

Cabrera Méndez, Mariel<sup>1</sup>; Consuegra Montes, Yalisa<sup>2</sup>; Vázquez, Pilar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Máster en Medicina Estética, Nutrición y Antienvjecimiento. Clínica Alcolea, Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

<sup>2</sup>Máster en Dermocosmética. SURA Salud en Casa. Medellín (Colombia).

<sup>3</sup>Bachelor of Health Sciences. Queen's University. Department of Psychiatry, Providence Care Hospital.

[www.seme.org/revista/autores/mariel-cabrera-mendez](http://www.seme.org/revista/autores/mariel-cabrera-mendez)

Recepción: 26/09/2023. Revisión: 19/10/2023. Aceptación: 09/11/2023. Publicación: 16/11/2023



Dra. Mariel Cabrera Méndez

## Los efectos antidepresivos de la toxina botulínica tipo A. Revisión de la literatura

*The antidepressant effects of botulinum toxin type A.  
Literature review*

### RESUMEN

**Introducción.** La toxina botulínica (TB) se ha propuesto como un posible tratamiento para aliviar la depresión bajo la hipótesis de la retroalimentación facial, sugiriendo que las modificaciones de la TB sobre los músculos faciales modulan las experiencias emocionales. Dadas las limitaciones de los tratamientos convencionales para tratar la depresión, el papel de la TB está ganando impulso, ampliando su impacto más allá de los aspectos estéticos. Esta revisión examina la literatura existente sobre el potencial antidepresivo de la toxina botulínica tipo A (TBA).

**Material y método.** Se realizó una revisión de la literatura sobre el potencial antidepresivo de la TBA. Se incluyeron búsquedas en las bases de datos PubMed y Scopus de 1 de enero de 2010 hasta 1 de enero de 2023. Solo 8 estudios cumplieron con los criterios de inclusión en la revisión.

**Resultados.** Las revisiones identificaron que la TBA demostró superioridad sobre el placebo en términos de reducción de los síntomas de depresión; los desafíos con el enmascaramiento fueron una limitación común, y la hipótesis de retroalimentación facial se propuso como el mecanismo principal para el efecto antidepresivo.

**Conclusión.** La literatura actual sugiere un posible uso de la TBA como intervención para la depresión. Sin embargo, esta afirmación debe abordarse con precaución debido a las limitaciones. Aunque la teoría de la retroalimentación facial se cita para explicar los efectos antidepresivos, la complejidad de la depresión y las diversas vías de impacto de la TBA requieren más investigación para una comprensión concluyente.

**Palabras clave.** Toxina botulínica. Toxina botulínica tipo A. Complejo glabellar. Depresión. Trastorno depresivo mayor. Salud mental.

### ABSTRACT

**Introduction.** Botulinum toxin (BT) has been proposed as a potential treatment for depression based on the facial feedback hypothesis, which suggests that BT modifications of facial muscles modulate emotional experience. Given the limitations of conventional treatments for depression, the role of BT is gaining momentum, extending its effects beyond aesthetic aspects. This review examines the existing literature on the antidepressant potential of botulinum toxin type A (BTA).

**Method.** This study reviewed the literature on the antidepressant effects of BTA. A search was conducted on PubMed and Scopus databases from 1st January 2010 to 1st January 2023. Only 8 studies were eligible for inclusion in this review.

**Results.** The reviews showed that BTA was superior to placebo in reducing depressive symptoms. Common limitations included challenges with masking, and the facial feedback hypothesis was suggested as the primary mechanism for its antidepressant effect.

**Conclusion.** The available literature implies that BTA could be a potential intervention for depressive symptoms. However, this claim should be approached with caution due to the current limitations. Facial feedback theory has been cited as a potential explanation for the antidepressant effects; nevertheless, further research is required to comprehend the various impact pathways of BTA on the multifaceted nature of depression.

**Keywords.** Botulinum toxin. Botulinum toxin type A. Glabellar complex. Depression. Mental health.

## INTRODUCCIÓN

La aplicación de la toxina botulínica tipo A (TBA) en la medicina estética, principalmente para tratar las arrugas glabellares faciales, ha sido un referente durante más de 30 años, obteniendo reconocimiento mundial como líder de uno de los procedimientos cosméticos no quirúrgicos [1]. En la última década, la literatura en torno a la aplicación de la TBA como un posible tratamiento para la depresión ha experimentado un aumento significativo; demostrándose que mejora el bienestar emocional, con reducción de la ansiedad y la propia depresión [2,3].

La depresión y la ansiedad constituyen una preocupación global importante, ocupando el segundo lugar como causa principal de discapacidad; lo que se acompaña de una urgente llamada a enfoques terapéuticos innovadores [4]. Además, la pandemia de Covid-19 ha llevado a un aumento sustancial de la prevalencia del trastorno depresivo mayor (TDM); se estima un incremento adicional de 53,2 millones de casos debidos al Covid-19 [5]. Los tratamientos convencionales, como la psicoterapia y la farmacología [6], tienen limitaciones, y una proporción significativa de pacientes está mostrando resistencia a las intervenciones estándar [7,8].

La creciente evidencia en torno al potencial de la TBA para abordar este desafío supone una prometedora vía de exploración, cuyo potencial impacto se extiende más allá de sus aplicaciones estéticas. Las investigaciones sugieren que la administración de TBA en la región glabellar puede influir tanto en la expresión como en la percepción de las emociones. Desde el primer trabajo de Finzi y Wasserman (2006) [9], varios estudios clínicos han intentado presentar la TBA como un tratamiento eficaz para el TDM [10,11]. La evidencia sugiere que esta intervención tiene el potencial de extender su beneficio a condiciones en las que las emociones negativas son centrales [12].

Entre los numerosos mecanismos subyacentes del potencial de la TBA en la depresión, la hipótesis de la retroalimentación facial emerge como un candidato destacado [10,13,14]. Las teorías propuestas desde el siglo XIX sobre la interacción entre las expresiones faciales y las experiencias emocionales ha vuelto a captar la atención; cobrando fuerza la hipótesis de que la alteración de la actividad de los músculos faciales a través de la TBA podría modular la percepción y la experiencia emocional [12-15]. Debido a lo expuesto, existe la necesidad de una investigación más exhaustiva para desentrañar la intrincada red de los efectos de la TBA en las emociones y el bienestar psicológico.

El objetivo es examinar la literatura disponible respecto al uso de la TBA como un posible tratamiento para la depresión, que proporcione una visión del panorama de investigación en esta área, incluyendo el estado actual del conocimiento, hallazgos clave, metodologías de investiga-

ción empleadas y posibles brechas o áreas que requieran una investigación adicional.

## MATERIAL Y MÉTODO

Esta revisión se ha llevado a cabo siguiendo las pautas descritas por los *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [16].

Los artículos fueron considerados elegibles para su inclusión si eran revisiones sistemáticas o metaanálisis de estudios individuales que examinaron la asociación entre las inyecciones de TBA y los efectos antidepresivos; estudios que incluyeran un análisis de más de dos casos individuales; publicados en los últimos 10 años, y en idioma inglés. Los artículos se buscaron en las bases de datos, PubMed y Scopus, de 1 de enero de 2013 hasta 1 de enero de 2023. Se emplearon los siguientes términos de búsqueda para identificar posibles artículos: ["toxina botulínica tipo A" o "BoNT-A" o "botox" o "onabotulinum A"] y ["efecto antidepresivo" o "depresión" o "trastorno del ánimo" o "regulación emocional" o "afecto"].

Después de la búsqueda inicial, se identificaron referencias duplicadas utilizando la plataforma de flujo de trabajo Covidence (<https://www.covidence.org>). La búsqueda inicial identificó 350 posibles artículos. De estos, se eliminaron 2 duplicados. Los 348 artículos restantes fueron examinados por título y resumen, eliminándose 327 artículos; quedaron 21 estudios para su posible inclusión en la revisión. De los 21, se desecharon 9 por un diseño de estudio incorrecto, 3 eran piezas de comentario y otro, una carta al editor. Por lo tanto, solo se incluyeron 8 estudios (Figura 1).

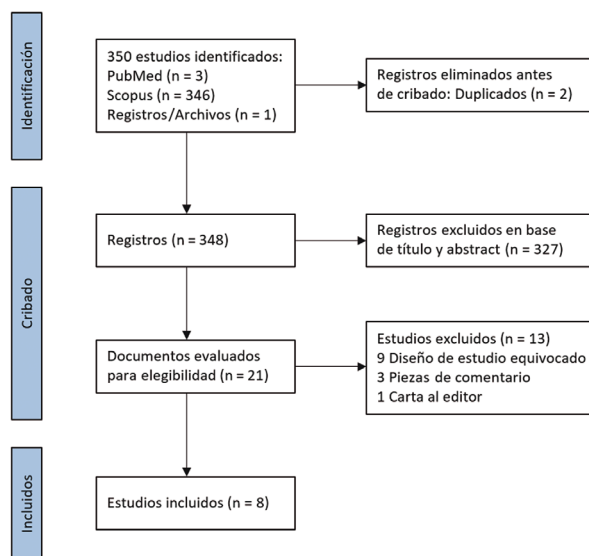


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA que representa el proceso de selección de estudios.

## RESULTADOS

Para cada estudio, se utilizó una herramienta estandarizada para extraer información sobre los autores, la metodología empleada y las medidas de los resultados principales; incluyendo una descripción, la evaluación utilizada y los resultados/hallazgos. Un resumen de los resultados puede encontrarse en la Tabla I.

Arnone *et al* (2021) realizaron una búsqueda sistemática de la literatura, identificando ensayos controlados aleatorios (ECA) doble ciego que investigaron el uso de TBA en el tratamiento de la depresión mayor en comparación con el placebo [17]. La búsqueda identificó cinco ECA, siendo la medida de resultado primaria el cambio promedio en la escala de calificación de la depresión al final del estu-

ARTÍCULO	ESTUDIOS ANALIZADOS	MEDIDAS DE LOS RESULTADOS PRIMARIOS		
		DESCRIPCIÓN	ESCALA VALORACIÓN	RESULTADOS
Magid et al, 2015	Wollmer et al, 2012; Finzi & Rosenthal, 2014; Magid et al, 2014	Diferencia en la puntuación de depresión primaria entre TBA y placebo 6 semanas después del tratamiento	HAM-D, MADRS	Reducción global de la puntuación en 45,7% contra 14,6% en el grupo placebo.
Parsaik et al, 2016	Finzi & Wasserman, 2006; Wollmer et al, 2012; Finzi & Rosenthal, 2014; Magid et al, 2014; Hessel et al, 2013	Diferencia en la puntuación de depresión primaria entre TBA y placebo 6 semanas después del tratamiento	HAM-D, MADRS, BDI	Reducción de los síntomas depresivos tras el tratamiento con TBA.
Coles et al, 2019	Finzi & Wasserman, 2006; Wollmer et al, 2012; Finzi & Rosenthal, 2014; Magid et al, 2014; Zamanian et al, 2017; Hessel et al, 2013; Chugh et al, 2018	Comparación de las puntuaciones de depresión entre los grupos de TBA y los grupos placebo 6 semanas después de la intervención	Resultados combinados de todas las semanas, las medidas y los tipos de comparaciones	A las 6 semanas después de la intervención, los grupos de TBA estaban significativamente menos deprimidos que los grupos placebo.
Qian et al, 2020	Wollmer et al, 2012; Finzi & Rosenthal, 2014; Magid et al, 2014; Zamanian et al, 2017; Brin et al, 2020	Cambios en la escala de calificación depresiva a la 6ª semana después de las inyecciones de TBA en comparación con el placebo	HAM-D, BDI	Mejora significativa en los síntomas depresivos después del tratamiento con TBA en comparación con el placebo.
Arnone et al, 2021	Wollmer et al, 2012; Finzi & Rosenthal, 2014; Magid et al, 2014; Zamanian et al, 2017; Brin et al, 2020	Cambios en síntomas depresivos	HAM-D, MADRS	Reducción significativa de los síntomas depresivos después del tratamiento con TBA en comparación con el placebo.
Schulze et al, 2021	Wollmer et al, 2012; Finzi & Rosenthal, 2014; Magid et al, 2014; Zamanian et al, 2017; Brin et al, 2020	Efecto de grupo por tiempo (TBA contra placebo e inicio contra 6 semanas). Efecto principal del grupo en el punto final primario, y diferencia de síntomas depresivos entre inicio y punto final primario	HAM-D, MADRS	Cuando se comparan tiempo y tratamiento en un solo modelo, los síntomas depresivos se redujeron más después del tratamiento con TBA en comparación con el placebo (d = 0,98).
Crowley et al, 2022	Finzi & Wasserman, 2006; Wollmer et al, 2012; Finzi & Rosenthal, 2014; Magid et al, 2014; Zamanian et al, 2017; Hessel et al, 2013; Chugh et al, 2018; Lewis, 2018; Brin et al, 2020	Diferencia media agregada en la puntuación de depresión primaria entre el grupo de inyección de TBA comparado con el grupo tratado con placebo	HAM-D, BDI, PHQ-9	Mejora en las puntuaciones medias de depresión en relación con el grupo placebo 6 semanas después del tratamiento; asociada con una reducción agregada de 8,39 puntos en las puntuaciones de depression.

**Tabla I.** Resumen de las revisiones efectuadas; incluyendo la cita, los estudios analizados y la medición de los resultados primarios. BDI: Beck Depression Inventory; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9.

dio. Todas las puntuaciones de las escalas de calificación se convirtieron en puntuaciones de la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), utilizando fórmulas de conversión establecidas. Dada la heterogeneidad de los resultados, se consideraron diversas variables de confusión: año de publicación, edad, sexo, edad de inicio, duración del episodio depresivo, gravedad de la depresión, presencia y número de tratamientos farmacológicos coadyuvantes, gravedad de las líneas del ceño antes de las inyecciones de TBA y número de unidades de TBA inyectadas.

Sus resultados respaldaron la superioridad de TBA sobre placebo, con un tamaño de efecto de 1,09 (IC del 95%; 0,18-2,01), pero solo cuando se utilizó TBA dentro del rango de 20 a 40 UI. Esto es coherente con la observación de que las dosis administradas son efectivas para causar una parálisis suficiente. Una dosis que causara parálisis completa del complejo glabellar estaría en el rango de 50 UI podría desenmascarar el estudio de intervención y modificar el equilibrio entre los efectos activos y placebos. La exploración de la heterogeneidad sugirió que la TBA fue más efectiva en comparación con placebo en estudios más recientes, pacientes mujeres y mujeres que recibieron dosis más altas. Por el contrario, TBA fue menos efectiva si se administraba en polifarmacia y con un mayor número de antidepresivos. En general, los hallazgos de Arnone *et al* respaldan la idea de que el efecto placebo, en lugar de los efectos de retroalimentación facial, puede desempeñar un papel, especialmente cuando se induce una parálisis total de los músculos.

Coles *et al* (2019) valoraron las teorías de retroalimentación facial con respecto a la inyección de TBA en la región glabellar y su impacto en la depresión [13]. Realizando una revisión sistemática de la literatura identificaron 7 artículos, en los que hubo diferencia en las calificaciones de depresión entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo, y diferencia entre la valoración de depresión antes y después del tratamiento glabellar, después de 6 semanas de la intervención. El grupo de tratamiento de la glabella estaba significativamente menos deprimido que el grupo placebo, estimándose el tamaño del efecto en 0,83 con una distribución asimétrica.

Coles *et al*, en su revisión encontraron importantes limitaciones, como tamaños de efecto extraordinariamente grandes; falta de una gran cantidad de datos, el 51% de los tamaños de efecto relevantes no estaban registrados en el registro científico; un 96% de los tamaños de efecto provenían de estudios realizados por investigadores con conflicto de intereses; evidencia de sesgos en la publicación; procedimientos ineficaces de enmascaramiento, ya que solo el tratamiento con TBA tiene un efecto notable en la apariencia de los pacientes y su capacidad para contraer sus músculos faciales. No obstante, los investigadores

coinciden en que el efecto de la TBA sobre la depresión es una línea de investigación valiosa por la posibilidad de que esta mejore.

En 2022, Crowley *et al* realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis [18]. El punto final principal para el metaanálisis fue la diferencia media de la puntuación primaria de depresión entre los pacientes que recibieron TBA en la región glabellar en comparación con la diferencia media en sus homólogos tratados con placebo. Otro punto final principal fue la diferencia media estandarizada en las puntuaciones de depresión entre los pacientes de TBA en todos los estudios incluidos. Los resultados de los estudios analizados informaron una mejora en las puntuaciones medias de depresión en comparación con el grupo placebo a las 6 semanas después del tratamiento. El tratamiento con TBA se asoció con una reducción agregada de 8,39 puntos en las puntuaciones de depresión en comparación con el placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en todos los estudios excepto uno. En esencia, los hallazgos indican que el empleo de la TBA en la región glabellar puede ser una terapia efectiva en el tratamiento del TDM.

Crowley *et al* valoraron posibles mecanismos de acción, incluyendo la hipótesis de retroalimentación facial y la mejora de la autoestima de los pacientes; ya que 2 estudios de esta revisión de la literatura demostraron mejoras continuas en las puntuaciones de depresión, incluso después de que los efectos cosméticos del tratamiento hubieran disminuido.

Las limitaciones destacadas de este metaanálisis incluyen la falta de pacientes masculinos en varios de los estudios incluidos, la heterogeneidad en las escalas de depresión, las dosis de TBA y el tiempo de seguimiento entre los estudios. Otra limitación específica, como en el anterior, es que muchos pacientes probablemente pueden identificar si han recibido placebo debido a la ausencia de parálisis facial. Esta revisión concluye que, sin una comprensión completa del mecanismo por el cual la TBA puede disminuir las tasas de depresión, es imposible identificar y eliminar por completo todos los posibles factores de confusión.

El grupo de Magid (2015) llevó a cabo un análisis conjunto de datos de pacientes individuales de 3 ensayos: Wollmer *et al*, 2012; Finzi y Rosenthal, 2014; y Magid *et al*, 2014. Los hallazgos indicaron que el tratamiento con TBA fue superior al placebo en todos los resultados de eficacia psicopatológica [19]. El resultado principal fue la mejora en la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAM-D) o la MADRS realizada por expertos. Aquí, los pacientes que recibieron tratamiento experimentaron una reducción general del puntaje de 45,7% en comparación con el 14,6% en el grupo placebo. Esto corresponde a una tasa de respuesta de 54,2% y una tasa de remisión de 30,5%. Los

resultados sugieren que un solo tratamiento de TBA en la región glabellar puede producir una fuerte reducción en los síntomas de la depresión mayor.

Concluyeron que la presencia de líneas de ceño no es un buen predictor de respuesta; los pacientes con líneas de ceño más severas no necesariamente experimentarán una mayor mejoría en el estado de ánimo con respecto a los que exhiben líneas de ceño menos severas. Propusieron la idea de que las líneas de ceño más severas son un indicador de haber estado deprimido durante un período más largo, lo que lo convierte en un signo de "resistencia al tratamiento". Las limitaciones incluyen la dificultad para enmascarar efectivamente a los participantes para la asignación de grupos, debido a los efectos cosméticos del tratamiento; destacando que pocos hombres participaron en los estudios.

Aunque este enfoque de tratamiento se basó en la hipótesis de retroalimentación facial, afirmaron que no es la única teoría concebible del mecanismo de acción. Es posible que los cambios estéticos y los mecanismos de retroalimentación social relacionados con el efecto relajante del complejo glabellar estén involucrados en la elevación del estado de ánimo después del tratamiento.

La revisión sistemática y metaanálisis de Parsaik *et al* (2016) tuvo como punto final la diferencia media estandarizada en la puntuación primaria de depresión (HAM-D y/o MADRS) entre TBA y placebo a las 6 semanas después de la intervención [20]. El resultado primario para los estudios fue el cambio en la puntuación media de depresión primaria en el punto final en comparación con el inicio (Inventario de Depresión de Beck, BDI). Los hallazgos indican que el cambio medio en la puntuación primaria de depresión fue significativo, incluso después de explorar la heterogeneidad. Los autores señalan que la metodología (diseño cruzado) de un estudio pudo haber resultado en una sobreestimación de la diferencia media en las puntuaciones primarias de depresión [19]. La tasa de respuesta combinada fue mayor en el grupo TBA en comparación con el grupo placebo. La hipótesis más aceptada sobre el mecanismo subyacente responsable del efecto beneficioso de la TBA en el TDM fue la retroalimentación facial; observando que, al estar los pacientes bajo tratamiento farmacológico para la depresión, la TBA aumenta el efecto antidepresivo de este. Entre las limitaciones están el pequeño número de estudios y la heterogeneidad observada entre ellos.

La revisión de Qian *et al* (2020) sobre cinco estudios independientes examinó la eficacia y seguridad de las inyecciones de TBA como tratamiento adyuvante en el TDM [21]. Los resultados primarios de los estudios incluidos fueron los cambios en la escala de calificación depresiva a las 6 semanas después de las inyecciones de TBA en comparación con placebo, que se asociaron con una mejora significativa

en los síntomas depresivos en comparación con placebo. Sin embargo, se observó una heterogeneidad evidente. El número limitado de estudios incluidos es insuficiente para detectar el sesgo de publicación, con la misma dificultad para enmascarar a los participantes los posibles efectos cosméticos del tratamiento con TBA, lo que posiblemente sobreestima los efectos antidepresivos; se ignora el grado en que el efecto cosmético contribuye a la mejora de los síntomas depresivos; el diagnóstico de TDM se basa en una revisión clínica, utilizando escalas de calificación depresiva, lo que puede sesgar los resultados del diagnóstico debido a la subjetividad y la considerable heterogeneidad en los síntomas y la gravedad entre diferentes pacientes, incluso si todos fueron diagnosticados con depresión. Los autores concluyen que la hipótesis de retroalimentación facial es la que mejor explica el beneficio del tratamiento con TBA.

En la revisión de Schulze *et al*, realizada en 2021, se incluyeron a hombres y mujeres con depresión clínica. El análisis combinado de tiempo y grupo reveló que los participantes que recibieron TBA mostraron una mejora altamente significativa en los síntomas depresivos en comparación con aquellos que recibieron placebo [22]. Los autores tuvieron en cuenta la hipótesis de retroalimentación facial, aunque es un mecanismo plausible no se ha demostrado que sea el único responsable de los efectos antidepresivos observados con TBA. Proponen que el alivio de la depresión podría deberse a la reducción de la tensión muscular y la expresión facial negativa, debido a la influencia de TBA en la comunicación emocional. Las conclusiones fueron similares: falta de datos, escalas de validación diferentes, heterogeneidad de dosis de TBA y dificultad de enmascaramiento.

## DISCUSIÓN

Todas las revisiones incluidas informan una reducción de la sintomatología depresiva con el tratamiento de TBA. No obstante, deben tenerse en cuenta diversas limitaciones; una de ellas es que la mayoría de las revisiones incluidas en los trabajos analizados utilizan los mismos estudios. Por lo tanto, la superposición se revela como un problema que introduce sesgo importante dada la dependencia de un conjunto limitado de estudios [23]. Además, lleva implícita una percepción inflada de la evidencia general, ya que los resultados de los estudios incluidos reciben más peso del que merecen. Todo lo anterior puede afectar a la precisión y confiabilidad de las conclusiones obtenidas. La Tabla II resume los estudios cubiertos dentro de las revisiones incluidas.

Además, existen similitudes en las limitaciones metodológicas de los artículos incluidos que afectan a diferentes parámetros, como se comentará a continuación.

ESTUDIOS	Finzi & Wasserman (2006)	Wollmer et al (2012)	Hexsel et al (2013)	Finzi & Rosenthal (2014)	Magid et al (2014)	Zamanian et al (2017)	Chugh et al (2018)	Lewis (2018)	Brin et al (2020)
Magid et al (2015)		X		X	X				
Parsaik et al (2016)	X	X	X	X	X				
Coles et al (2019)	X	X	X	X	X	X	X		
Qian et al (2020)		X		X	X	X			X
Arnone et al (2021)		X		X	X	X			X
Schulze et al (2021)		X		X	X	X			X
Crowley et al (2022)	X	X	X	X	X	X	X	X	X

**Tabla II.** Muestra los estudios realizados con coincidencia de revisiones realizadas.

### A. Evaluación de calidad

Si bien algunos estudios mencionaron explícitamente la realización de evaluaciones de calidad o análisis de riesgo de sesgo de los estudios incluidos, otros no proporcionaron información detallada sobre dicha evaluación. La falta de informes transparentes sobre el rigor metodológico de los estudios primarios puede afectar la confianza en los hallazgos generales y disminuir la fuerza de la evidencia.

La evaluación de la calidad de los estudios es fundamental para determinar la validez de los hallazgos. Los estudios de baja calidad o con alto riesgo de sesgo pueden producir resultados poco confiables, lo que a su vez afecta la fuerza de la evidencia en apoyo de una intervención determinada. Es esencial que los investigadores proporcionen información detallada sobre cómo se evaluó la calidad de los estudios y cómo se abordaron los posibles sesgos en la revisión.

### B. Número limitado de estudios

Un desafío importante identificado en esta revisión es el número limitado de estudios primarios disponibles sobre el tema; lo que conlleva implicaciones significativas para la solidez y generalización de los hallazgos. Cuando el número de estudios es limitado, existe un mayor riesgo de que los resultados se vean afectados por factores atípicos o sesgos. Además, la falta de estudios suficientes limita la potencia estadística para detectar efectos significativos.

La limitación en el número de estudios también aumenta el riesgo de sesgo de publicación, ya que los estudios con resultados negativos pueden ser menos propensos a ser

publicados y/o citados; lo que afectaría la objetividad de las conclusiones. En resumen, la disponibilidad limitada de estudios restringe la robustez y la generalización de los hallazgos de esta revisión.

### C. Efecto placebo

Los estudios reconocieron el papel del efecto placebo para influir en los resultados, especialmente aquellos que involucraron mediciones subjetivas, como las puntuaciones de depresión. Sin embargo, el control del efecto placebo varió entre los estudios. Controlar el efecto placebo es crucial para aislar los resultados específicos de las inyecciones de TBA y determinar su verdadera eficacia en el tratamiento de la depresión. La falta de un control adecuado del efecto placebo sesga los resultados y conduce a conclusiones erróneas sobre la efectividad de la intervención. Por lo tanto, es crucial que los futuros estudios en esta área aborden de manera rigurosa y transparente el control de este efecto.

### D. Diagnóstico de la depresión

El diagnóstico de la depresión de los estudios se realizó utilizando escalas de calificación de la depresión. Estas escalas son herramientas subjetivas que evalúan la gravedad de los síntomas depresivos y, como se mencionó, pueden sesgar los resultados debido a su propia naturaleza. Además, los estudios señalaron la heterogeneidad en los síntomas depresivos y la gravedad de estos síntomas, independientemente del diagnóstico de depresión. Esto sugiere que la depresión es una afección compleja con diversas manifestaciones, lo que dificulta la comparación

de resultados entre estudios. Los futuros estudios deben abordar esta heterogeneidad y considerar cómo puede influir en los resultados.

Entre las revisiones incluidas, la hipótesis de retroalimentación facial es un hilo común en muchos de los estudios. Los investigadores en la literatura sugieren que este efecto está mediado por el impacto de la retroalimentación facial en la experiencia emocional [13,18-22]. Según las teorías de retroalimentación facial, las expresiones faciales, como fruncir el ceño, producen retroalimentación sensoriomotora que contribuye a la sensación de emoción; sirve como una señal que las personas utilizan para dar sentido a las experiencias emocionales en curso; influye en otras respuestas del sistema nervioso periférico o central asociadas con la emoción, e influye en el procesamiento de estímulos emocionales. Basándose en estas teorías, los investigadores que examinaron el tratamiento del complejo glabellar con TBA en la depresión especularon que inhibir la contracción de los músculos del ceño mediante la inyección en esta área atenuará las experiencias emocionales negativas de los pacientes, y las reducciones en las experiencias emocionales negativas llevarán posteriormente a mejoras en la depresión clínica [13,18-22].

Sin embargo, existen limitaciones para considerar la teoría de retroalimentación facial como el motor detrás de los efectos antidepresivos de la TBA. Estas incluyen la falta de comprensión mecanicista y explicaciones alternativas. El primer aspecto se refiere a que no se comprenden bien los mecanismos subyacentes a las expresiones faciales que influyen en las emociones y los mecanismos específicos

por los que la TBA afecta el estado de ánimo. Sin un claro entendimiento de los mecanismos involucrados, es difícil respaldar con confianza la hipótesis y su aplicación en el tratamiento de la depresión.

El segundo aspecto se refiere a la importancia de considerar explicaciones alternativas para los efectos observados de la TBA en las puntuaciones de depresión. Factores como las interacciones sociales, los cambios en la autoimagen o las expectativas de mejora debido a los cambios cosméticos causados por las inyecciones pueden contribuir a informar sobre resultados positivos. Desentrañar los efectos específicos de la TBA de los factores mencionados de confusión es una tarea desafiante.

## CONCLUSIONES

La revisión de la literatura existente sugiere que la TBA podría ser una intervención prometedora para el TDM. Sin embargo, es importante abordar esta afirmación con cautela, ya que existen limitaciones significativas que deben ser reconocidas y consideradas. Aunque muchos autores consideran que la teoría de retroalimentación facial explica los efectos antidepresivos de la TBA, dada la naturaleza multifacética de la depresión y las diversas vías a través de las cuales los efectos de la toxina pueden manifestarse, se necesita investigación futura para consolidar esta hipótesis.

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Dr. Justo M. Alcolea sus los comentarios y sugerencias en la revisión definitiva del presente artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1). Sundaram H, Liew S, Signorini M, Vieira Braz A, Fagien S, Swift A, De Boule KL, Raspaldo H, Trindade de Almeida AR, Monheit G; Global Aesthetics Consensus Group. Global Aesthetics Consensus: Hyaluronic Acid Fillers and Botulinum Toxin Type A-Recommendations for Combined Treatment and Optimizing Outcomes in Diverse Patient Populations. *Plast Reconstr Surg*. 2016 May;137(5):1410-1423. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002119>
- (2). Sommer B, Zschocke I, Bergfeld D, Sattler G, Augustin M. Satisfaction of patients after treatment with botulinum toxin for dynamic facial lines. *Dermatol Surg*. 2003 May;29(5):456-60. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29113.x>
- (3). Lewis MB, Bowler PJ. Botulinum toxin cosmetic therapy correlates with a more positive mood. *J Cosmet Dermatol*. 2009 Mar;8(1):24-6. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00419.x>
- (4). Yoch M, Rebecca S. New Global Burden of Disease analyses show depression and anxiety among the top causes of health loss worldwide, and a significant increase due to the COVID-19 pandemic. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021. <https://www.healthdata.org/news-events/insights-blog/acting-data/new-global-burden-disease-analyses-show-depression-and>
- (5). COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700-1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)

- (6). Karrouri R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World J Clin Cases*. 2021 Nov 6;9(31):9350-9367. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i31.9350>
- (7). Ustün TB, Kessler RC. Global burden of depressive disorders: the issue of duration. *Br J Psychiatry*. 2002 Sep;181:181-3. <https://doi.org/10.1192/bjp.181.3.181>
- (8). Leichsenring F, Steinert C, Rabung S, Ioannidis JPA. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry*. 2022 Feb;21(1):133-145. <https://doi.org/10.1002/wps.20941>
- (9). Finzi E, Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. *Dermatol Surg*. 2006 May;32(5):645-9; discussion 649-50. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32136.x>
- (10). Finzi E, Rosenthal NE. Emotional proprioception: Treatment of depression with afferent facial feedback. *J Psychiatr Res*. 2016 Sep;80:93-96. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.009>
- (11). Finzi E, Rosenthal NE. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2014 May;52:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.11.006>
- (12). Finzi E. Botulinum Toxin Treatment for Depression: A New Paradigm for Psychiatry. *Toxins (Basel)*. 2023 May 14;15(5):336. <https://doi.org/10.3390/toxins15050336>
- (13). Coles NA, Larsen JT, Kuribayashi J, Kuelz A. Does blocking facial feedback via botulinum toxin injections decrease depression? A critical review and meta-analysis. *Emotion Review*. 2019;11(4):294-309. <https://doi.org/10.1177/1754073919868762>
- (14). Stark S, Stark C, Wong B, Brin MF. Modulation of amygdala activity for emotional faces due to botulinum toxin type A injections that prevent frowning. *Sci Rep*. 2023 Feb 27;13(1):3333. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29280-x>
- (15). Hennenlotter A, Dresel C, Castrop F, Ceballos-Baumann AO, Wohlschläger AM, Haslinger B. The link between facial feedback and neural activity within central circuitries of emotion--new insights from botulinum toxin-induced denervation of frown muscles. *Cereb Cortex*. 2009 Mar;19(3):537-42. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn104>
- (16). Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- (17). Arnone D, Galadari H, Rodgers CJ, Östlundh L, Aziz KA, Stip E, Young AH. Efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of unipolar major depression: Systematic review, meta-analysis and meta-regression analyses of double-blind randomised controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2021 Aug;35(8):910-918. <https://doi.org/10.1177/0269881121991827>
- (18). Crowley JS, Silverstein ML, Reghunathan M, Gosman AA. Glabellar Botulinum Toxin Injection Improves Depression Scores: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2022 Jul 1;150(1):211e-220e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000009240>
- (19). Magid M, Finzi E, Kruger TH, Robertson HT, Keeling BH, Jung S, Reichenberg JS, Rosenthal NE, Wollmer MA. Treating depression with botulinum toxin: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*. 2015 Sep;48(6):205-10. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559621>
- (20). Parsaik AK, Mascarenhas SS, Hashmi A, Prokop LJ, John V, Okusaga O, Singh B. Role of Botulinum Toxin in Depression. *J Psychiatr Pract*. 2016 Mar;22(2):99-110. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000136>
- (21). Qian H, Shao F, Lenahan C, Shao A, Li Y. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin vs. Placebo in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Psychiatry*. 2020 Dec 4;11:603087. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.603087>
- (22). Schulze J, Neumann I, Magid M, Finzi E, Sinke C, Wollmer MA, Krüger THC. Botulinum toxin for the management of depression: An updated review of the evidence and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021 Mar;135:332-340. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.016>
- (23). Lunny C, Pieper D, Thabet P, Kanji S. Managing overlap of primary study results across systematic reviews: practical considerations for authors of overviews of reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Jul 7;21(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01269-y>