p> <p>Tu respuesta _____</p> |
| <p>Duración del efecto Describir la duración del efecto de la inyección de toxina botulínica</p> <p>Tu respuesta _____</p> |
| <p>Efecto inesperado Indicar presencia o ausencia de efectos inesperados, detallando las características en caso de presentarse.</p> <p>Tu respuesta _____</p> |
| <p>Valoración de la experiencia del paciente Detallar la experiencia del paciente, considerar aceptabilidad del paciente al tratamiento y recomendación de la terapia.</p> <p>Tu respuesta _____</p> |
| Comentarios |
| <p>Describir información relevante para la revisión, que no haya sido informada anteriormente.</p> |
| <p>Comentarios</p> <p>Tu respuesta _____</p> |