

# Toxina botulínica en el manejo del dolor

**Dr. José Alonso Betancourt Sandoval<sup>1</sup>, Dra. Marisol Montoya Moreno<sup>2</sup>, Dr. Jesús Israel Martínez Félix<sup>3</sup>, Dr. Luis Armando Córdova Leyva<sup>4</sup>, Dr. Eloy Alejandro Gonzalez Ocejo<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Clínica del Dolor, Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum", <sup>1</sup>Servicio de Anestesiología, Hospital Civil de Culiacán, <sup>2</sup>Jefe del Servicio de Anestesiología, Coordinación Universitaria Hospital Civil, <sup>3</sup>Jefe de servicio de Terapia Intensiva de la Coordinación Universitaria del Hospital, <sup>4</sup>Residente de Primer Año, Servicio de Anestesiología, Coordinación Universitaria del Hospital Civil. <sup>5</sup>Profesor Investigador Tiempo Completo, Asociado D, adscrito al Servicio de Anestesiología de la CUHC

e-mail: montoyamoreno@hotmail.com

## Resumen

El microorganismo *Clostridium botulinum* produce la toxina botulínica, mediante el proceso de fermentación. Existen 8 serotipos el A, B, C1, D, E, F y G que producen neurotoxinas mientras que el C2 no. Estas neurotoxinas son a su vez un veneno natural con una participación importante en el tratamiento de diversos síndromes dolorosos, hiperhidrosis y usos cosméticos entre otros, actúa presinápticamente en la unión neuromuscular inhibiendo la liberación de acetilcolina, el complejo proteínico SNARE es importante en el mecanismo de acción, con sitios de acción específicos para cada neurotoxina, los serotipos con aplicación clínica en el manejo del dolor son el A y B. Su aplicación clínica es debido a los diferentes sistemas en los que actúa como son los sistemas musculoesquelético, sistema nervioso central y periférico, sistema nervioso autónomo y su efecto en neuronas que liberan neurotransmisores diferentes a acetilcolina.

## Abstract

*Clostridium Botulinum* produces the botulinum toxin, by fermentation. There are 8 serotypes: A, B, C1, D, E, F and G that produces neurotoxins, C2 do not. The botulinum toxin is natural venom, which has an important role in treatment of several painful syndromes, hyperhidrosis, cosmetic uses, and other. Toxins acts by inhibition of the release of acetylcholine in neuromuscular junctions presynaptically. The SNARE proteinic complex is of importance in the mechanism of action, with specific sites of action for each neurotoxin. Serotypes A and B have clinical applications in pain management. Its clinical application is due to different systems in which it acts like in the muscular skeletal system, central and periferic nervous system, autonomous nervous system, and its effects in neurons that release different neurotransmitters than acetylcholine.

## INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica es producto de la fermentación de las esporas de una bacteria anaeróbica que es el *Clostridium Botulinum*. Se han identificado 8 serotipos inmunologicamente distintos, de estos el A, B, C1, D, E, F y G son neurotoxinas excepto el C2. El tipo B probablemente fue el primer serotipo descubierto en 1895. <sup>(1)</sup>

Esta se reconoce como un extremadamente potente veneno natural al cual se le ha encontrado una importante participación en el tratamiento de las distonías focales, Síndromes dolorosos y cefaleas.

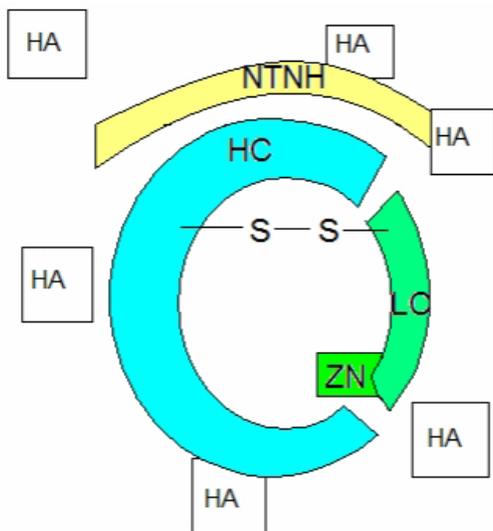
Además de otras condiciones no dolorosas como la hiperhidrosis, líneas faciales hiperfuncionales y fisuras anales.<sup>(2,3,4)</sup> Es efectiva para muchos desordenes que involucran actividad muscular involuntaria o incremento en el tono muscular, bloqueando presinápticamente la unión neuromuscular y produciendo un bloqueo de la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas, provocando una denervación química temporal, con un pico máximo a las 2 semanas una duración de 3 a 4 meses y su recuperación es por medio de formación de gemaciones en las terminaciones nerviosas hasta ser capaces de liberar acetilcolina. <sup>(5-6)</sup>

El propósito de esta revisión es dar un enfoque a los aspectos farmacológicos y usos clínicos en el tratamiento del dolor.

## FARMACOLOGÍA

### Estructura

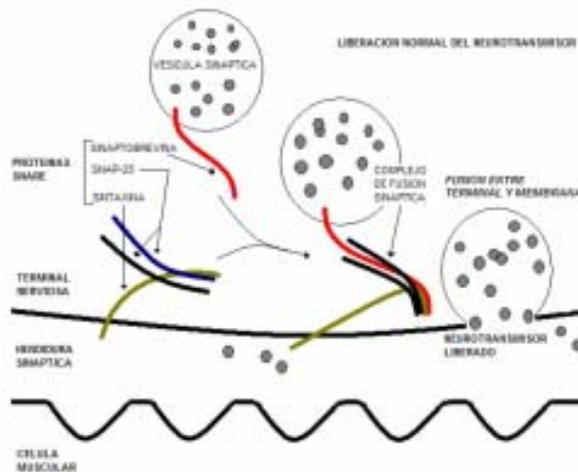
Las neurotoxinas botulínicas son proteínas aisladas del cultivo de *Clostridium Botulinum*, son asociadas no covalentemente con proteínas no tóxicas, todos los serotipos son macromoléculas con un rango aproximado de peso del complejo toxina/no toxina de 300 a 900 kD. <sup>(7)</sup> Para el tipo A es de 900 kD dependiendo de la técnica de centrifugación y el tipo B es de 500 a 700 kD, dependiendo del método de purificación y análisis. <sup>(2)</sup> El complejo comprende 150 kD de neurotoxina que es componente activo farmacológicamente y proteínas no hemaglutininas que estabilizan y protegen a la neurotoxina. La neurotoxina de 150 kD tiene una cadena simple que por acción de proteasas forman dos polipéptidos: uno de 100 kD (que es la cadena pesada) y la y otro de 50 kD (cadena ligera) que están unidas por puentes disulfuro. <sup>(7)</sup> (Ver figura 1) Estos complejos son estables solamente a pH ácido y se disocian rápidamente a pH neutro o alcalino. <sup>(2)</sup> El porcentaje de neurotoxina libre en los diferentes tipos (A esta unida en un 90-95% y la B se encuentra unida en un 70%) es importante por que de esto depende su inmunogenicidad sin contribuir a su acción terapéutica. <sup>(8)</sup>



**Figura 1.** Estructura de la toxina botulínica (HA= Hemaglutinina, HC= Cadena pesada, LC= Cadena ligera, NTNH= Hemaglutinina no tóxica, S= Sulfuro, Zn= Endopeptidasa dependiente de Zinc (Metaloproteasa).

## MECANISMO DE ACCIÓN

La toxina tiene alta afinidad por la unión neuromuscular, donde las terminaciones nerviosas contienen vesículas de acetilcolina. Bajo circunstancias normales las vesículas se fusionan con la membrana de la célula presináptica y liberan su contenido en el espacio sináptico, a través de un proceso de exocitosis dependiente de calcio, es entonces que la acetilcolina atraviesa el espacio sináptico para unirse al receptor en la membrana celular muscular. (Ver figura 2)

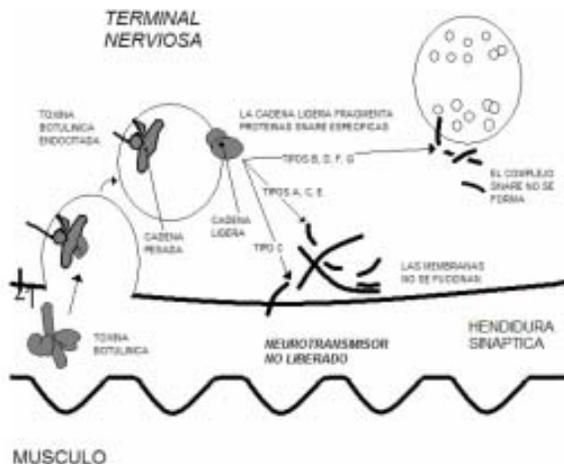


**Figura 2.** Exocitosis normal del neurotransmisor acetilcolina.

La unión de las vesículas a la membrana celular neural es facilitada por un complejo de proteínas conocidas como N- etilmaleimida, factor sensible de unión proteína-receptor (SNARE). Estas incluyen una proteína sinaptosomal asociada (SNAP-25), una proteína de membrana vesícula asociada (VAM) Sinaptobrevina y Sintaxina. Estas proteínas unen la membrana de la vesícula con la membrana de la terminación nerviosa. <sup>(9)</sup> La toxina induce bloqueo colinérgico reversible de la unión neuromuscular (denervación química) mediante la inhibición de la exocitosis de las vesículas de acetilcolina dentro de la sinapsis y de esta manera inhibe la contracción muscular. (Ver figura 3)

Se une primero a un receptor (receptor) en la membrana celular neural y la toxina es internalizada a la célula neural. El receptor no ha sido bien identificado pero este mecanismo se presenta en los diferentes serotipos; la cadena pesada es la responsable de la unión al receptor para que se internalice (endocitosis) la toxina, formando vesículas que contienen la toxina (complejo toxina-receptor), esta vesícula libera la cadena ligera mediante una

endopeptidasa dependiente de zinc (metaloproteasa) que se une a la proteína SNARE interfiriendo con el movimiento de las vesículas y su exocitosis. La actividad enzimática de las cadenas ligeras depende del serotipo, el serotipo A se une a SNAP-25 y el serotipo B se une a VAMP. Todos los serotipos de toxina botulínica inhiben la exocitosis de las vesículas de acetilcolina pero no afectan su síntesis ni la conducción eléctrica a lo largo del nervio. <sup>(9)</sup>



**Figura 3.-** Inhibición de la exocitosis del neurotransmisor acetilcolina por la toxina botulínica.

El efecto de la toxina es temporal por que con el tiempo se desarrollan gemaciones colaterales axonales en la terminación nerviosa, estas gemaciones pueden liberar acetilcolina en el espacio sináptico con lo cual retorna la actividad muscular. La placa motora eventualmente retorna a su actividad normal y las gemaciones sufren regresión, esto explica el porque se deben administrar dosis repetidas de la toxina para mantener su efecto terapéutico. <sup>(10)</sup>

El serotipo B se une a sinaptobrevina, también conocida como proteína de membrana vesícula asociada (VAMP) donde también se unen los serotipos D, F y G; por la toxina del tétano, los serotipos A, E y C se unen a la proteína sinaptosomal asociada-25 (SNAP-25) y el tipo C también se une a syntaxina. <sup>(11,12)</sup> Cada una de estas proteínas participan en la formación del complejo exocitótico SNARE, la formación de este complejo es esencial para la fusión de las vesículas que contienen acetilcolina en la membrana presináptica. Este complejo une la membrana de la vesícula con la membrana plasmática por una interacción entre VAMP, la cual está en la membrana de la vesícula y syntaxina, la cual está en la membrana plasmática, además está precedida por una interacción entre VAMP y SNAP-25. <sup>(13)</sup>

## POTENCIA

La potencia de la toxina botulínica puede ser medida electrofisiológicamente con electromiografía. La dosis letal media para toxina botulínica tipo A en monos rhesus fue de 39 U/kg <sup>(14)</sup> En otro reporte de dosis letal mínima en monos cynomolgus fue de 24 U/kg. Para el serotipo B la dosis letal mínima intramuscular fue de 2400 U/kg en monos cynomolgus. <sup>(2)</sup>

## INMUNOGENICIDAD

La toxina botulínica es una sustancia extraña para el organismo, este antígeno puede activar la respuesta inmune mediada por células B, células T y formación de células de memoria, producción de citoquinas y secreción de anticuerpos neutralizantes. <sup>(15)</sup>

Los anticuerpos neutralizantes se unen a la toxina reduciendo su actividad. Las células de memoria exagera la respuesta inmune durante la subsecuente administración de la toxina, que es importante debido a la denervación temporal que produce la toxina y la necesidad de administraciones repetidas para tratar las diferentes patologías crónicas.

La exposición a proteínas y la frecuente administración de la toxina afecta la formación de anticuerpos neutralizantes. <sup>(16)</sup> La resistencia al tratamiento se desarrolla en el 11% (8 de 76 pacientes estudiados) que recibieron toxina botulínica para manejo de distonía cervical. <sup>(17)</sup>

## EFECTOS FARMACOLOGICOS

La denervación colinérgica producida por la toxina botulínica tiene aplicaciones potenciales en desordenes causados por actividad colinérgica excesiva en el músculo esquelético, músculo liso gastrointestinal, tracto urinario y glándulas autonómicas.

El resultado de la administración de la toxina es la deducción del dolor en patologías como las distonías y es resultado de la corrección de la posición aunque los síntomas posturales recurren por la regresión de la función muscular. <sup>(18)</sup>

## Efectos en el dolor muscular

El dolor muscular puede resultar por estimulación isquémica, térmica o mecánica, las sustancias que participan son bradiquininas, serotonina, potasio, prostaglandina E2, una variedad de neuropéptidos como sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). <sup>(19)</sup>

Dos factores pueden contribuir a la hiperalgesia muscular y posiblemente el efecto de toxina botulínica en dolor: a) la densidad de axones inmunorreactivos a sustancia P incrementando la inflamación muscular, b) sensibilización de nociceptores musculares que presentan bajo umbral a estimulación mecánica no nociva. De esta manera se incrementa la sensibilidad del sistema a los efectos de la toxina botulínica. <sup>(20)</sup>

La hipertonia es característica de muchas condiciones asociadas a dolor muscular incluyendo espasticidad, rigidez, distonía y cefalea tensional. La administración de toxina botulínica puede bloquear directamente la transmisión colinérgica neuromuscular y además interrumpir la cascada de eventos que provocan dolor muscular y alodinia muscular, además disminuye el espasmo muscular y el dolor por las alteraciones de posición que provocan las patologías del músculo. <sup>(21)</sup> Existe evidencia que el efecto antinociceptivo de la toxina botulínica tipo A es mediada por la sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y otros mediadores del dolor, las proteínas SNARE se han encontrado en las vesículas que contienen sustancia P y CGRP como en las vesículas de acetilcolina. La toxina botulínica alivia el dolor por disminución de la liberación de sustancias que están involucradas en la nocicepción. <sup>(22,23)</sup> Esto sugiere que la toxina botulínica puede interferir con la sensibilización periférica y central. <sup>(24)</sup>

### Efectos en la función autonómica

El botulismo y la terapia con toxina botulínica afecta las funciones autonómicas incluyendo salivación, sudoración, frecuencia cardíaca y vasodilatación. Todas las neuronas motoras preganglionares en el sistema nervioso autónomo y muchas de las fibras aferentes postganglionares que inervan los vasos sanguíneos y órganos viscerales son colinérgicos, el mecanismo de exocitosis de las vesículas y su disrupción por la toxina botulínica es similar en las neuronas motoras somáticas y autonómicas.

El efecto de toxina botulínica en la función autonómica es complejo liberando cotransmisores en muchas sinapsis. Interactúan en el sistema simpático y el parasimpático, tanto en las reacciones rápidas como lentas, al igual que en reflejos autonómicos y la activación de múltiples subtipos de receptores colinérgicos. Los receptores colinérgicos en los ganglios autonómicos son nicotínicos y los efectores

parasimpáticos postganglionares son muscarínicos. En muchos casos las neuronas simpáticas postganglionares liberan norepinefrina, pero las fibras simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas son colinérgicas. Las fibras autonómicas preganglionares usualmente contienen encefalinas, neurotensina, somatostatina, sustancia P y acetilcolina, además que la acetilcolina puede estar colocalizada con norepinefrina, ATP, neurpeptido Y y óxido nítrico en los axones postganglionares. <sup>(21)</sup>

El efecto dominante en dolor es a través de la supresión de la inflamación neurogénica, estas condiciones han sido implicadas en síndromes miofaciales, cefaleas y el dolor asociado al síndrome doloroso regional complejo. <sup>(25, 26, 27)</sup> La inflamación neurogénica es un proceso multifactorial que tiende a vasodilatar los vasos sanguíneos periféricos y extravasar el plasma, los neuropéptidos y citoquinas, todos estos pueden influenciarse por la actividad autonómica y juegan un importante papel en la inflamación neurogénica, la sustancia P inicia la inflamación neurogénica por un mecanismo a base de óxido nítrico. <sup>(28)</sup>

La toxina botulínica puede bloquear algunos de los mecanismos del control vascular autónomo y al mismo tiempo puede alterar la liberación de una variedad de agentes no acetilcolina que también afectan el flujo sanguíneo. La función autonómica mediada por la liberación de acetilcolina es asociada con el estrés a través de complejos circuitos en el sistema nervioso central. Es posible que la toxina botulínica altere la percepción global del dolor. <sup>(21)</sup>

### Efectos en el Sistema nervioso central: Neuroplasticidad

Aunque muchas neuronas en el sistema nervioso central son colinérgicas, la administración de toxina botulínica y las bajas dosis administradas hacen que se observen cambios en la medula espinal y la función cortical, reflejándose en un bloqueo directo en la transmisión neuromuscular. Se ha demostrado un mecanismo de transporte retrogrado con la administración de toxina botulínica, los efectos observados en el sistema nervioso central reflejan neuroplasticidad probablemente derivado por alteraciones sensoriales y motoras periféricas inducidas por la toxina botulínica. <sup>(29)</sup>

La toxina botulínica ha sido asociada con cambios sensoriales a través del neuroaxis incluyendo la corteza cerebral. El mapeo cortical de la mano y

músculos del antebrazo en la corteza motora primaria demostró que puede ser afectado por la toxina botulínica. <sup>(30)</sup>

### **Efecto directo en neuronas no acetilcolina**

El mecanismo por el cual la toxina botulínica induce cambios en el dolor es controversial, esta produce un bloqueo directo de la liberación de transmisores no acetilcolina. La cadena ligera de la neurotoxina bloquea la liberación de vesículas de acetilcolina y previene o disminuye la liberación de una amplia variedad de neurotransmisores. <sup>(31,32)</sup> Los estudios *in vitro* de exposición a toxina botulínica han demostrado que tiene influencia en glutamato, sustancia P, CGRP, y vasopresina además de otros compuestos; la toxina induce alteraciones de estos transmisores y pépticos los cuales tienen un efecto directo y poderoso en la transmisión del dolor. <sup>(33,34,35)</sup>

La inyección subcutánea de toxina botulínica produce inhibición dosis dependiente de la inflamación aguda y secundaria y la respuesta al dolor en un modelo *in vivo*. <sup>(36)</sup> También la inyección subcutánea de la toxina ha sido asociada con inhibición de la electrofisiología, liberación de glutamato y la expresión de c-fos en las astas dorsales de la médula produciendo disminución de la activación del dolor en un modelo con formalina. <sup>(37)</sup>

## **APLICACIONES CLÍNICAS DE LA TOXINA BOTULÍNICA**

### **Toxina botulínica en síndrome doloroso de tejidos blandos**

La toxina botulínica ha sido aceptada para el manejo de estos síndromes dolorosos como terapia conservadora con buenos resultados en el alivio de los síntomas, aunado a todas las técnicas de terapia física y rehabilitación para el manejo de esta patología.

La reducción significativa en el uso de medicamentos y la completa resolución de síntomas en un grupo de pacientes con síntomas refractarios es un fuerte argumento para el uso de la toxina botulínica. La aplicación de la toxina produce una respuesta duradera de los síntomas sin efectos secundarios significativos. <sup>(38)</sup> En un estudio realizado por Lalli et al, aleatorizado doble ciego que incluyó 20 pacientes con síndrome doloroso de tejidos blandos, se les aplicó 50 U de toxina botulínica o lidocaína al 1%, el grupo que recibió toxina botulínica mostró mejoría significativamente a las 2 y 4 semanas

evaluada por escala visual análoga y palpación de los músculos. <sup>(39)</sup> Porta et al realizó un estudio aleatorizado, simple ciego con el objetivo de comparar lidocaína más esteroide contra toxina botulínica tipo A (80 a 150 U), se las administraron a 40 pacientes con patología del músculo psoas, piriforme y escaleno anterior, el volumen inyectado fue similar en ambos grupos, obteniendo una reducción del dolor a los 30 días de la aplicación significativamente superior en el grupo de toxina botulínica. <sup>(40)</sup>

Un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo control realizado por Freund et al, demostró que en lesiones por latigazo con secuelas de dolor cervical, la aplicación de toxina botulínica tipo A (0.2 ml de volumen) en 5 sesiones, disminuyó el dolor a las 2 y 4 semanas posterior a la administración y el rango de movilidad fue significativamente mayor que el placebo. <sup>(41)</sup>

### **Tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica**

La espasticidad es definida como un incremento tónico velocidad dependiente del arco reflejo y es un componente del síndrome de neurona motora superior. Los síntomas positivos son hipertonicidad, reflejos tendinosos aumentados, espasmo muscular, persistencia de reflejos primitivos, clonus, respuesta plantar extensora y discordante activación de los músculos. Los síntomas negativos incluyen coordinación disminuida, debilidad muscular y fatiga. <sup>(42)</sup>

En un estudio de 40 pacientes con espasticidad crónica de extremidades se aplicó toxina botulínica tipo A, la inyección se realizó guiada con electromiografía, la dosis media fue de 175 U para extremidad superior, 221 U para extremidad inferior y 321 U para ambas extremidades inferiores, el 85% de los pacientes presentaron mejoría, disminuyó el dolor, mejoró la movilidad y la función. <sup>(43)</sup> En un estudio prospectivo con toxina botulínica tipo B para espasticidad, se estudiaron 10 pacientes, el rango de dosis fue de 375 a 2500 U para los músculos del brazo y entre 2500 a 7500 U para los músculos de la pierna, se observó una reducción de la espasticidad a las 4 y 8 semanas, el dolor disminuyó significativamente a las 4 y 8 semanas. <sup>(44)</sup>

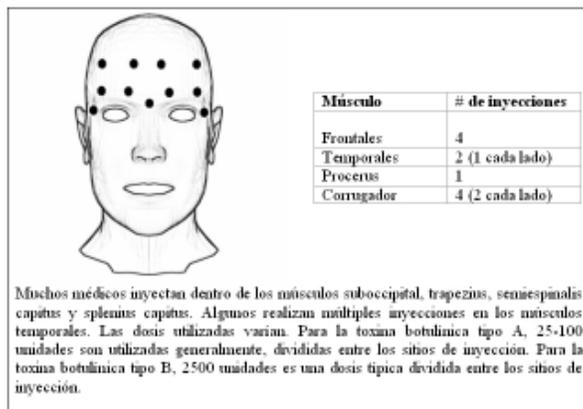
Para el manejo de espasticidad se muestra la siguiente tabla donde se indican la patología, músculo afectado, dosis y número de inyecciones

recomendadas para las toxinas botulínicas tipo A y B. <sup>(45)</sup> (Tabla 1)

### Tratamiento de cefaleas con toxina botulínica

Las cefaleas primarias consisten en migraña, cefalea tensional y cefalea en racimos. La prevalencia de cefalea en mujeres es de 99% y 93% en hombres, el 4% de la población reporta cefalea 15 veces al mes.

La toxina botulínica ha demostrado ser efectiva en diversos desordenes relacionados a espasticidad y dolor y se sugiere un papel potencial de la toxina botulínica en el manejo de las cefaleas (Ver figura 4).



**Figura 4.-** Sitios de inyección de toxina botulínica en cefalea.

La posible eficacia de la toxina botulínica en cefaleas fue observada en pacientes que se la administraba con fines cosméticos y varios de estos pacientes reportaron disminución de la cefalea. <sup>(46)</sup>

Brian et al ha realizado un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con el objetivo de comparar placebo y toxina botulínica tipo A, se seleccionaron a 56 pacientes agrupándolos de la siguiente manera: grupo I inyecciones en el frontal y temporal de toxina botulínica tipo A, grupo II inyección en el frontal de la toxina y en temporal placebo, grupo III inyección de toxina en el temporal y placebo en el frontal y el grupo IV recibió placebo en ambos sitios. Los pacientes del grupo 1 mostraron mejoría significativa respecto a los otros grupos. <sup>(47)</sup>

En un estudio abierto se estudiaron 47 pacientes con cefalea a quienes se les aplicó toxina botulínica tipo B, la dosis fue de 5000 U inyectada en 3 o más músculos, el 64% de los pacientes reportó disminución de la intensidad y severidad de la cefalea, la frecuencia de los ataques disminuyó significativamente en todos los pacientes estudiados, los efectos secundarios observados fueron boca seca

y dolor en el sitio de inyección durante pocos días. <sup>(48)</sup>

### Toxina botulínica en el manejo de dolor de espalda baja

El dolor de espalda baja es reconocido como uno de los más comunes y retos médicos que enfrenta la medicina moderna. Los costos de los cuidados médicos se incrementan, aumentan los problemas legales, y la trascendencia social, económica que representa. En Estados Unidos se ofrecen 15 millones de consultas al año y el costo anual del manejo del dolor de espalda baja es impresionantemente alto.

El manejo actual de esta patología es a base de AINES, relajantes musculares y opiáceos. <sup>(49)</sup>

En un estudio aleatorizado, doble ciego, realizado por Foster et al, incluyó a 31 pacientes con dolor de espalda baja, los cuales recibieron toxina botulínica tipo A a 15 pacientes y solución salina 16 pacientes, las inyecciones fueron a 5 niveles paravertebrales, se inyectaron 100 U/ml (0.4 ml) o 0.4 ml de solución salina, se consideró mejoría cuando la escala visual análoga disminuyó 50% respecto a la basal, el 66% de los tratados con toxina botulínica tipo A mostraron mejoría significativa a las 8 semanas, el dolor regresó de 3 a 4 meses posterior a la inyección, no se presentaron efectos adversos. <sup>(50)</sup>

Opida et al evaluó la eficacia de la toxina botulínica tipo B en dolor de espalda baja, se incluyeron 35 pacientes, a los cuales se les evaluó la severidad de los síntomas a través de la escala visual análoga, los pacientes recibieron 10000 U de toxina botulínica tipo B dividida en los músculos lumbares, el 66% de los pacientes reportó disminución de la intensidad del dolor y mejoría en la movilidad. En las semanas 4 a la 12 posterior a la inyección, el dolor permaneció significativamente menor respecto a la evaluación basal. <sup>(51)</sup>

### Toxina botulínica en dolor neuropático

El dolor neuropático es asociado a lesión del sistema nervioso central o periférico, algunos ejemplos de dolor neuropático es la neuralgia postherpética, neuropatía diabética, el síndrome doloroso regional complejo y la lesión de la medula espinal. Además otros síndromes comparten clínica y fisiopatológicamente características del dolor neuropático como son la radiculopatía, la migraña, y el dolor miofascial.

Charles et al realizo un estudio experimental y prolectivo, que incluyo a 11 pacientes que padecían síndrome doloroso regional complejo tipo 1, con afectación de la extremidad superior, se les administro 300U de toxina botulínica tipo A (se inyectaron de 25 a 50 unidades por músculo). Los 11 pacientes reportaron disminución de la sensación de quemadura, dolor disestesico, alodinia, edema, el color de la piel se normalizo. (52)

**Toxina botulínica en dolor facial crónico**

En un estudio aleatorizado, placebo control se estudiaron 90 pacientes con dolor facial crónico, 60 pacientes de grupo de toxina botulínica tipo A y 30 pacientes grupo placebo, se inyectaron 35 U (0.7 ml) de toxina botulínica tipo A por cada sitio de inyección en músculo masetero y el mismo volumen de solución salina como placebo, 91% de los pacientes del grupo de toxina botulínica presentaron reducción en la escala visual análoga a 3.2, presentando diferencia significativa con respecto al grupo placebo p<0.01. (53)

Los pacientes con disfunción de la articulación temporomandibular presentan dolor facial crónico, en un estudio piloto se estudiaron 15 pacientes, los cuales fueron tratados con inyecciones de 150 U de toxina botulínica tipo A. Aplicaron 50 U en músculo masetero guiado por electromiografía y en músculo temporal 25 U, se evaluó dolor, fuerza de mordedura, apertura interincisivos, palpación del músculo y funcionalidad mediante la escala visual análoga. Todas las mediciones presentaron diferencia significativa respecto a la basal (P< 0.05) excepto la fuerza de mordedura. (54)

**Otros usos de la toxina botulínica**

La toxina botulínica tipo A y B fue autorizada en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de estrabismo,

blefaroespasma asociado con distonía, y distonía cervical.

También se utiliza en espasmo hemifacial, diafonía espasmódica, uso cosmético, hiperhidrosis, sialorrea y otras patologías. (2)

**CONCLUSIONES**

La toxina botulínica es una neurotoxina potente a la cual se han identificado diferentes serotipos, de los cuales el serotipo A y B son a los que presentan el mejor perfil en el manejo del dolor.

Esta toxina se utiliza para diversos fines, desde los cosméticos y funcionales hasta en el manejo del dolor, donde los resultados en gran cantidad de estudios han mostrado disminución significativa del dolor.

En algunos estudios se ha demostrado mejoría de la funcionalidad con la administración de la toxina botulínica en las áreas afectadas.

Existen diferentes tablas y guías para la aplicación por sitios y dosis, siempre recomendando

**Tabla 1. Distribución de toxina botulínica tipo A (Etox) y tipo B (Myoblok) para espasticidad**

	Miembro	Dosis tipo A(U)	Número de sitios de inyección	Dosis tipo B(U)	Número de sitios de inyección
<b>Miembro superior</b>					
Manos extendidas	Pectoralis complejo	75-150	4	2,500-5,000	2-6
	Latissimus Dorsi	50-150	4	2,500-5,000	2-6
	Trapecio mayor	25-75	1	1,000-3,000	1-4
	Subscapularis	25-75	1	1,000-3,000	1-2
Codo flexionado	Braquiorradial	25-75	2	1,000-3,000	2-4
	Biceps	50-200	4	2,500-5,000	2-4
	Brachialis	25-75	2	1,000-3,000	2
Antebrazo prono	Proneator quadratus	10-50	1	1,000-2,500	1-2
	Proneator teres	25-75	1	1,000-2,500	1-2
Muñeca flexionada	Flexor carpi radialis	25-100	2	1,000-3,000	1-2
	Flexor carpi ulnaris	10-50	2	1,000-3,000	1-2
Pulgar flexionado	Flexor pollicis longus	5-25	1	1,000-2,500	1-2
	Adductor pollicis	5-25	1	500-2,500	1
	Opposens	5-25	1	500-1,500	1
	Flexor digitorum superficialis	25-75	4	1,000-3,000	1-2
Puño apertado	Flexor digitorum superficialis	25-75	4	1,000-3,000	1-2
	Flexor digitorum profundus	25-100	2	1,000-3,000	1-2
Contractura de mano	Lumbrales interossei	10-50 por mano	3	1,500-4,500	3
<b>Miembro inferior</b>					
Cadera flexionada	Iliacus	50-150	2	3,000-7,500	2-3
	Psoas	50-200	2	3,000-7,500	1-2
	Rectus femoris	75-200	3	2,500-5,000	1-3
Rodilla flexionada	Tendones mediales de la parte posterior de la rodilla	50-150	3	2,500-7,500	2-4
	Cuatro cuernos	50-150	4	3,000-7,500	2-4
	Tendones laterales de la parte posterior de la rodilla	100-200	3	2,500-7,500	2-4
Miembros aducidos	Adductor brevis/longus/magnus	75-300	6/pierna	5,000-10,000	2-6
Rodilla aguda (extendida)	Mecanismo cuadriceps	50-200	4	5,000-7,500	2-6
Pie equinovario	Grupo medio medial/lateral	50-200	4	3,000-7,500	2-4
	Soleus	50-100	2	2,500-5,000	1-3
	Tibialis posterior	50-200	2	2,000-7,500	1-3
	Tibialis anterior	50-150	3	2,500-5,000	1-2
	Flexor digitorum longus/brevis	50-100	4	2,500-5,000	1-2
	Flexor hallucis longus	25-75	2	1,500-3,500	1-2

Tabla 2. Características de las toxinas botulínicas disponibles comercialmente

Característica	Botox y Botox Cosmético	Dysport	Myobloc
Código	A	A	B
Peso molecular	900	980	900-1100
Unidades biológicas contenidas	300 unidades	500 unidades	2500 Unidades/0.5 ml, 5000 Unidades/ml, 10000 Unidades/2 ml
Concentro de proteínas por 100 unidades biológicas	3	2.5	1
Proteínas totales expresadas recombinantes	3	12.5	25, 50 y 100
Origen	SNAP-25	SNAP-25	SNAP7
PH	7	7	5.8
Año y sitio de aprobación	1989 (Estados Unidos)	1991 (Europa)	2000 (Estados Unidos)

\*SNAP7: Proteína supratentorial asociada. \*VAMP7: Proteína de membrana vesicular asociada.

las dosis mas bajas que han demostrado efectividad en las diferentes patologías.

Es interesante el uso y la respuesta obtenida con la aplicación de esta toxina en las patologías dolorosas, por lo que debemos considerarla dentro del tratamiento sobre todo en los pacientes que no han respondido adecuadamente a las intervenciones terapéuticas convencionales.

La siguiente tabla muestra las características de las presentaciones comerciales de la toxina botulínica que existen actualmente en el mercado <sup>(24)</sup>

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Van Ermengen E. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. Rev Infect Dis 1979; 1:701-719.
- 2) Poullete E. Setler The Clinical Journal of Pain 2002; 18(6):119-124.
- 3) Mahant N, Clouston PD, Lorentz IT. The Current use of botulinum toxin. J Clin Neurosci 2000; 7:389-394.
- 4) Boni R, Kreyden OP, Burg G. Revival of the use of botulinum toxin: application in dermatology. Dermatology 2000; 200:287-291.
- 5) Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. Laryngoscope 2001; 111:218-226.
- 6) O'Day J. Use of botulinum toxin in neuroophthalmology. Curr Opin Ophthalmol 2001; 12:419-422.
- 7) Chen F, Kuziemko GM, Stevens RC. Biophysical characterization of the stability of the 150-kilodalton botulinum toxin, the nontoxic component, and the 900-kilodalton botulinum toxin complex species. Infect Immun 1998; 66:2420-2425.
- 8) Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. Neurology 1995; 45:1743-1746.
- 9) Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV. Working Group on Civilian Biodefence. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 2001; 285:1059-1070.
- 10) de Paiva A, Meunier FA, Molgo J. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:3200-3205
- 11) Blasi J, Chapman ER, Link E, Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. Nature 1993; 365:160-163.
- 12) Schiavo G, Rossetto O, Catsicas S, Identification of the nerve terminal targets of botulinum neurotoxin serotype A, serotype D and serotype E. J Biol Chem 1993; 268:23784-23787.
- 13) Hay JC, SNARE complex structure and function. Exp Cell Res 2001;271:10-21.
- 14) Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. Mov Disord 1998; 3:333-335.
- 15) Atassi MZ, Oshima M. Structure, activity, and immune (T and B cell) recognition of botulinum neurotoxins. Crit Rev Immunol. 1999; 19:219-260.
- 16) Goschel H, Wohlfarth K, Frevert J. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies therapeutic consequences. Exp Neurol 1997; 147:96-102.
- 17) Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patient with torticollis. Mov Disord 1994; 9:213-217.
- 18) Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. Mov Disord 1987; 2:237-254.
- 19) Graven-Nielsen T, Mense S. The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies. Clin J Pain 2001; 17:2-10.
- 20) Gerwin RD, Myofascial pain syndromes in the upper extremity. J Hand Ther 1997; 10:130-136.
- 21) Joseph C, Arezzo. Possible Mechanisms for the Effects of Botulinum Toxin on Pain. Clin J Pain 2002; 18(6):125-132.
- 22) Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. Toxicon 2000; 38:245-258.
- 23) Durham PI, Cady R, Regulation of Calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. Headache 2004; 44:35-42.
- 24) Richard G, Wenzel, Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. Am J Health-Syst Pharm 2004; 61(6):5-10
- 25) Pedersen-Bjergaard U, Nielsen LB, Jensen K, Calcitonin gene-related peptide, neurokinin A and substance P: effects on nociception and neurogenic inflammation in human skin and temporal muscle. Peptides 1991; 12:333-337.
- 26) Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. Cephalalgia 1995; 15:277-280.

- 27) Daeman M, Kurversh H, Bullens P, Neurogenic inflammation and reflex sympathetic dystrophy (in vivo and in vitro assessment in an experimental model). *Acta Orthop Belg* 1998; 64:441-447.
- 28) Mense S, Hoheisel U, Reinert A. The possible role of substance P in eliciting and modulating deep somatic pain. *Progres in brain research* 1996; 110:125-135.
- 29) Aoki R. The development of BOTOX- its history and pharmacology. *Pain Digest* 1998; 8:337-341.
- 30) Byrnes ML, Thickbroom GW, Wilson SA, The corticomotor representation of upper limb muscle in writers cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 1998; 121:977-988.
- 31) Bigalke H, Heller L, Bizzini B. Tetanus toxin and botulinum A toxin inhibit release and uptake of various transmitters, as studies with particulate preparations from rat brain and spinal cord. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1981; 316:244-251.
- 32) Asthon AC, Dolly JO. Characterization of the inhibitory action of botulinum neurotoxin type A on the release of several transmitters from rat cerebrocortical synaptosomes. *J Neurochem* 1988; 50:1808-1816.
- 33) McMahon HT, Foran P, Dolly JO, Tetanus toxin and botulinum toxins type A and B inhibit glutamate, acid gammaaminobutyric, aspartate and met-enkephalin release from synaptosomes. *J Biol Chem* 1992; 267:21338-43.
- 34) Purkiss J, Welch M, Soward S, Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Pharmacol* 2000; 59:1403-1406.
- 35) Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44:106-109.
- 36) Cui ML, Khanijou S, Rubino J, Botulinum toxin A inhibits the onflammatory pain in the rat formalin model. *Soc Neurosci Abst* 2000; 26:656.
- 37) Cui M, Li Z, You S, Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous Botox: inhibition of peripheral and central nociceptive processing. *Arch Pharmacol* 2002; 365:33.
- 38) Howard S Smith, Joseph Audette, Mike A Royal. Botulinum Toxin in Pain Management of Soft Tissue Syndromes. *Clin J Pain* 2002; 18 (6):147-154.
- 39) Lalli F, Gallai V, Tambasco N, Botulinum A toxin versus lidocaine in the treatmente of myofascial pain: a double-blind randomized study. Presented at the International Conference Orlando FL, 1999; 12:16-18.
- 40) Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain* 2000; 85:101-5.
- 41) Freund BJ, Schwartz M. Treatment of whiplash-associated neck pain with botulinum toxin A. a pilot study. *Headache* 2000; 40:231-6.
- 42) Mayer NH. Clinicophysilogic concepts of spasticity. *Muscle Nerve* 1997; 6:1-13.
- 43) Dunne Jw, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:232-35.
- 44) Obrien C, Mancini F. Botulinum toxin type B for limb spasticity. Hannover Germany 2002; 56:8-11.
- 45) Christopher F. Obrien. Treatment of Spasticity With Botulinum Toxin. *Clin J Pain* 2002; 18(6):182-190.
- 46) Elizabeth Loder, David Biondi. Use of Botulinum Toxins for Chronic Headaches: A Focused Review. *Clin J Pain* 2002; 18(6):169-176.
- 47) Brian MF, Swope DM, Obrien C. Botox for migraine:double-blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalgia* 2000; 20:421.
- 48) Opida C. Open-label study of myobloc (botulinum toxin type B) in the treatment of patients with transformed migraine headaches. *J Paqin* 2002; 3(1):10.
- 49) Mark Difazio, Bahman Jabbari, A Focused Review of the Use of Botulinum Toxins for Low Back Pain. *Clin J Pain* 2002; 18(6):155-162.
- 50) Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back apin: a randomizad double blind study. *Neurology* 2001; 56:1290-3.
- 51) Opida CL. Open-label study of Myobloc/Neurobloc (botulinum toxin type B) in the treatment of patients with chronic low back pain. Hannover Germany 2002; 9:23-56.
- 52) Charles E. Argoff. A Focused Review on the Botulinum Toxins for Neuropathic Pain. *Clin J Pain* 2002; 18(6):177-181.
- 53) Jens J. von Lindern, Bernd Niederbagen, Type A Botulinum Toxin in the Treatment of Chronic Facial Pain Associated With Masticatory Hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:774-778.
- 54) Brian Freund, Marvin Schwartz, John M. Symington. The Use of Botulinum Toxin for the Treatment of Temporomandibular Disorders: Preliminary Findings, *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57:916-920.