



Original

Infiltración de toxina botulínica en la preparación preoperatoria de las hernias con defectos de 10 cm (y hasta 15 cm)



Adriana Hernández López^{a,*} y Estefanía J. Villalobos Rubalcava^b

^a Servicio de Cirugía General y Laparoscópica, Endoscopia Gastrointestinal, Hospital ABC-Observatorio, Ciudad de México, México

^b Servicio de Cirugía General y Laparoscópica, Hospital ABC-Observatorio, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2015

Aceptado el 10 de febrero de 2016

On-line el 1 de abril de 2016

Palabras clave:

Hernia gigante

Toxina botulínica

R E S U M E N

Los defectos de la pared abdominal representan un reto para el cirujano por la retracción de los músculos laterales y la dificultad en la re aproximación durante la refuncionalización de la pared abdominal. El uso de la toxina botulínica serotipo A causa relajación muscular y facilita la reconstrucción quirúrgica.

Se analizaron 36 pacientes posoperados de hernia incisional gigante. A todos se les realizó una tomografía computarizada preoperatoria de abdomen, para identificar las placas musculares laterales y definir el sitio exacto de inyección del biológico. Cuatro semanas después, se realizó una tomografía para valorar la respuesta a la toxina, y fueron programados para reconstrucción de la pared abdominal.

En esta serie, con pacientes con defectos aponeuróticos de 10 cm y hasta 15 cm, fue posible el cierre sin tensión en 27 casos (75%), y se requirieron otras técnicas transoperatorias en el 25% de los pacientes restantes (separación de componentes y plicatura de saco peritoneal).

El 39% tuvo colocación de malla intraperitoneal; el 36%, con malla supraaponeurótica, el 13%, doble malla; el 6%, material biológico; y el 6%, técnica Rives. En 5 pacientes se efectuó restitución intestinal por estoma previo como procedimiento simultáneo. No hubo complicaciones relacionadas con la infiltración del biológico y la morbilidad posoperatoria (9 casos) tuvo relación directa con la complejidad de estas hernias.

El uso de toxina botulínica serotipo A en la pared abdominal parece ser una opción valiosa preoperatoria en los pacientes con hernias ventrales de 10-15 cm, ya que permitió en la mayoría de nuestros casos (75%) el cierre primario sin tensión.

© 2016 Sociedad Hispanoamericana de Hernia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autora para correspondencia: Hospital ABC-Observatorio. C/ Sur 136, núm. 116, consultorio 301. Col. Las Américas, 01170, Ciudad de México. (México), Teléfono: +52 71 37 33.

Correo electrónico: ady_hdezlopez@yahoo.com.mx (A. Hernández López).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehah.2016.02.003>

2255-2677/© 2016 Sociedad Hispanoamericana de Hernia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Botulinum toxin type A infiltration in the preoperative preparation of hernias with 10-15 cm defects

A B S T R A C T

Keywords:

Giant hernia
Botulinum toxin

Abdominal wall defects represent a challenge for surgeons because of lateral muscle retraction and the difficulty of the reapproximation during refunctionalization of the abdominal wall. The use of botulinum toxin type A for muscle relaxation is a method that facilitates surgical reconstruction.

Thirty six patients who had undergone giant incisional hernia repair were included in the study. A preoperative abdominal computed tomography scan was performed on all of them to identify the lateral abdominal wall muscles and determine the exact point where to infiltrate the Botulinum toxin type A. Four weeks later they underwent a computed tomography scan to control toxin response and they were scheduled for surgical reconstruction of the abdominal wall.

In this series of patients with aponeurotic defects sized between 10 and 15, closure without tension was successful in 27 cases (75%), other perioperative techniques were required in 25% of the remaining patients (component separation and sac plication).

The mesh was used in different levels: 39% IPOM, 36% Onlay, 13% with 2 layers of mesh (Sandwich-technique), 6% Inlay and 6% with Rives' technique. In 5 patients restoration of intestinal continuity due to previous stoma was performed as a simultaneous procedure. There were no complications related to the infiltration of the toxin, and postoperative morbidity (9 cases) was directly related to the complexity of those hernias.

We consider that the use of botulinum toxin type A in the abdominal wall is a useful tool for preparation for patients with 10-15 cm ventral hernias, since it allowed primary closure without tension in most (75%) of our cases.

© 2016 Sociedad Hispanoamericana de Hernia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los defectos de la pared abdominal después de cirugía representan un reto para el cirujano por la retracción de los músculos laterales. La recurrencia en hernias con anillo de 5 cm con reparación primaria puede alcanzar hasta un 43%, lo que es una cifra inaceptable; con el uso de materiales protésicos se ha disminuido la tasa de recidiva hasta el 5%.

Al efectuar una plastia dinámica de la pared abdominal se da por hecho que se efectuará un cierre del defecto, pues se refuncionalizará esta con la «medialización» de los músculos rectos abdominales. El uso de toxina botulínica serotipo A ha demostrado que produce una parálisis flácida temporal en los músculos abdominales, lo que favorece el cierre aponeurótico de la línea media sin tensión. La toxina botulínica es un producto natural del bacilo grampositivo formador de esporas: *Clostridium botulinum*, con 8 proteínas antigénicamente diferentes pero similares en estructura y función, que inhibe la liberación de acetilcolina y otros neurotransmisores^{1,2}. Cada cepa de *Clostridium* produce un tipo de toxina, los tipos A, B, E y F, que afectan principalmente al ser humano. La toxina A fue la primera en ser aislada y purificada, y es la más comúnmente usada^{3,4}. Se considera uno de los biológicos más potentes que afectan al ser humano. Todos los subtipos afectan el sistema nervioso central^{5,6}.

Las hernias de la pared abdominal incrementan la morbilidad (restricción pulmonar, aerofagia, volet abdominal,

estreñimiento, trastornos urinarios, lumbalgia crónica, lordosis, marcha inadecuada), con la consiguiente disminución de la calidad de vida.

El objetivo de este estudio es evaluar los resultados de la aplicación, prequirúrgicamente, de toxina botulínica serotipo A (Botox®) como alternativa para cierre de pared abdominal en hernias incisionales con defectos de 10 cm y hasta 15 cm.

Material y métodos

Estudio descriptivo, abierto, retrospectivo y transversal, con 36 casos consecutivos de pacientes portadores de hernia incisional gigante (defectos de 10-15 cm), en el periodo de 2011-2013, seleccionados para infiltración preoperatoria de toxina botulínica serotipo A (Botox®) y en los que posteriormente se realizó una plastia abdominal con colocación de material protésico.

Criterios de inclusión

1. Paciente de sexo indistinto, mayor de 18 años.
2. Paciente sin contraindicación para ser sometido a un procedimiento anestésico.
3. Paciente con hernia incisional gigante (mayor de 10 cm de diámetro).
4. Paciente con manejo electivo.



Figura 1 – Fotografía clínica, control preoperatorio.

Criterios de exclusión

1. Paciente con comorbilidad descontrolada.

Método

1. Los pacientes fueron seleccionados desde la consulta externa de Cirugía General, de enero de 2011 a noviembre de 2013.
2. Se explicó el padecimiento, la preparación prehospitalaria, el tratamiento quirúrgico y el manejo posquirúrgico, así como el seguimiento a largo plazo (controles clínicos y fotográficos).
3. Una vez que aceptaron participar en el estudio, fueron enviados a la primera fotografía clínica (control preoperatorio) (fig. 1).
4. Se realizó una tomografía computarizada simple de abdomen y mediciones de músculos de pared abdominal (fig. 2).

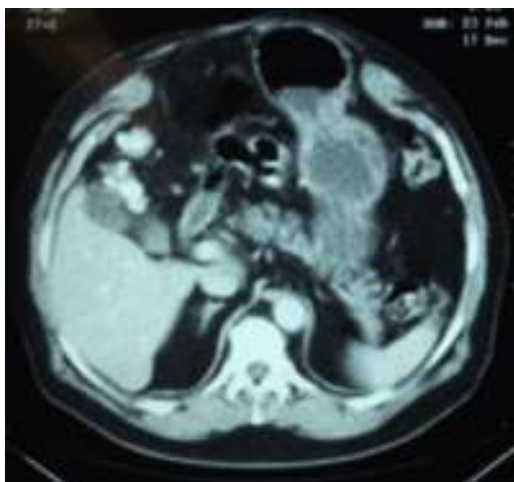


Figura 2 – Tomografía computarizada simple de abdomen y mediciones de músculos de pared abdominal.



Figura 3 – Infiltración de toxina botulínica (Botox®) un mes antes de la cirugía de plastia de pared abdominal, siguiendo el mapeo ya establecido.

5. Se programó sesión de infiltración de toxina botulínica (Botox®) un mes antes de la cirugía de plastia de pared abdominal, siguiendo el mapeo ya establecido (fig. 3).
6. Se realizó una nueva tomografía axial computarizada de control antes de la cirugía.
7. En el posquirúrgico, se citaron para seguimiento por consulta externa en las semanas 1, 2, 4, 6, 12 y a los 6, 12 y 18 meses, para evaluación clínica y control con fotografía.
8. Todos los pacientes firmaron carta de consentimiento informado para el procedimiento.

Técnica quirúrgica

Anestesia general, asepsia y antisepsia de la pared abdominal.

Cirugía:

Paso 1. Incisión en línea media.

Paso 2. Identificación del defecto herniario y disección para encontrar bordes aponeuróticos sanos (fig. 4).

Paso 3. Medición del tamaño del defecto y determinación del tamaño de la malla, dejando 5 cm más allá del borde del defecto.

Paso 4. Colocación de la malla quirúrgica en posición intraperitoneal o preperitoneal.

Paso 5. Si es necesario, se efectúa separación de componentes o plicatura del saco herniario (figs. 5 y 6).

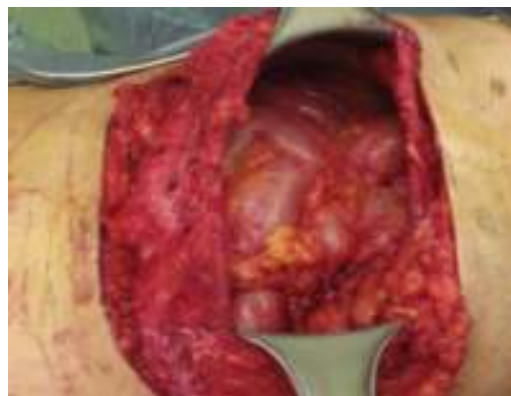


Figura 4 – Identificación del defecto herniario y disección para encontrar bordes aponeuróticos sanos.



Figuras 5 y 6 – Separación de componentes o plicatura del saco herniario.

Paso 6. Cierre aponeurótico del defecto y fijación de la malla con sutura y, si es necesario, malla en posición supraaponeurótica (fig. 7).

Paso 7. Colocación de drenaje, de acuerdo a cada caso (fig. 8).

Paso 8. Colocación de puntos simples en tejido celular subcutáneo y cierre de la piel (fig. 9).

Resultados

Se analizaron 36 pacientes, con un promedio de edad de 52 años (19-84). Por sexo, el 43 % eran varones, con un promedio de edad de 49 años (19-80), y el 57 % mujeres, con un

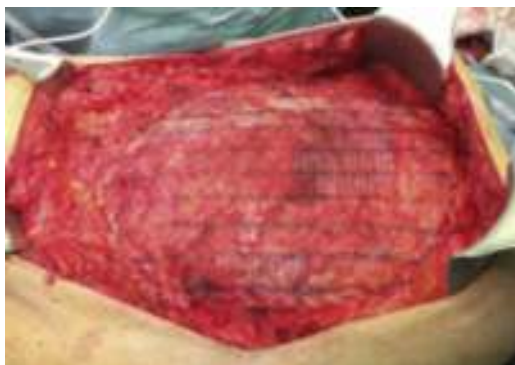


Figura 7 – Cierre aponeurótico del defecto y fijación de la malla con sutura y si es necesario malla en posición supraaponeurótica.



Figura 8 – Colocación de drenaje.

promedio de edad 54 años (38-84), con un promedio de IMC de 29.3 (23.5-38.7).

Los antecedentes de la cirugía abdominal previa fueron sepsis abdominal de origen diverso: apendicitis complicada, lesión intestinal inadvertida, divertículo de Meckel, pancreatitis necrótico-hemorrágica y enfermedad diverticular complicada, además de histerectomía, pacientes con estoma y evisceración (generalmente posterior a la cirugía de control de daños en abdomen catastrófico).

Se logró realizar el cierre sin tensión en 27 pacientes (75 %), y se requirieron otras técnicas transoperatorias en el 25 % de los casos restantes, como separación de componentes y plicatura de saco.

El 39 % se manejó como plastia con colocación de malla intraperitoneal; el 36 %, con colocación de malla supraaponeurótica (un 14 % de ellos con reforzamiento con saco peritoneal y un 22 % con cierre simple); el 13 %, con técnica de sándwich o doble malla; el 6 %, con material biológico con la malla suturada al borde del anillo, dada la magnitud de la pérdida fascial, y el 6 %, con técnica Rives. En 5 pacientes se efectuó restitución intestinal con estoma previo como procedimiento simultáneo a la plastia de pared abdominal.

No hubo complicaciones relacionadas con la infiltración de la toxina. La tolerancia del paciente a las 10 punciones fue adecuada al procedimiento realizado en el consultorio. De forma subjetiva, todos los pacientes señalaron que tenían la percepción de un abdomen más «flojo o suelto», con menor tensión, incluso aquellos que tenían dolor de la pared abdominal refirieron franca disminución en la intensidad de este. Solo se efectuó una sesión preoperatoria de infiltración de toxina botulínica. Los estudios tomográficos postpunción, al ser comparados con los controles previos, evidenciaron la



Figura 9 – Colocación de puntos simples en tejido celular subcutáneo y cierre de la piel.

movilización de las placas laterales musculares secundarias a la relajación por la parálisis flácida secundaria.

En el posoperatorio se documentaron 9 complicaciones relacionadas con la complejidad del manejo de la pared: 2 hematomas, 3 seromas, 3 fístulas intestinales, una necrosis de colgajo; morbilidad resuelta según las guías clínicas. No hubo mortalidad.

No se documentó ningún efecto adverso colateral y/o reacción secundaria en relación con la inyección de la toxina, ni la morbilidad en el posoperatorio tuvo relación con la infiltración de esta. Todos los pacientes fueron seguidos en nuestra unidad a la semana, al mes y a los 6 y 12 meses mediante consulta y exploración física.

Discusión

La incidencia de la eventración posquirúrgica es del 2-20% en pacientes con antecedente de laparotomía. Además, se da en pacientes que tienen factores de riesgo como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, desnutrición, cáncer, cirugía bariátrica, estreñimiento y tabaquismo, por lo que la reconstrucción de la pared abdominal es un reto constante para el cirujano^{7,8}. La presentación más frecuente ocurre dentro de los 3 primeros años después de la operación inicial^{9,10}. Una vez que la herniación a través de la pared sucede, el 30% de los pacientes que se repara sin material protésico tendrá recurrencia, debido a la excesiva tensión que condiciona tejido cicatricial desorganizado, susceptible para la recidiva.

Existe un incremento en el uso de materiales protésicos para las hernioplastias, desde < 2% en la década de los noventa hasta un 60-95% en la actualidad. Hoy más del 90% de las hernias incisionales son manejadas con material protésico, ya que se acepta que los defectos mayores de 3 cm de diámetro deben ser reparados con un soporte estable que favorezca la fibroplasia. En los últimos 20 años se introdujeron diversos tipos de materiales protésicos, con los cuales se ha logrado disminuir la recidiva hasta un 5% y con mejores resultados a largo plazo, ya que el material sintético utilizado será gradualmente reemplazado por fibroplasia del hospedero, lo que resultará en una estructura aponeurótica estable^{11,12}.

La mayoría de las hernias de la pared abdominal pueden ser reparadas de forma programada y planeadas con un cierre fácil del defecto aponeurótico; sin embargo, la presencia de escenarios catastróficos o complejos (hernias complicadas que han perdido su naturaleza benigna y en las que el tratamiento no es simple) implica maniobras adicionales.

Las hernias gigantes (de más de 10 cm de diámetro) o aquellas con pérdida de domicilio pueden requerir de métodos para expansión gradual de la pared abdominal mediante neumoperitoneo progresivo, expansores tisulares o de forma transoperatoria con el método de separación de componentes¹²⁻¹⁷.

El Dr. Tomás Ibarra publicó el uso de toxina botulínica tipo A antes de la realización de plastia de pared abdominal en pacientes con hernia ventral^{18,19}. Su grupo realizó un estudio prospectivo en pacientes con hernias de pared abdominal secundarias a manejo con abdomen abierto. Se aplicó toxina botulínica serotipo A, de forma bilateral en la pared abdominal y bajo guía electromiográfica. Se realizaron mediciones

semanales de los defectos de pared abdominal, tanto clínicamente como por tomografía. Se reportó una reducción en el defecto herniario del 47.2% después de la tercera semana de la aplicación de la toxina botulínica. Los pacientes tuvieron una reducción global de 5.25 cm. El cierre de la pared se realizó mediante técnicas convencionales^{18,19}.

La toxina se activa selectivamente en terminaciones nerviosas periféricas colinérgicas para inhibir la liberación de acetilcolina, por lo tanto debilita la contracción voluntaria del músculo. El efecto local, fisiológicamente, produce una deneración química y, en consecuencia, una atrofia muscular sin causar fibrosis; con el paso del tiempo el axón se regenera y emite nuevas prolongaciones que vuelven a inervar a la fibra muscular²⁰⁻²⁷.

El efecto terapéutico se da en 24 h. El efecto máximo conseguido ocurre al mes de la aplicación y dura 28 semanas en un 92%^{28,29}.

La toxina es segura y efectiva porque tiene alta especificidad al ser inyectada en un lugar específico, minimizando la exposición sistémica, y por su selectividad de acción, que se une con mayor afinidad a los receptores celulares que permiten que entre a la célula³⁰⁻³².

Los factores que influyen en el efecto terapéutico son volumen, profundidad, densidad, gravedad y manipulación^{33,34}.

Los efectos adversos (1.6%) son dosis dependientes e incluyen dolor en sitio de inyección (4%), eritema, equimosis (3%), sensación de tensión en piel (12%), parestesia temporal, náuseas (3%), influenza (3%) e hipertensión (3%). No existen efectos acumulativos^{35,36}.

Los objetivos de la reconstrucción de la pared abdominal incluyen restaurar el soporte estructural, proveer de tejido para el cierre de la línea media y optimizar la apariencia estética. Para conseguirlo se dispone de varias técnicas quirúrgicas.

El adelgazar la pared con una separación de componentes para generar el desplazamiento que permitirá el cierre, además del recurso de una malla que lo fortalece y que favorece la cicatrización, continúa siendo un procedimiento cruento y no exento de complicaciones.

La preparación preoperatoria con la infiltración de toxina botulínica serotipo A ha demostrado causar una parálisis flácida de la pared abdominal, y permite el avance de los colgajos laterales sin debilitarlos en su conformación anatómica; por ello, no solo es una herramienta más para asegurar la refuncionalización, sino un recurso que no debilita y no genera dolor mayor al esperado de la cirugía *per se*.

Esta técnica permite planear en el preoperatorio la magnitud de la cirugía, y no excluye los recursos adicionales en el transoperatorio (si es que fueran necesarios) para conseguir el cierre, como sucedió en algunos pacientes de la serie.

Conclusión

Nuestro estudio demostró que en los pacientes que fueron sometidos a plastia abdominal por hernia incisional gigante (con defectos de 10-15 cm) la aplicación prequirúrgica de toxina botulínica tipo A (Botox®) logró la parálisis de los músculos laterales de la pared abdominal y, con ello, el cierre con menor tensión durante la cirugía de reconstrucción. El cierre

sin tensión fue posible en la mayoría de ellos, mientras que en el resto fue necesario agregar al manejo transoperatorio (técnica de separación de componentes o reforzamiento con plicatura de saco).

El uso de toxina botulínica subtipo A es un recurso quirúrgico para pacientes con hernias ventrales mayores de 10 cm, ya que permite el cierre aponeurótico sin tensión en la mayoría de los casos, y en las ocasiones en las que a pesar de la infiltración con toxina tipo A no permitió el cierre, fue posible utilizar cualquier otro recurso transoperatorio, pero además, con la percepción de una manipulación mucho más ligera de los desplazamientos musculares por tratarse de músculos con parálisis flácida.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Hemos seguido los protocolos de nuestro centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. He leído y acepto.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Wenzel R, Jones D, Borrego A. Comparing two botulinum toxin type A formulations using manufacturers product summaries. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:387-402.
- Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Ian J dermatol.* 2010;55:8-14.
- Bolayir G, Bolayir E, Coskun A, Ozdemir AK, Topakta S. Botulinum toxin type-A. Practice in bruxism cases. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2005;12:43-6.
- Cakmak M, Caglayan F, Somuncu S, Leventoglu A, Ulusoy S, Akman H, et al. Effect of paralysis of the abdominal wall muscles by botulinum A toxin to intrabdominal pressure: An experimental study. *J Pediatr Surg.* 2006;41:821-5.
- Kranz G, Haubenberger D, Voller B, Posch M, Schneider P, Auff E, et al. Respective potencies of Botox and Dysport in a human skin model: A randomized, double-blind study. *Mov Dis.* 2009;24:231-6.
- Anderson S, Krug H, Dorman C, McGarraugh P, Frizelle S, Mahowald M. Analgesic effects of intra-articular botulinum toxin type B in a murine model of chronic degenerative knee arthritis pain. *J Pain Res.* 2010;3:161-8.
- Ennis S, Young J, Gampper T, Drake D. The "open book" variation of component separation for repair of massive midline abdominal wall hernia. *Am Surg.* 2003;69:733-43.
- Mathes S, Steinwald P, Foster RD, Hoffman WY, Anthony JP. Complex abdominal wall reconstruction: A comparison of flap and mesh closure. *Ann Surg.* 2000;232:586-96.
- Poelman M, Langenhorst B, Schellekens J, Schreurs W. Modified onlay technique for the repair of the more complicated incisional hernias: single-center evaluation of a large cohort. *Hernia.* 2010;14:369-74.
- Zinner MJ. Maingot. Operaciones abdominales. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1998. p. 441-534.
- Catena F, Ansaloni L, Gazzotti F, Gagliardi S, di Saverio S, D'Alessandro L, et al. Use of porcine dermal collagen graft (Permacol®) for hernia repair in contaminated fields. *Hernia.* 2007;11:57-60.
- Alder AC, Alder SC, Livingston EH, Bellows CF. Current opinions about laparoscopic incisional hernia repair: a survey of practicing surgeons. *Am J Surg.* 2007;194:659-62.
- Ramírez Ó, Ruas E, Dellon AL. "Components separation" method for closure of abdominal-wall defects: An anatomic and clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86:519-26.
- Rosen M, Williams C, Jin J, McGee MF, Schomisch S, et al. Laparoscopic versus open-component separation: A comparative analysis in a porcine model. *Am J Surg.* 2007;194:385-9.
- Lipmann J, Medalie D, Rosen MJ. Staged repair of massive incisional hernias with loss of abdominal domain: A novel approach. *Am J Surg.* 2008;195:84-8.
- Hernández A. Tratamiento simultáneo de plastia de pared con malla y cierre intestinal. *Cir Gen.* 2004;26:242-7.
- Borud L, Grunwaldt L. Component's separation combined with abdominal wall plication for repair of large abdominal wall hernias following bariatric surgery. *PRSJ.* 2005;119:1792-8.
- Ibarrá-Hurtado T, Nuño-Guzmán C, Echegaray-Herrera JE, Robles-Vélez E, de Jesús González-Jaime J. Use of botulinum toxin type A before abdominal Wall hernia reconstruction. *World J Surg.* 2009;33:2553-6.
- Ibarrá-Hurtado T. Toxina botulínica A: su importancia en pacientes con grandes hernias abdominales. *Rev Hispanoam Hernia.* 2014;02:131-2.
- Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: Differences between type A preparations. *Eur J Neurol.* 2006;13:2-10.
- Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, Bougara A, Niforos F, et al. Botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines: Scheduling the next injection. *Aesthet Surg J.* 2005;25:365-75.
- Tsai CP, Chiu MC, Yen DJ, Guo YC, Yuan CL, Lee TC. Quantitative assessment of efficacy of dysport (botulinum toxin type A) in the treatment of idiopathic blepharospasm and hemifacial spasm. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14:61-8.
- Jewell M, Monheit G. Examination of a new US botulinum neurotoxin type A (BONT-A) preparation: safety, efficacy and immunogenicity. Elsevier. 2009.
- Monheit G, Carruthers A, Brandt F, Rand R. A randomized, double blind, placebo-controlled study of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: Determination of optimal dose. *Dermatol Surg.* 2007;33:S51-9.
- Hernández SJ, Chio Ming Coelho de Sa MV, Arteaga RA, Pascual PI, Gómez HFJ, Mendoza WLS. Manejo de la espasticidad en el niño con toxina botulínica tipo A500 unidades, Consenso Querétaro. *Plasticidad y Restauración Neurológica.* 2007;6:63-75.
- Schneider P, Moraru E, Kittler H, Binder M, Ktanz G, Voller B, et al. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A: Long-term follow-up in 61 patients. *Br J Dermatol.* 2001;145:289-91.
- Pickett A, Rzany B. Botulinum toxin in aesthetic applications: "How often misused words generate misleading thoughts". *J Cosmet Laser Ther.* 2009;11:178-9.
- James R, Phillips D, Collin J. Durability of botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *Br J Surg.* 2005;92:834-5.
- Wohlfarth K, Sycha T, Ranoux D, Naver H, Caird D. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: Time for a reassessment? *Curr Med Res Opin.* 2009;25.:1573-84.

-
30. Karsai S, Raulin C. Do different formulations of botulinum toxin type A really have different migration characteristics? *J Cosmet Dermatol*. 2008;7:230.
 31. Karsai S, Raulin C. Current evidence on the unit equivalence of different botulinum neurotoxin A formulations and recommendations for clinical practice in dermatology. *Dermatol Surg*. 2009;35:1-8.
 32. Elston J. Botulinum toxin A in clinical medicine. *J Physiol*. 1990;84:285-9.
 33. Guttman C. Equipotent doses of botulinum toxin type A products share same radius of action. *Dermatol Times*. 2005.
 34. Pickett A. Migration of type A botulinum toxin in vivo is not related to the size of the toxin complex. *Toxicon*. 2008;51:18.
 35. Hexsel D, Rutowitsch M, de Castro LC, do Prado DZ, Lima MM. Blind multicenter study of the efficacy and safety of injections of a commercial preparation of botulinum toxin type A reconstituted up to 15 days before injection. *Dermatol Surg*. 2009;35:933-40.
 36. Pickett A, Mewies M. Serious issues relating to the clinical use of unlicensed botulinum toxin products. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:49-50.