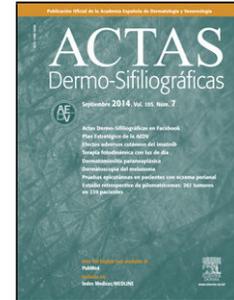


Journal Pre-proof

[[Artículo traducido]]Comparación entre la aplicación subcutánea vs subcutánea e intramuscular combinada de toxina botulínica para el tratamiento de la alopecia androgenética: un ensayo clínico aleatorizado

AA. Lima-Galindo SS. Ocampo-Garza J. Ocampo-Candiani A. Tosti A. Sarahi Guerra-Garza J. Ocampo-Garza



PII: S0001-7310(25)00515-0

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2025.07.020>

Reference: AD 4459

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 17 October 2024

Accepted Date: 1 January 2025

Please cite this article as: Lima-Galindo A, Ocampo-Garza S, Ocampo-Candiani J, Tosti A, Sarahi Guerra-Garza A, Ocampo-Garza J, [[Artículo traducido]]Comparación entre la aplicación subcutánea vs subcutánea e intramuscular combinada de toxina botulínica para el tratamiento de la alopecia androgenética: un ensayo clínico aleatorizado, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.07.020>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4381

Original Article

Subcutaneous Versus Combined Subcutaneous and Intramuscular Botulinum Toxin for Androgenetic Alopecia: A Randomized Clinical Trial

[[Artículo traducido]]Comparación entre la aplicación subcutánea vs subcutánea e intramuscular combinada de toxina botulínica para el tratamiento de la alopecia androgenética: un ensayo clínico aleatorizado

A. A. Lima-Galindo¹, S. S. Ocampo-Garza¹, J. Ocampo-Candiani¹, A. Tosti², A. Sarahi Guerra-Garza¹, and J. Ocampo-Garza¹.

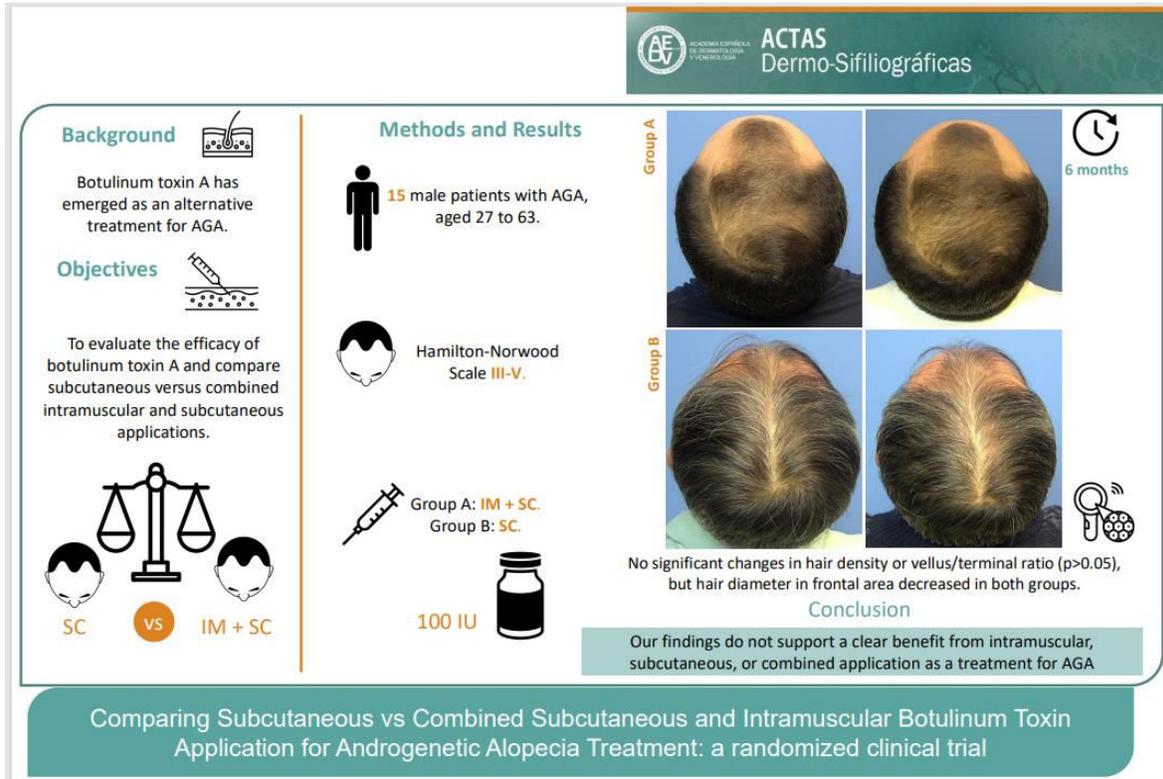
¹Dermatology Department, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González,”
Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, Mexico

²Dr Phillip Frost Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami
School of Medicine, Miami, FL, United States.

Corresponding author: Jorge Ocampo-Garza

E-mail address: ocampojorge@hotmail.com

Graphical abstract



Resumen

Antecedentes: La toxina botulínica tipo A ha surgido como un tratamiento alternativo para pacientes que tienen contraindicaciones para otras terapias o como un complemento en el tratamiento de la alopecia androgenética (AGA), aunque se sabe poco sobre su efectividad, seguridad y el mecanismo por el cual actúa en esta enfermedad.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la toxina botulínica como monoterapia para la AGA y comparar la aplicación subcutánea frente a la aplicación subcutánea e intramuscular combinada.

Métodos: Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado, aleatorizado, de 6 meses de duración para comparar la efectividad de la aplicación de toxina botulínica subcutánea frente a la aplicación combinada intramuscular y subcutánea en pacientes masculinos con AGA en una clínica dermatológica del noreste de México.

Resultados: Quince pacientes masculinos, con edades entre 27 y 63 años, diagnosticados con alopecia androgenética (AGA) clasificada en los estadios III a V de la escala de Hamilton-Norwood, y sin tratamientos previos durante al menos seis meses antes de su inclusión, fueron asignados aleatoriamente utilizando una secuencia generada por computadora creada antes del inicio del estudio. La secuencia fue cegada tanto para los pacientes como para los investigadores. Los participantes

recibieron una única sesión de toxina botulínica, administrada de forma subcutánea e intramuscular (Grupo A) o subcutánea como monoterapia (Grupo B). Cada paciente recibió un total de 100 unidades de toxina botulínica. Al comparar las fotografías tricoscópicas iniciales y de seguimiento de las regiones frontal y vértex, tomadas 6 meses después de la aplicación de toxina botulínica utilizando Fotofinder Trichoscale®, no se observaron cambios significativos en la densidad de cabello ni en la relación de vellos/terminales en ninguno de los grupos A o B ($p > 0.05$). Sin embargo, se detectó una reducción significativa en el grosor del cabello en la región frontal en ambos grupos. Además, el conteo de pelos terminales en la región frontal disminuyó significativamente en el Grupo A ($p = 0.035$), mientras que la reducción en el Grupo B no fue estadísticamente significativa. En la región occipital, ninguno de los parámetros evaluados mostró cambios significativos ($p > 0.05$). Asimismo, no se encontraron diferencias significativas entre ambas modalidades de tratamiento 6 meses después de la aplicación ($p > 0.05$).

Conclusión: En este estudio no encontramos resultados que respalden el uso de toxina botulínica en el tratamiento de la AGA.

Palabras clave: alopecia; alopecia androgenética; toxinas botulínicas, tipo A.

Abstract

Background: Botulinum toxin A has emerged as an alternative treatment for patients who have contraindications to other therapies or as an adjuvant therapy in the treatment of androgenetic alopecia (AGA), although little is known about its safety and efficacy profile or the mechanism involved in this disease.

Objective: To evaluate the efficacy profile of botulinum toxin as monotherapy for AGA and compare subcutaneous vs subcutaneous and intramuscular application.

Methods: We conducted a 6-month, randomized, controlled trial to compare the efficacy of subcutaneous vs combined intramuscular and subcutaneous botulinum toxin application in men with AGA at a dermatology clinic in northeastern Mexico.

Results: A total of 15 men, aged 27 to 63 years, diagnosed with androgenetic alopecia (AGA) classified as stages III to V on the Hamilton-Norwood scale, and with no prior treatment for, at least, 6 months prior to being included in the study, were randomly allocated following a computer-generated sequence created prior to the start of the study. The sequence was blinded to both patients and investigators. Participants received a single session of botulinum toxin, administered either subcutaneously and intramuscularly (Group A) or subcutaneously as monotherapy (Group B). Each patient received 100 units of botulinum toxin. When comparing the initial and follow-up trichoscopic photographs of the frontal and vertex regions 6 months after botulinum toxin application using Fotofinder Trichoscale®, no significant changes were observed in hair density or the vellus/terminal hair ratio in either Group A or Group B ($p > 0.05$), and a significant reduction in hair thickness was detected in the frontal region of both groups. Terminal hair count in the frontal region decreased significantly in Group A ($p = 0.035$),

whereas the reduction in Group B was not statistically significant. In the occipital region, none of the evaluated parameters showed significant changes ($p > 0.05$). Additionally, no significant differences were seen between the 2 treatment modalities 6 months after application ($p > 0.05$).

Conclusion: Based on our study, we did not find any supportive results for the use of botulinum toxin in the treatment of AGA.

Keywords: alopecia; androgenetic alopecia; botulinum toxins, type A.

Introducción

La alopecia androgenética (AGA) es el tipo más común de pérdida de cabello en los hombres.¹ Tiene una mayor tasa de incidencia en los caucásicos y se estima que afecta al 50% y al 73% de los hombres mayores de 50 y 80 años, respectivamente.^{1,2} La patogénesis de la AGA no se conoce por completo; sin embargo, está mediada principalmente por la dihidrotestosterona (DHT), que induce la miniaturización de los folículos pilosos, lo que conduce a la pérdida progresiva del cabello.^{1,2}

La DHT se produce por la acción de la 5α -reductasa sobre la testosterona en el citoplasma de las células del bulbo piloso e induce la producción del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) en las células de la papila dérmica, lo que suprime el crecimiento de las células epiteliales foliculares.^{3,4} Con el tiempo, esto provoca una reducción progresiva de la densidad capilar, la sustitución del pelo terminal por pelo veloso y daños irreversibles en los folículos pilosos, que en última instancia evolucionan hacia una alopecia cicatricial.⁵

Recientemente, se han descubierto múltiples tratamientos eficaces para la AGA, cuyo objetivo es detener la progresión de la enfermedad y, de forma secundaria, aumentar la densidad capilar.^{5,6} Sin embargo, estos tratamientos presentan limitaciones debido a sus efectos adversos, la duración de su uso o su carácter invasivo, lo que ha impulsado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas.^{3,6}

La toxina botulínica A ha surgido como tratamiento alternativo para pacientes que presentan contraindicaciones a otras terapias o como terapia adyuvante en el tratamiento de la AGA. Esta neurotoxina, producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, inhibe selectivamente

la liberación presináptica de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Se utiliza ampliamente en dermatología para reducir el aspecto de las arrugas, la hiperhidrosis, las cicatrices y los trastornos temporomandibulares.⁷ Algunos estudios han demostrado que puede ser útil para tratar la AGA, aunque se sabe poco sobre su perfil de seguridad y eficacia o sobre el mecanismo implicado en esta enfermedad.

Este estudio evaluó el perfil de eficacia de la toxina botulínica como monoterapia para la AGA y comparó la aplicación subcutánea frente a la subcutánea e intramuscular. Se compararon la densidad capilar, el grosor del pelo y la proporción del vello velloso y terminal antes y después del tratamiento, así como entre las 2 modalidades de aplicación.

Métodos

Diseño del estudio

Realizamos un estudio aleatorizado y controlado de 6 meses de duración para comparar el perfil de eficacia de la aplicación de toxina botulínica subcutánea frente a la aplicación combinada intramuscular y subcutánea en hombres con AGA en una clínica dermatológica del noreste de México. El reclutamiento de pacientes abarcó de enero a febrero de 2024. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital. Todos los participantes dieron su consentimiento informado previo por escrito.

Tamaño de la muestra

Este estudio piloto tuvo como objetivo evaluar la viabilidad y los efectos potenciales de la toxina botulínica A para el tratamiento de la AGA. Se seleccionó un tamaño de muestra de 7-8 participantes por grupo, apropiado para estudios piloto destinados a recopilar datos preliminares y orientar el diseño de un futuro ensayo más amplio.

Participantes

Un total de 15 hombres de entre 27 y 63 años con AGA (escala de Hamilton-Norwood III-V), que no habían recibido ningún tratamiento durante, al menos, 6 meses antes de la inclusión, fueron asignados aleatoriamente mediante una secuencia generada por ordenador para recibir una sesión de toxina botulínica por vía subcutánea e intramuscular

(Grupo A) o por vía subcutánea como monoterapia (Grupo B). Tanto los pacientes como los investigadores no conocían la secuencia.

Los criterios de exclusión incluían el uso de fármacos o suplementos que pudieran influir en el metabolismo capilar, la presencia de afecciones infecciosas o inflamatorias del cuero cabelludo, cualquier forma de alopecia distinta de la alopecia androgenética (AGA), afecciones sistémicas asociadas al efluvio telógeno o antecedentes documentados de hipersensibilidad a la toxina botulínica. Los participantes fueron asignados a los grupos de tratamiento en función de una secuencia de aleatorización predefinida generada antes de iniciar el estudio.

Los pacientes debían asistir a la visita inicial y a 3 visitas adicionales programadas a 1, 3 y 6 meses. En cada visita se realizó un seguimiento fotográfico digital clínico y tricoscópico mediante el Fotofinder Trichoscale®.

Aplicación de la toxina botulínica

Se aplicó anestesia tópica con una crema que contenía tetracaína al 7% y lidocaína al 23% 30 min antes de la inyección.

La toxina botulínica A (100 U) se diluyó en 1 mL de solución salina al 0,9%. Cada paciente recibió un total de 100 unidades administradas con una aguja de 32G × 4 mm.

En el Grupo A, formado por 8 pacientes, se inyectaron 30 unidades de toxina botulínica por vía intramuscular, bilateralmente, en los músculos frontal, temporal y occipital. Cada músculo recibió 2 inyecciones de 2,5 unidades cada una. Además, se administraron 70 unidades por vía subcutánea en las regiones frontal, parietal y del vértice del cuero cabelludo, con 30-40 puntos de inyección espaciados 1,5-2 cm, y se inyectaron 2 unidades en cada punto.

En el Grupo B, se administraron 100 unidades por vía subcutánea como se ha descrito anteriormente: se inyectaron 2 unidades en aproximadamente 50 puntos espaciados 1-1,5 cm en las regiones frontal, parietal y del vértice del cuero cabelludo.

Evaluación de la eficacia

El criterio de valoración primario de la eficacia fue cualquier cambio en la densidad del pelo, el diámetro del pelo y la proporción de pelos vellosos/terminales en las regiones frontal, parietal y del vértex antes y 6 meses después de la aplicación de la toxina botulínica. Se realizó un análisis clínico y tricoscópico ciego utilizando imágenes de Fotofinder Trichoscale[®].

El criterio secundario de valoración de la eficacia fue la evaluación fotográfica global (GPA) realizada por 3 dermatólogos ciegos. Compararon las fotografías basales con las obtenidas en el seguimiento final, 6 meses después de la terapia. La escala de evaluación tenía 4 puntos: empeoramiento (-1), estable (0), mejoría leve (1) y mejoría notable (2). Una mejora de ≥ 1 grado en la escala GPA se definió como una mejora marcada.

Además, los pacientes evaluaron su mejoría mediante una escala analógica visual (0-10) comparando sus fotografías clínicas iniciales y finales tomadas al final del seguimiento de 6 meses.

La evaluación de la seguridad incluyó el registro de los acontecimientos adversos notificados por los pacientes y evaluados por el dermatólogo durante y después del tratamiento.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versión 23.0). Las variables continuas se expresan como medianas y rangos intercuartílicos y las variables categóricas como números enteros y porcentajes. Se utilizaron la prueba U de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher como pruebas de hipótesis para las variables continuas y categóricas, respectivamente. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Participaron en el estudio un total de 15 hombres de edades comprendidas entre los 27 y los 63 años (8 pacientes fueron asignados

aleatoriamente al Grupo A para recibir una dosis intramuscular + subcutánea de toxina botulínica en el cuero cabelludo, y 7 al Grupo B para recibir una dosis subcutánea). Todos los pacientes completaron las visitas iniciales y de seguimiento. Los datos demográficos y las características basales fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento (Tabla 1 Tabla 1). Los resultados de eficacia se evaluaron 6 meses después de la aplicación de toxina botulínica (Tabla 2 Tabla 2).

Eficacia

Densidad, grosor y relación vello/vello terminal

La comparación de las imágenes tricoscópicas 6 meses después de la aplicación de la toxina botulínica en las regiones frontal y del vértex reveló resultados variados (Tablas 2-4 Tablas 3 y 4). Aunque no se observaron cambios significativos en la densidad del vello ni en la relación vello/vello terminal ni en el Grupo A ni en el Grupo B ($p > 0,05$), se detectó una reducción significativa del grosor del vello en la región frontal de ambos grupos. Además, el número de pelos terminales en la región frontal disminuyó significativamente en el Grupo A ($p = 0,035$), mientras que la reducción en el Grupo B no fue estadísticamente significativa. En la región occipital, ninguno de los parámetros evaluados reveló cambios significativos ($p > 0,05$).

La mediana \pm rango intercuartílico de pelos por centímetro cuadrado (densidad capilar) en la región frontal media en el Grupo A al inicio del tratamiento y 6 meses después fue de $173,3 \pm 54,25$ y $133,4 \pm 52,6$, respectivamente ($p = 0,527$). Mientras tanto, en el Grupo B, fue de $149,5 \pm 68,6$ y $157,2 \pm 69,7$ ($p = 0,575$) al inicio y después de 6 meses, respectivamente. En la región occipital, la densidad capilar en el Grupo A era de $130,05 \pm 41,5$ antes del tratamiento y de $130,65 \pm 51,5$ después del tratamiento ($p = 0,523$), mientras que en el grupo B fue de $142,8 \pm 80,8$ antes del tratamiento y de $162,7 \pm 73,1$ después del tratamiento ($p = 0,7995$).

La mediana \pm rango intercuartílico de pelos terminales por centímetro cuadrado en la región frontal media en el Grupo A al inicio del tratamiento y después de 6 meses fue de $75,5 \pm 48,5$ y $44 \pm 30,9$,

respectivamente ($p = 0,035$). Mientras, en el Grupo B, fue de 79 ± 24 y $55,5 \pm 32$ ($p = 0,262$) al inicio y 6 meses después, respectivamente.

En la región occipital, la desviación media \pm estándar de pelos terminales por centímetro cuadrado fue de $49,5 \pm 38,5$ y $55,5 \pm 32$ ($p = 0,262$) en el Grupo A antes y 6 meses después, respectivamente. En el Grupo B, fue de 63 ± 35 y 77 ± 43 ($p = 0,063$) al principio y 6 meses después, respectivamente.

El grosor del pelo mostró un empeoramiento estadísticamente significativo en la región frontal durante el periodo de 6 meses en los 2 grupos. En el grupo A, pasó de $40,5 \pm 10,5$ μm al inicio del tratamiento a $34,5 \pm 5,5$ μm al final ($p = 0,0346$). Del mismo modo, en el grupo B, pasó de 44 ± 21 μm a 40 ± 9 μm ($p = 0,0176$). En la región occipital, no se observaron diferencias significativas antes y después del tratamiento ni en el Grupo A ($p = 0,831$) ni en el Grupo B ($p = 0,931$).

La relación vello/vello terminal no mostró diferencias estadísticamente significativas antes y después del tratamiento ni en el Grupo A ni en el Grupo B. En el Grupo A, la mediana de la relación en la zona frontal fue de $0,84 \pm 1,62$ al inicio del estudio y de $2,11 \pm 2,16$ meses después ($p = 0,4$), mientras que en la zona occipital fue de $1,39 \pm 1,64$ al inicio del estudio y de $1,14 \pm 0,7$ después del tratamiento ($p = 0,262$). En el Grupo B, la mediana del cociente en la zona frontal fue de $0,42 \pm 1,11$ al inicio y de $0,98 \pm 0,736$ meses después ($p = 0,176$), mientras que en la zona occipital fue de $1,3 \pm 1,02$ al inicio y de $0,74 \pm 1,22$ después del tratamiento ($p = 0,499$).

Además, no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos en ninguno de los parámetros evaluados ($p > 0,05$) (Tabla 2).

Evaluación fotográfica global

La evaluación fotográfica global no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos ($p = 0,648$) (Figs. 1 y 2 Figs. 1 y 2).

En el grupo IM+SC, el 12,5% de los pacientes mostraron un empeoramiento, el 37,5% permanecieron estables y el 50% mostraron una leve mejoría. En el grupo SC, el 28,6% de los pacientes presentaron un empeoramiento, el 14,3% permanecieron estables y el 57,1% mostraron una leve mejoría. No hubo casos de mejoría marcada en ninguno de los dos grupos (Tabla 2).

Autoevaluación del paciente

La mediana \pm rango intercuartílico de las puntuaciones de mejoría subjetiva fue de 6,5 \pm 3,5 para el grupo IM+SC y de 7 \pm 2,5 para el grupo SC, sin que se registraran diferencias significativas entre los 2 grupos ($p=0,9$).

Seguridad y tolerabilidad

No se notificaron acontecimientos adversos graves en ninguno de los grupos. El 61,5% de los pacientes declararon dolor leve o moderado durante la intervención. Las puntuaciones medias de dolor durante el procedimiento fueron de 1,5 \pm 2,5 para el grupo IM+SC (Grupo A) y de 1 \pm 3 para el SC (Grupo B), sin que se registraran diferencias significativas entre los 2 grupos ($p=0,72$). Ningún paciente experimentó dolores de cabeza o picores asociados a la aplicación.

Un análisis post-hoc dio como resultado una potencia estadística del 15,8% para detectar una diferencia de puntuación en la evaluación fotográfica global.

Discusión

Recientemente, la toxina botulínica A ha surgido como una opción terapéutica para los pacientes con AGA. Hasta la fecha, hay pocos estudios que respalden su perfil de eficacia, y aunque existen varias hipótesis sobre el mecanismo por el que la toxina botulínica puede ser beneficiosa en el tratamiento de la AGA, aún no se comprende del todo.

Estudios anteriores han sugerido que los pacientes con AGA presentan una relativa insuficiencia microvascular y un flujo sanguíneo reducido en las regiones del cuero cabelludo más afectadas, lo que conduce a un estado hipóxico.⁸ Esto se debe en parte a que el suministro de sangre a

las zonas afectadas por la AGA procede de las ramas más pequeñas de la arteria carótida interna: las ramas de las arterias troclear y supraorbitaria.⁹ Este estado hipóxico se ve favorecido por la contracción de los músculos frontal, occipital, periauricular y temporal.¹⁰ También se ha descrito que la conversión de testosterona en DHT se ve favorecida por la hipoxia.^{10,11}

Partiendo de esta base, surge la propuesta de que la mejora del flujo sanguíneo en el cuero cabelludo puede dar lugar a un aumento del grosor y la densidad del vello, lo que también incrementaría la concentración de oxígeno, prolongando así la fase anágena.⁹

Dado que los vasos sanguíneos del cuero cabelludo residen en el plano intramuscular, el efecto relajante muscular de la toxina botulínica podría aumentar hipotéticamente el flujo sanguíneo y la pO₂ transcutánea al aliviar la presión sobre los vasos musculocutáneos y perforantes.¹²

Además, el aumento del flujo sanguíneo podría ayudar a eliminar la DHT, lo que aumentaría el grosor y la densidad del vello.¹²

También se ha informado de que la administración subcutánea de toxina botulínica A inhibe la secreción de TGF- β 1 de las células de la papila dérmica, una molécula proapoptótica que suprime el crecimiento de las células epiteliales foliculares en la AGA.^{2,9,13} Además, el TGF- β 1 puede estar relacionado con la rigidez en las zonas afectadas por la AGA, por lo que la toxina botulínica podría contribuir a un efecto antifibrótico al disminuir esta molécula.⁴

Estos son mecanismos de acción de la toxina botulínica encontrados en estudios sobre su aplicación en el cuero cabelludo en pacientes con AGA. Hasta la fecha, se han publicado muy pocos estudios sobre este tema, y los resultados sobre su perfil de eficacia son variables, habiéndose descrito tasas de respuesta de hasta el 79,1% y un aumento del número de cabellos de entre el 18% y el 20,9% al final del seguimiento de los pacientes.⁷

En estudios anteriores, la toxina botulínica intramuscular se aplicó principalmente en los músculos frontal, temporal, periauricular y occipital, utilizando una media de 50-150 unidades por sesión. El número de aplicaciones osciló entre 1 y 6, con intervalos de 4 semanas hasta 3 meses entre sesiones cuando se administraron tratamientos múltiples.^{10-12,14,15} Se notificaron resultados favorables en el 75%-79,1% de los casos, con un aumento medio del número de cabellos del 10%-18%.^{3,12,14} Un estudio evaluó el perfil de eficacia de la toxina botulínica intramuscular mediante ecografía y tricoscopia, notificando mejoras en la anchura y longitud folicular en la región del vértex a 1 y 3 meses después del tratamiento frente a los controles. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el recuento folicular o capilar.¹⁶

De forma similar, Fernandes Melo et al. realizaron un estudio reciente en el que compararon 50 unidades de toxina botulínica aplicadas en un hemisferio del cuero cabelludo frente a solución salina en el otro. No hallaron beneficios significativos ni diferencias en la densidad del pelo terminal, la densidad total del pelo, la proporción de pelo veloso a pelo terminal o el grosor acumulado del pelo entre hemisferios después de 24 semanas. Además, se observó una disminución de la densidad del vello terminal tanto en la región frontal como en el vértex del cuero cabelludo en ambos grupos,¹⁷ lo cual es similar a los resultados de nuestro estudio, en el que se observó una disminución del vello terminal en la zona frontal en el Grupo A.

Comparativamente, la aplicación subcutánea de toxina botulínica para la AGA se ha evaluado en menos estudios. Tian et al. compararon un total de 50 unidades de toxina botulínica subcutánea con inyecciones salinas en pacientes que recibían simultáneamente 1 mg/día de finasterida y minoxidil tópico al 5%. Las inyecciones se administraron en hemisferios opuestos del cuero cabelludo. Al cabo de 3 y 6 meses, el hemisferio tratado mostró un aumento significativamente mayor de la densidad capilar ($29,31 \pm 11,94\%$) frente al grupo de control ($12,88 \pm 9,75\%$) ($p < 0,05$).³

Por lo que sabemos, este es el primer estudio realizado que compara la aplicación intramuscular más subcutánea (Grupo A) y la aplicación subcutánea sola (Grupo B). A los 6 meses de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la densidad del vello ni en la relación vello/vello terminal desde el inicio hasta el final del tratamiento en ninguno de los dos grupos, según se analizó mediante Trichoscale ($p > 0,05$). Sin embargo, se encontró una disminución estadísticamente significativa en el diámetro del pelo en la región frontal en ambos grupos, y en el número de pelos terminales en el Grupo A.

Nuestro estudio no halló mayor eficacia con la aplicación combinada intramuscular y subcutánea de la toxina botulínica frente a la aplicación subcutánea sola, aunque se observó una progresión de la enfermedad en la región frontal tanto en el Grupo A como en el Grupo B a pesar de la intervención. Aunque se han propuesto varios mecanismos de acción, ninguna de las vías de administración produjo mejoras clínicas o tricoscópicas significativas. Por lo tanto, nuestros resultados no demuestran un beneficio claro de la aplicación intramuscular, subcutánea o combinada como tratamiento de la AGA.

La evaluación fotográfica global mostró ligeras mejorías en algunos pacientes, con un 50% en el Grupo A y un 57,1% en el Grupo B. Los pacientes también informaron de una notable mejoría en la escala analógica visual; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La discrepancia entre los resultados objetivos y subjetivos puede explicarse por una disminución de la producción de sebo y sudor en los pacientes tratados. Este efecto cosmético puede dar la impresión de un ligero aumento de la densidad capilar, lo que podría explicar la discrepancia entre la evaluación subjetiva y la tricoscopia. Estos resultados subrayan la importancia de integrar las evaluaciones subjetivas con las mediciones objetivas para lograr resultados más fiables y coherentes.

Otros estudios han informado de beneficios adicionales, como una menor producción de sebo, descamación del cuero cabelludo y prurito tras la aplicación de toxina botulínica.^{3,10-14}

En general, la aplicación de toxina botulínica ha demostrado ser una opción segura.^{7,10} En estudios anteriores no se notificaron efectos adversos graves; sólo 1 paciente presentó cefalea, disnea leve y náuseas, y el resto experimentó efectos adversos leves, como dolor, eritema o edema en el lugar de la inyección.⁷ En nuestro estudio, el único efecto adverso notificado fue dolor leve a moderado durante la aplicación, sin que se notificaran efectos adversos graves.

Este estudio tiene varias limitaciones, incluida una población de pacientes heterogénea con una amplia gama de edades y diversos grados de gravedad de la AGA. Otras limitaciones son el reducido número de participantes, típico de los estudios piloto, el seguimiento de 6 meses, la ausencia de un grupo placebo o de control y el uso de medidas de resultados subjetivas, como las autoevaluaciones de los pacientes. Se necesitan más estudios con poblaciones de pacientes más amplias y diversas para mejorar la generalización y la validez externa de estos hallazgos.

Aunque los estudios sobre la eficacia de la toxina botulínica en la AGA son muy heterogéneos en cuanto a la dosis, la frecuencia, el número y la localización de las inyecciones, así como en cuanto a la duración del estudio y los parámetros de evaluación, sus beneficios parecen ser mínimos. No se ha demostrado que la toxina botulínica aumente significativamente la densidad capilar, el número de cabellos terminales o el grosor del cabello.

Dado su elevado coste y el limitado impacto terapéutico en la AGA, deberían priorizarse opciones de tratamiento alternativas con mayor eficacia demostrada para estos pacientes.

Conclusiones

Aunque se han propuesto varios mecanismos de acción, ninguna de las vías de administración produjo mejoras clínicas o tricoscópicas significativas en nuestro estudio. En consecuencia, nuestros hallazgos no apoyan un beneficio claro derivado de la aplicación intramuscular, subcutánea o combinada como tratamiento de la AGA. Dado su limitado perfil de eficacia, los dermatólogos deberían evaluar cuidadosamente su

relación coste-beneficio como terapia adyuvante, sobre todo cuando disponemos de tratamientos alternativos con mayor eficacia demostrada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Journal Pre-proof

Referencias

<BIBL>

<BIB>

1

S Dhurat F R.S.

S Daruwalla F S.B.

AT Androgenetic alopecia: update on etiology

JT Dermatol Rev

V 2

D 2021

P 115-L 121

DOI 10.1002/der2.58

<original_ref>[1] Dhur.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

2

S Adil F A.

S Godwin F M.

AT The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis

JT J Am Acad Dermatol

V 77

D 2017

DOI 10.1016/j.jaad.2017.02.054

C 136–141.e5

<original_ref>[2] Adil.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

3

S Tian F K.

S Gao F S.

S Jia F Z.

S Xu F W.

S Li F K.

S Wu F L.

AT A study of combination unilateral subcutaneous botulinum toxin a treatment for androgenetic alopecia

JT J Cosmet Dermatol

V 21

D 2022

P 5584-L 5590

DOI 10.1111/jocd.15179

<original_ref>[3] Tian.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

4

S Shon F U.

S Kim F M.H.

S Lee F D.Y.

S Kim F S.H.

S Park F B.C.

AT The effect of intradermal botulinum toxin on androgenetic alopecia and its possible mechanism

JT J Am Acad Dermatol

V 83

D 2020

P 1838-L 1839

DOI 10.1016/j.jaad.2020.04.082

<original_ref>[4] Shon.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

5

S Motofei F I.G.

S Rowland F D.L.

S Tampa F M.

S Sarbu F M.I.

S Mitran F M.I.

S Mitran F C.I.<ET-AL>

AT Finasteride and androgenic alopecia; from therapeutic options to medical implications

JT J Dermatolog Treat
V 31
D 2020
P 415-L 421
DOI 10.1080/09546634.2019.1595507
<original_ref>[5] Mot.</original_ref>
</BIB>

<BIB>
6
S Kelly F Y.
S Blanco F A.
S Tosti F A.
AT Androgenetic alopecia: an update of treatment options
JT Drugs
V 76
D 2016
P 1349-L 1364
DOI 10.1007/s40265-016-0629-5
<original_ref>[6] Kel.</original_ref>
</BIB>

<BIB>
7
S English F R.S.
S Ruiz F S.
AT Use of botulinum toxin for androgenic alopecia: a systematic review
JT Skin Appendage Disord
V 8
D 2022
P 93-L 100
DOI 10.1159/000518574
<original_ref>[7] Engl.</original_ref>
</BIB>

<BIB>
8

S Goldman F B.E.

S Fisher F D.M.

S Ringler F S.L.

AT Transcutaneous PO₂ of the scalp in male pattern baldness: a new piece to the puzzle

JT Plast Reconstr Surg

V 97

D 1996

P 1109-L 1117

DOI 10.1097/00006534-199605000-00003

<original_ref>[8] Gold.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

9

S Melo F D.F.

S Ramos F P.M.

S Antelo F D.A.P.

S Machado F C.J.

S Barcaui F C.B.

AT Is there a rationale for the use of botulinum toxin in the treatment of androgenetic alopecia?

JT J Cosmet Dermatol

V 20

D 2021

P 2093-L 2095

DOI 10.1111/jocd.14177

<original_ref>[9] Mel.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

10

S Zhou F Y.

S Yu F S.

S Zhao F J.

S Feng F X.

S Zhang F M.

S Zhao F Z.

AT Effectiveness and safety of botulinum toxin type A in the treatment of androgenetic alopecia

JT Biomed Res Int

D 2020

V 2020

DOI 10.1155/2020/1501893

<original_ref>[10] Zhou.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

11

S Freund F B.J.

S Schwartz F M.

AT Treatment of male pattern baldness with botulinum toxin: a pilot study

JT Plast Reconstr Surg

V 126

DOI 10.1097/PRS.0b013e3181ef816d

D 2010

<original_ref>[11] Freu.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

12

S Singh F S.

S Neema F S.

S Vasudevan F B.

AT A pilot study to evaluate effectiveness of botulinum toxin in treatment of androgenetic alopecia in males

JT J Cutan Aesthet Surg

V 10

D 2017

P 163-L 167

DOI 10.4103/JCAS.JCAS_77_17

<original_ref>[12] Sing.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

13

S Xiao F Z.

S Zhang F F.

S Lin F W.

S Zhang F M.

S Liu F Y.

AT Effect of botulinum toxin type A on transforming growth factor β 1 in fibroblasts derived from hypertrophic scar: a preliminary report

JT Aesthetic Plast Surg

V 34

D 2010

P 424-L 427

DOI 10.1007/s00266-009-9423-z

<original_ref>[13] Xia.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

14

S Zhang F L.

S Yu F Q.

S Wang F Y.

S Ma F Y.

S Shi F Y.

S Li F X.

AT A small dose of botulinum toxin A is effective for treating androgenetic alopecia in Chinese patients

JT Dermatol Ther

V 32

DOI 10.1111/dth.12785

D 2019

<original_ref>[14] Zha.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

15

S Yu F L.

S Moorthy F S.

S Li F X.<ET-AL>

AT Assessing the efficacy and quality of life improvements of botulinum toxin type A with topical minoxidil versus topical minoxidil in male androgenetic alopecia: a randomized controlled trial

JT Arch Dermatol Res

V 316

DOI 10.1007/s00403-024-03258-9

D 2024

<original_ref>[15] Yu.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

16

S Li F L.

S Ma F Q.

S Luo F W.

S Ji F J.

S Zhang F X.

S Hong F D.

AT Efficacy of type A botulinum toxin treatment for androgenetic alopecia using ultrasound combined with trichoscopy

JT Skin Res Technol

V 30

DOI 10.1111/srt.13803

D 2024

<original_ref>[16] Li.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

17

S Melo F D.F.

S Müller-Ramos F P.

S Cortez de Almeida F R.F.

S Machado F C.J.

S Frattini F S.

S Donda F A.L.V.<ET-AL>

AT Efficacy of botulinum toxin in male androgenetic alopecia: A triple-blind, randomized clinical trial

JT J Am Acad Dermatol.

D 2024

V 91

P 996-L 998

DOI 10.1016/j.jaad.2024.07.1464

<original_ref>[17] Melo DF, Müller-Ramos P, Cortez de Almeida RF, Machado CJ, Frattini S, Donda ALV, et al. Efficacy of botulinum toxin in male androgenetic alopecia: A triple-blind, randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2024;91:996-8.

<DOI>10.1016/j.jaad.2024.07.1464</DOI></original_ref>

</BIB>

</BIBL>

ART

Background

Botulinum toxin A has emerged as an alternative treatment for AGA

=

Antecedentes

La toxina botulínica A ha surgido como un tratamiento alternativo para la AGA.

Objectives

To evaluate the efficacy of botulinum toxin A and compare subcutaneous versus combined intramuscular and subcutaneous applications.

=

Objetivos

Evaluar la eficacia de la toxina botulínica A y comparar las aplicaciones subcutáneas frente a las combinadas intramuscular y subcutánea.

SC vs IM + SC

=

SC vs IM + SC

Methods and Results

15 male patients with AGA,
aged 27 to 63.

=

Métodos y resultados

15 pacientes varones con AGA,
con edades comprendidas entre 27 y 63 años.

Group A

6 months

=

Grupo A

6 meses

Hamilton-Norwood
Scale III-V.

=

Hamilton-Norwood
Escala III-V.

Group B

=

Grupo B

Group A: IM + SC.

Group B: SC

100 IU

=

Grupo A: IM + SC.

Grupo B: SC

100 UI

No significant changes in hair density or vellus/terminal ratio ($p>0.05$), but hair diameter in frontal area decreased in both groups.

=

No se produjeron cambios significativos en la densidad del vello ni en la relación vello/terminal ($p>0,05$), pero el diámetro del vello en la zona frontal disminuyó en ambos grupos.

Conclusion

Our findings do not support a clear benefit from intramuscular, subcutaneous, or combined application as a treatment for AGA

=

Conclusión

Nuestros resultados no apoyan un beneficio claro de la aplicación intramuscular, subcutánea o combinada como tratamiento para la AGA.

Comparing Subcutaneous vs Combined Subcutaneous and Intramuscular Botulinum Toxin Application for Androgenetic Alopecia Treatment: a randomized clinical trial

=

Comparación de la aplicación subcutánea frente a la aplicación combinada subcutánea e intramuscular de toxina botulínica para el tratamiento de la alopecia androgenética: ensayo clínico aleatorizado



Figura 1 Paciente varón con AGA antes y 6 meses después de las inyecciones intramusculares y subcutáneas de toxina botulínica (Grupo A). gr1



Figura 2 Paciente varón con AGA antes y 6 meses después de las inyecciones subcutáneas de toxina botulínica (Grupo B). gr2

Tabla 1 Datos demográficos y características basales.

	Grupo IM+SC	Grupo SC	Valor – <i>p</i>
<i>Edad (años), mediana (IQR)</i>	42,5 (27,5)	41 (28)	0.77 ^a
<i>Duración de la AGA (años), mediana (IQR)</i>	7 (4)	5 (3)	0.86 ^a
<i>Antecedentes familiares de AGA, n (%)</i>	8 (100%)	4 (57,1%)	0.077 ^b
[0,1-4]			
[0,1-3] <i>Escala de Hamilton-Norwood, n (%)</i>			1
III	1 (12,5%)	1 (14,3%)	
III–V	1 (12,5%)	1 (14,3%)	
IV	5 (62,5%)	5 (71,4%)	
V	1 (12,5)	0 (0%)	
[0,1-4]			
[0,1-4] <i>Área frontal, mediana (IQR)</i>			
Densidad capilar	173,3 (54,25)	149,5 (68,6)	
Espesor del pelo	40,5 (10,5)	44 (21)	
Relación vello/vello terminal	0,84 (1,65)	0,42 (1,11)	
[0,1-4]			
[0,1-4] <i>Área occipital, mediana (IQR)</i>			
Densidad del pelo	130,05 (41,5)	142,8 (80,8)	
Grosor del pelo	38 (6)	38 (7)	
Relación vello/vello terminal	1,4 (1,64)	1,3 (1,02)	

IQR: rango intercuartílico.

^a Prueba U de Mann-Whitney.^b Prueba exacta de Fisher.

Tabla 2 Evaluación del dolor perioperatorio durante, autoevaluación del paciente y evaluación clínica por el dermatólogo a los 6 meses del tratamiento frente al inicio.

	Grupo IM+SC	Grupo SC	Grupo SC
--	----------------	----------	-------------

<i>Dolor durante el procedimiento, mediana (IQR)</i> [0,1-4]	1,5 (2,5)	1 (3)	0,72 ^a
[0,1-3] <i>Valoración fotográfica global</i>			0,648 ^b
■ Empeoramiento	1 (12,5%)	2 (28,6%)	
■ Estable	3 (37,5%)	1 (14,3%)	
■ Mejoría leve	4 (50%)	4 (57,1%)	
■ Mejoría marcada	0 (0%)	0 (0%)	
[0,1-4] <i>Mejoría subjetiva (autoevaluación del paciente), mediana (IQR)</i> [0,1-4]	6,5 (3,5)	7 (2,5)	0,9 ^a
[0,1-4] <i>Cambios globales</i>			
[0,1-4] <i>Área frontal, mediana (IQR)</i>			
■ Δ Vello terminal	-26,6 (41,5)	-9 (34)	0,082 ^a
■ Δ Vello velloso	10,5 (69,45)	13 (54)	0,862 ^a
■ Δ Densidad capilar	-16,05 (64,2)	31 (87,5)	0,452 ^a
■ Δ Grosor del pelo	-5,5 (9)	-5 (7)	0,86 ^a
■ Δ Relación vello/vello terminal	0,6 (2,9)	0,18 (0,68)	0,42 ^a
[0,1-4]			
[0,1-4] <i>Área occipital, mediana (IQR)</i>			
■ Δ Vello terminal	18 (26)	14 (22)	0,562 ^a
■ Δ Vello velloso	-6,5 (30,5)	-15 (57)	0,729 ^a
■ Δ Densidad del vello	1,15 (14,35)	-0,21,1 (59,8)	0,729 ^a
■ Δ Grosor del vello	1 (7,5)	0 (15)	0,729 ^a
■ Δ Relación vello/vello terminal	-0,26 (1,26)	0,021 (0,9)	1 ^a

IQR: rango intercuartílico.

^aTest U de Mann-Whitney.

^bTest exacto de Fisher.

Tabla 3 Cambios basales y a los 6 meses de seguimiento en los parámetros evaluados en el grupo A (IM₊SC).

IM ₊ SC	Visita al	Visita de	<i>p</i>
--------------------	-----------	-----------	----------

	índice	seguimiento	
<i>Cambios globales</i>	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
[0,1-4]			
[0,1-4] <i>Área frontal</i>			
■ Vello terminal	75,5 (48,5)	44 (30,9)	0,0357
■ Vello veloso	80 (55)	79,5 (74,5)	0,327
■ Densidad capilar	173,3 (54,25)	133,4 (52,6)	0,5276
■ Espesor del vello	40,5 (10,5)	34,5 (5,5)	0,0346
■ Relación vello/vello terminal	0,84 (1,62)	2,11 (2,1)	0,4008
[0,1-4]			
[0,1-4] <i>Zona occipital</i>			
■ Vello terminal	49,5 (38,5)	55,5 (32)	0,2620
■ Vello veloso	78 (32)	66,5 (35)	0,4838
■ Densidad del vello	130,05 (41,5)	130,65 (51,5)	0,5235
■ Espesor del vello	38 (6)	39,5 (9,5)	0,831
■ Relación vello/pelo terminal	1,39 (1,64)	1,14 (0,7)	0,2626
■ Wilcoxon signed rank test			

Los valores en negrita representan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla 4 Cambios basales y a los 6 meses de seguimiento en los parámetros evaluados en el grupo B (SC).

SC	Visita índice	Visita seguimiento	<i>p</i>
<i>Cambios globales</i>	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
[0,1-4]			
[0,1-4] <i>Área frontal</i>			
■ Vello terminal	79 (24)	78 (13)	0.4990
■ Vello veloso	40 (69)	64 (55)	0.3517
■ Densidad del vello	149.5 (68.6)	157.2 (69.7)	0.5754
■ Espesor del vello	44 (21)	40 (9)	0.0176
■ Relación vello/vello	0.42 (1.11)	0.98 (0.73)	0.1763

 terminal

[0,1-4]

[0,1-4] *Área occipital*

■ Vello terminal	63 (35)	77 (43)	0.0630
■ Vello velloso	59 (62)	66 (77)	0.3105
■ Densidad del vello	142.8 (80.8)	162.7 (73.1)	0.7995
■ Espesor del vello	38 (7)	42 (12)	0.9314
■ Relación vello/pelo	1.3 (1.02)	0.74 (1.22)	0.4990

terminal

■ Wilcoxon signed rank test

 Los valores en negrita representan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).