



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**“MEJORÍA DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO MÉDICO, TRAS LA APLICACIÓN DE TOXINA
BOTULÍNICA”**

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA
P R E S E N T A:
DRA. ADRIANA PATRICIA MARTÍNEZ MAYORGA



ASESOR: DR. HUMBERTO JUÁREZ JIMENEZ.
DR. SALVADOR JOSÉ SANTAMARÍA MOLINA

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna
División de Educación en Salud

Dr. Humberto Juárez
Jefe del Departamento de Neurología.

DRA. ADRIANA PATRICIA MARTÍNEZ MAYORGA
Residente de la Especialización en Neurología

No. De Protocolo. R-2008-3501-80

INDICE

1. Resumen	3
2. Abstract	4
3. Antecedentes	5
4. Material y métodos	11
5. Resultado	12
6. Discusión	25
7. Conclusiones	29
8. Bibliografía	31
9. Anexos	35

RESUMEN

Mejoría del dolor neuropático en pacientes con tratamiento médico, tras la aplicación de toxina botulínica

La utilidad de la toxina botulínica en dolor se debe a la acción sobre: liberación del glutamato, sustancia P y péptido relacionado al gen de calcitonina. Reportes en neuropatía diabética y neuralgia del trigémino han mostrado disminución del dolor.

Objetivo: Evaluar la mejoría del cuadro clínico en pacientes con dolor neuropático y tratamiento médico, tras la aplicación de toxina botulínica tipo A.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, analítico, abierto. Revisión de expedientes clínicos (enero 2007-mayo 2008) de pacientes con neuralgia del trigémino o postherpética, con respuesta no satisfactoria al tratamiento médico; tratados con toxina botulínica. Uso de prueba de U Mann Withney, Fisher, correlación de Pearson.

Resultados: 16 pacientes y 20 tratamientos. 70% neuralgia del trigémino, 30% postherpética; Previo a aplicación de toxina botulínica: 55% recibían tratamiento con analgésicos; 100% con antineurítico; posterior: 5% analgésicos, 85% antineuríticos. Dosis promedio de toxina: 31.3 U en neuralgia del trigémino, 166.6 U en postherpética. Hubo diferencia entre el valor inicial y final de EVA ($p < 0.001$), disminución del dolor 69.23 ± 22.62 para neuralgia del trigémino y 63.11 ± 23.3 postherpética ($p = 0.5$). Disminución de consumo de antineuríticos ($R = 0.775$, $p < 0.001$).

Conclusiones: La aplicación de la toxina botulínica en el manejo del dolor podría ser una buena estrategia terapéutica. El tratamiento no es económico y se desconoce el tiempo de su efecto en dolor. Se requieren de estudios con mayor seguimiento para determinar costo-beneficio y tiempo de efecto tras su aplicación.

Palabras clave: Herpes, Toxina botulínica

Improvement of neuropathic pain in medical treatment patient, after botulinum toxin type A administration

The utility of botulinum toxin in the pain is for the action in the glutamate, substance P and the calcitonin gene-related peptide. Clinic reports of diabetic neuropathy, trigeminal neuralgia has showed decrease in pain.

Objective: To evaluate the improvement after botulinum toxin type A application, of the clinical course in neuropathic pain patient with medic treatment.

Study design and setting: An observational, retrospective, open-label study. We checked the clinic files (January 2007-may 2008) of patient treated with botulinum toxin, with trigeminal and post-herpetic neuralgia, with poor response to medic treatment. Use of: U Mann Withney test, Fisher test, Pearson correlation.

Results: 16 patient and 20 treatments. Trigeminal neuralgia 70%, Postherpetic neuralgia 30%. Before the botulinum toxin application: 55% was treated with analgesic and 100% with antineuríticos, after: 5% continued with analgesic, and 85% with antineuritic. The mean dose of botulinum toxin was 31.3U in trigeminal neuralgia and 166.6U in postherpetic. We found a decrease of the value in VSA ($p<0.001$), and a decrease percentage of antineuritic treatment in the 4 week ($R=0.775$, $p<0.001$).

Conclusions: The botulinum toxin application in patient with pain was safe and effective, it could be an alternative in patients with poor response to treatment; nevertheless the treatment is expensive, we don't know the time of its effect in pain. Further research is needed with larger monitoring in order to determinate the cost-benefit and the time of effect.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por la bacteria anaerobica gram positiva conocida como, *Clostridium Botulinum*; existen siete diferentes subtipos: A, B, C, D, E, F y G. Las toxinas A, B y E son las principales implicadas en los procesos neurotóxicos en los seres humanos. Los efectos de toxina botulínica fueron descritos por Justinus Kerner en 1817, reconociendo que producía parálisis de la musculatura esquelética y de la función parasimpática y, propuso que podría ser utilizada con fines terapéuticos. En 1895 al realizar investigaciones sobre una intoxicación alimentaria en Ellezelles, Bélgica; fue descubierta el *Clostridium botulinum*, por Emile Pierre van Ermengem; pero el aislamiento de la propia toxina fue realizado hasta el año 1920. En 1981 se reportó el uso de toxina botulínica en la musculatura ocular para corregir estrabismo mediante estudios en monos, realizados por Alan Scott. En 1989 la FDA aprueba el uso de Toxina botulínica Tipo A como agente terapéutico para el tratamiento del estrabismo, blefaroespasma y otros trastornos del nervio facial. En la última década se ha aprobado como tratamiento en la distonía cervical y líneas de expresión glabellar e hiperhidrosis. Desde hace tiempo, su uso se ha expandido en el área oftalmológica, ortopédica, urológica, dermatológica, gastrointestinal, trastornos del movimiento, contracción muscular inapropiada, cosmética y dolor.

En la última década se ha reconocido la utilidad de esta neurotoxina en el área de dolor y además nos ha permitido comprender mejor sus diversos mecanismos de acción.¹ Reportes realizados por Brin de su uso en distonía cervical y alivio de dolor, mostraron mejoría incluso días antes de verse reflejada la relajación muscular; así mismo se observó

disminución del dolor en pacientes con espasticidad, de esta manera, se formuló la hipótesis de que la relajación de la fibra muscular disminuía la compresión de la fibras IIa, relacionadas con el dolor. Binder y Brin reportan el alivio de la migraña posterior a aplicación peri craneal de toxina botulínica con fines cosméticos también producía mejoría de la intensidad y frecuencia de la cefalea con una duración de 4.1 a 2.7 meses.²

En pacientes con dolor de repetición o crónico se desarrollan cambios en la sensibilización a nivel periférico y central; esto lleva a desarrollar fenómenos discapacitantes, como la alodinia, relacionados a la estimulación crónica de los receptores y la liberación de neurotransmisores³.

El sistema nociceptivo es regulado por activación de receptores periféricos, su velocidad de neuroconducción es lenta y mediada a través de fibras C, A δ , realizando sinapsis tanto en capas superficiales como profundas de la médula espinal; y regulados por receptores glutamaérgicos de tipo AMPA y NMDA. Además de la síntesis de glutamato también se ha demostrado que existe liberación de la sustancia P, neurokinina A y péptido relacionado al gen de calcitonina, independientemente de la liberación de sustancias pro-inflamatorias que también estimulan a los nociceptores.

En base a esto se iniciaron a realizar investigaciones para valorar como la toxina botulínica tipo A ejerce una modulación en el control de diversas sustancias relacionadas al dolor.

En el Modelo de Formalina realizado por Cui y cols, se inyectó toxina botulínica tipo A en la región plantar de ratones, 5 días previos a la prueba. El día del ensayo se aplicó 50 μ l de formalina al 5% en la misma región; se evaluó el número de elevación de la pata

aplicada y el número de lamidos que realizaba el ratón en la zona evaluada. Este modelo evaluó la Fase I del dolor o temprana (estimulación química de receptores) y Fase II o tardía (inflamatoria); se demostró una disminución de elevación y lamidas de las patas de los ratones tratados previamente, así como un decremento también dosis dependiente de la liberación de glutamato y de sustancia P y de la expresión de c-fos ⁴.

La cefalea es uno de los campos donde más se ha estudiado la aplicación de toxina botulínica para mitigar el dolor, especialmente en la migraña siendo esta una enfermedad discapacitante en la etapa de vida productiva, con altos costos sociales requiriendo de medidas urgentes para abatir las crisis⁵⁻⁶. Silberstein en 1999 realizó el primer estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes con cefaleas primarias comparando toxina botulínica tipo A, B y placebo; demostrado un decremento de la frecuencia de las crisis de dolor así como del consumo de fármacos en ambos pacientes tratados con toxina botulínica⁷⁻⁹. Binder et al observaron una respuesta favorable de su uso siendo completa en el 51% de los pacientes durante 4 meses, demostrado una relación dosis dependiente en estos resultados¹⁰⁻¹³. Se ha demostrado una clara utilidad en pacientes con cefalea crónica diaria tras aplicación subcutánea en puntos dolorosos, disminuyendo la frecuencia de crisis y el consumo de analgésicos, con excelente tolerancia y sin efectos adversos importantes; apoyando así la hipótesis de que inyecciones locales de toxina botulínica reducen o incluso eliminan temporalmente la sintomatología dolorosa. ¹⁴⁻¹⁷. Los resultados de los estudios de la toxina botulínica en cefaleas han demostrado su eficacia ubicándose en niveles de evidencia II-III; sin embargo aún no se ha demostrado que se pueda considerar tratamiento de primera elección en estos casos. ¹⁸⁻¹⁹

La toxina botulínica tipo A ha comenzado a utilizarse en el manejo del síndrome de dolor miofascial, teorías indican que la excesiva liberación de acetilcolina y la contractura local de la sarcómera es el principio fisiopatológico del dolor muscular en pacientes con esta afección; así mismo se ha demostrado que la isquemia crónica induce liberación de sustancias que estimulan las fibras nerviosas generando el ciclo de dolor-contractura. En estudios dirigidos a tratar las zonas de dolor se ha demostrado que la aplicación de dosis entre 10 y 20 U de toxina botulínica es suficiente para mejorar los puntos dolorosos que presenta el paciente, incluso por periodos prolongados de tiempo. La dosis total varía de acuerdo a cada paciente y tipo de síndrome miofascial. Los resultados se observaron desde las primeras horas post-aplicación a través de escalas visuales analógicas de dolor²⁰⁻²².

Debido a la mejoría observada en cefaleas y dolor miofascial se inició la aplicación de la neurotoxina en pacientes con dolor neuropático. Los primeros resultados están en relación a neuralgia del trigémino, el tratamiento de cicatrices queloides dolorosas y neuralgia postherpética²³. En la neuropatía diabética dolorosa se han empleado múltiples fármacos para su control desde Antidepresivos tricíclicos, venlafaxina, antiepilépticos así como carbamazepina, gabapentina, pregabalina, oxcarbazepina y otros tipos como la capsaicina y el tramadol.²⁴⁻²⁵ La aplicación de inyecciones de 100 U de toxina botulínica tipo A en miembros pélvicos en estudio comparado con placebo, mostraron disminución significativa en las escala visual análoga de dolor, así como en la calidad de vida de los pacientes.²⁶ Un estudio realizado en 23 pacientes para demostrar el uso de la toxina botulínica en el dolor neuropático después de una disección de cuello en pacientes con

extirpación radical de tumores a nivel de cabeza y cuello, mostraron una disminución del dolor y un aumento en la calidad de vida; sin embargo debido al número pequeño de pacientes el estudio no mostró resultados estadísticamente significativos.²⁷

En el dolor crónico de espalda ya sea atribuido a herniación discal, cambios degenerativos de columna, subluxaciones, inflamación de caras articulares, contractura entre otros; los cuales son tratados con analgésicos no esteroideos, relajantes musculares, antidepresivos, opioides, terapia, etc; se ha demostrado una mejoría en la intensidad del dolor a las 3 semanas (60%) y a los 2 meses (58%)²⁸

En la neuralgia del trigémino, la cual produce dolor severo relacionado a la estimulación de puntos gatillo; se han empleado una serie de medicamentos para aliviar el dolor desde el uso de antidepresivos, carbamazepina hasta los procedimientos quirúrgicos. Se han hecho publicaciones de casos aislados del uso de toxina botulínica tipo A como tratamiento de esta patología observándose una importante disminución en la escala visual análoga del dolor, sin encontrar efectos colaterales.²⁹

Hoy en día podemos confiar que el uso de toxina botulínica es seguro y eficaz, se conocen otras acciones diferentes a la inhibición de la acetilcolina, relacionada con la modulación de sustancias relacionadas al dolor. Su uso dentro de los trastornos de dolor está iniciando y, se ha enfocado primordialmente al campo de las cefaleas; sin embargo se ha establecido una mejoría notable en las escalas de dolor en los estudios realizados, pudiendo esto relacionarse a una disminución de fármacos y del número de consultas de estos pacientes, Las implicaciones que surjan de estos estudios determinarán otras alternativas de manejo para pacientes con diversos tipos de dolor abriendo así un mar de posibilidades terapéuticas con el uso de esta neurotoxina.

II. OBJETIVO GENERAL

El dolor es una de las causas más frecuentes de consulta hospitalaria. En el caso del dolor neuropático su control es difícil, y en muchas ocasiones el dolor continúa a pesar del tratamiento médico empleado, llegando a ser necesarios tratamientos más agresivos como la ablación del nervio con sustancias químicas o bien el tratamiento neuroquirúrgico, relacionándose con los efectos colaterales propios de su uso y en ocasiones recurrencia del cuadro clínico. Actualmente se reconocen las propiedades que tiene la toxina botulínica en el ámbito del dolor; sin embargo se ha estudiado con mayor amplitud en caso de cefaleas y dolor ocasionado por contractura muscular; por tal motivo se pretende evaluar si existe mejoría del cuadro clínico del dolor neuropático en pacientes con tratamiento médico, tras la aplicación de toxina botulínica tipo A; basándonos en la acción que ejerce sobre la liberación de glutamato, sustancia P y el péptido relacionado con la calcitonina, con lo que se obtiene una mejoría tanto en la sensibilización periférica y central

III. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO: Observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, analítico, abierto.

Se revisaron de forma retrospectiva los expedientes clínicos y de la hoja diaria de dolor llenada por los pacientes, de un total de 16 pacientes y 20 tratamientos utilizados durante los meses de enero 2007 a mayo 2008 en el departamento de Dolor, del servicio de neurología, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza; los cuales cumplían los siguientes criterios de inclusión: (1) Pacientes hombres y mujeres, (2) mayores de 18 años de edad, (3) diagnosticados con dolor neuropático por neuralgia del trigémino o neuralgia postherpética (criterios de la sociedad internacional de cefaleas) respuesta no satisfactoria con tratamiento médico de al menos 3 meses, (4) tratados con toxina botulínica tipo A por respuesta no satisfactoria con tratamiento médico. Se obtuvieron los datos relacionados al historial clínico del paciente, escala visual análoga (EVA) con puntajes de 0-10, medición del área del dolor, dosis de toxina botulínica tipo A utilizada (Botox ®) que se aplicó en el área mapeada de dolor con puntos subcutáneos de 2 U a distancia de 1.5 cm y de 5-10 U en puntos dolorosos aislados, se llevó un seguimiento de los pacientes a 4 semanas con llenado diario de hoja de EVA y valoración semanal por parte del médico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Prueba de U Mann Withney para valorar tipos de neuralgia estudiados y EVA, prueba de Fisher para mejoría satisfactoria del dolor relacionada con tiempo de evolución del cuadro clínico y con el sexo, correlación de Pearson para el porcentaje de disminución de antineuríticos y el porcentaje de disminución del dolor.

RESULTADOS

Se obtuvo un cálculo inicial de la muestra por medio de la fórmula para la diferencia de promedios, $N=2(((Z\alpha+Z\beta).DE)/X1-X2)$, dando un total de 5 pacientes. En un período de 17 meses se ingresaron un total de 16 pacientes y 20 tratamientos utilizados. 50% fueron del sexo femenino (10 pacientes) y 50% masculino. La edad promedio fue de 64.45 años (Rango 43-85 años); con un promedio del tiempo de evolución de 4.81 años (Rango 4 meses – 30 años). Entre las comorbilidades asociadas se presentaron: 8 pacientes con hipertensión arterial sistémica, 8 con disfunción de la articulación temporomandibular, 2 pacientes con cardiopatía, 2 con insuficiencia venosa periférica, 1 osteoartrosis, 1 con diabetes mellitas tipo 1, 1 paciente con tabaquismo.

Por nervio afectado se encontró: 70% neuralgia del trigémino, 30% neuralgia postherpética; de la neuralgia del trigémino: 50% en la distribución de la rama V2 del trigémino (71.42% derecha, 28.57% izquierda), 21.4% en la rama V3 (33.3% derecha, 66.6% izquierda), 28.6% en las ramas V2 y V3 (75% derecha, 25% izquierda); en la neuralgia postherpética: 66.6% en dermatomas T4-T5 (50% derecho, 50% izquierdo), 33.3% en el nervio Safeno (100% derecho).

Previo a aplicación de la toxina botulínica 55% de los pacientes recibían tratamiento con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): 15% indometacina (3), 10% paracetamol (2), 10% otro AINE (naproxen/diclofenaco); el 100% de los pacientes se

encontraban en tratamiento con algún antineurítico: 75% carbamazepina u oxcarbazepina, 20% con gabapentina y 5% con pregabalina.

Posterior a 4 semanas de aplicación de toxina botulínica 5% de los pacientes continuaron tratamiento con paracetamol; 85% con antineuríticos: 60% carbamazepina u oxcarbazepina, 20% gabapentina y 5% pregabalina (Tabla 1)

Tabla 1. Característica clínicas de los pacientes

VARIABLE	NO.	%
SEXO		
• MASCULINO	10	50
• FEMENINO	10	50
NERVIO AFECTADO		
• V3	3	15
• V2	7	35
• V2-V3	4	20
• T4-T5	4	20
• SAFENO	2	10
AINES ANTES		
• INDOMETACINA	3	15
• PARACETAMOL	2	10
• OTROS	2	10
AINES DEPUES		
• PARACETAMOL	1	5
ANTINEURITICOS ANTES		
• CARBAMAZEPINA U OXCARBAZEPINA	15	75
• GABAPENTINA	4	20
• PREGABALINA	1	5
ANTINEURITICOS DESPUES		
• CARBAMAZEPINA U OXCARBAZEPINA	12	60
• GABAPENTINA	4	20
• PREGABALINA	1	5
ENFERMEDADES		
• CARDIOPATIA	2	10
• HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	8	40
• OSTEOARTROSIS	1	5
• DIABETES MELITUS 2	1	5
• DISFUNCION TEMPOROMANDIBULAR	8	40
• INSUFICIENCIA VENOSA PERIFÉRICA	2	10

En el caso del tratamiento con antineuríticos se encontró un promedio de 675 mg (Rango 200- 1200) pretratamiento y una post aplicación de toxina botulínica de 450 mg (Rango 0-600). La dosis de AINES se redujo y sólo un paciente continuó con este tratamiento posterior a aplicación de la neurotoxina.

La dosis promedio de toxina botulínica tipo A aplicada fue de 71.8 U (Rango 5-270 U); 31.3 U para neuralgia del trigémino (Rango 5-66 U), y 166.6 U para neuralgia postherpética (Rango 90-270 U). La escala visual análoga de dolor (EVA) inicial tuvo un promedio de 9.7 (7-10), a la primer semana post tratamiento 5.7 (0-9), 2ª semana 5 (0-9), 3ª semana 4.1 (0-8) 4ª semana 3.15 (0-7). (Tabla 2)

Tabla 2. Descripción de las variables de estudio.

VARIABLE	NO.	MEDIA	MEDIANA	DES. EST.	MIN	MAX
EDAD	20	64.45	64	13.16	43	85
EVOLUCIÓN AÑOS	20	4.81	2	7.23	0.33	30
DOSIS ANTINEURITICOS ANTES	20	675.00	600	322.61	200	1200
DOSIS ANTINEURITICOS DESPUES	20	450.00	600	230.56	0	600
DOSIS AINES ANTES	7	681.43	150	819.30	20	2000
DOSIS	20	71.80	54	73.46	5	270
EVA INICIAL	20	9.70	10	0.73	7	10
EVA SEM 1	20	5.70	6	2.60	0	9
EVA SEM 2	20	5.00	5	2.79	0	9
EVA SEM 3	20	4.10	4.5	2.59	0	8
EVA SEM 4	20	3.15	3	2.18	0	7

Se realizó análisis unilateral de varianza por rangos proporcionales de Friedman para valorar la relación entre la EVA inicial y las EVA semanales, encontrándose una diferencia entre el valor inicial y final (4 semanas) significativa con una $p < 0.001$. (Figura 1).

Para valorar cual de los tipos de neuralgia estudiados presentaba mayor disminución del valor de EVA, se calculó el porcentaje de disminución en relación al EVA final e inicial, se calculó el porcentaje de disminución del dolor a la semana 4 y se comparó entre los 2 grupos de neuralgias; se utilizó prueba de U Mann Withney, encontrando un porcentaje de 69.23 ± 22.62 para neuralgia el trigémino y de 63.11 ± 23.3 para neuralgia postherpética, $p = 0.5$. (Figura 2).

Se calculó mejoría satisfactoria referida como aquella disminución mayor al 50% en los valores de la EVA y se relacionó con tiempo de evolución del cuadro clínico doloroso y con el género, se utilizó prueba de Fisher. Se encontró que los pacientes con más tiempo de evolución, presentaron una mejoría satisfactoria mayor que aquellos con poco tiempo de evolución con $p = 0.016$ (figura 3); así como una mayor mejoría en el sexo masculino en relación con el femenino con $p = 0.15$.

Se valoró el porcentaje de disminución de antineuríticos con el porcentaje de disminución del dolor por medio de correlación de Pearson, encontrando una $R = 0.775$, $p < 0.001$, se encontró que un paciente aumentó la dosis de antineuríticos posterior a la aplicación de toxina botulínica tipo A. (figura 4)

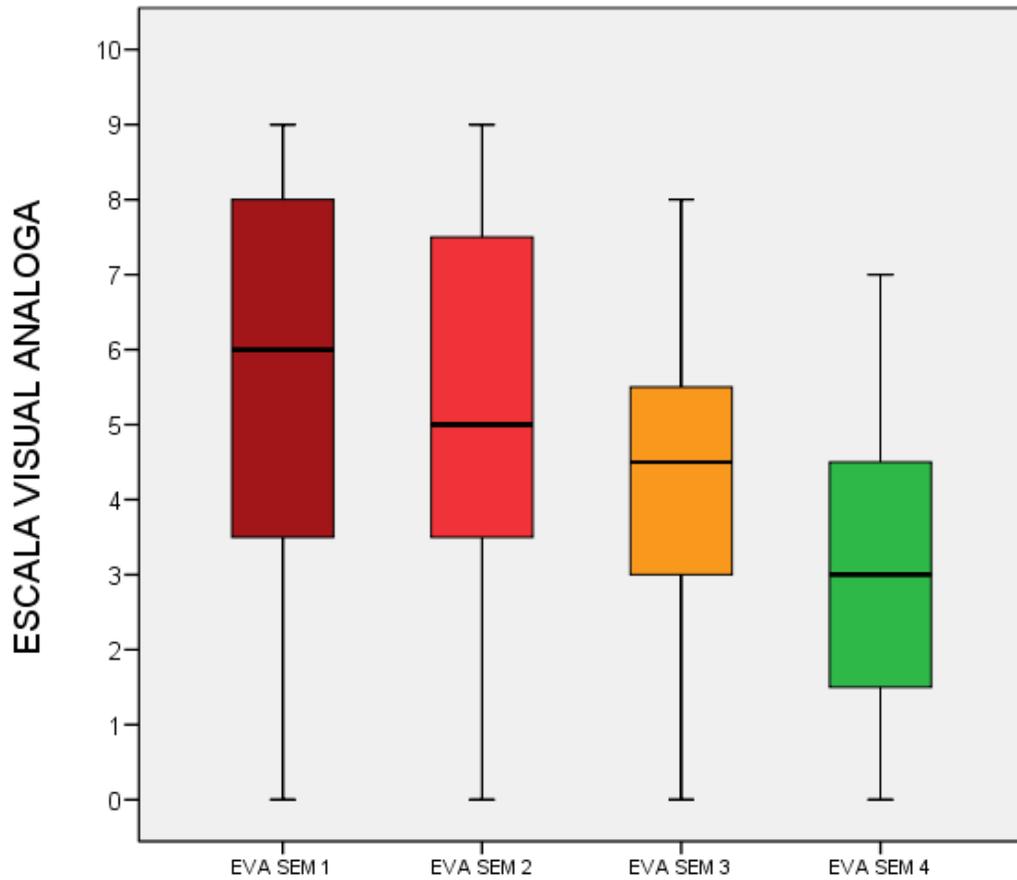


Figura 1. Comparación de la Escala Visual Análoga del Dolor (EVA). Las calificaciones semanales fueron obtenidas del promedio de la evaluación diaria del dolor percibido por el paciente. Hubo una diferencia significativa de la EVA inicial y la EVA final ($p < 0.001$).

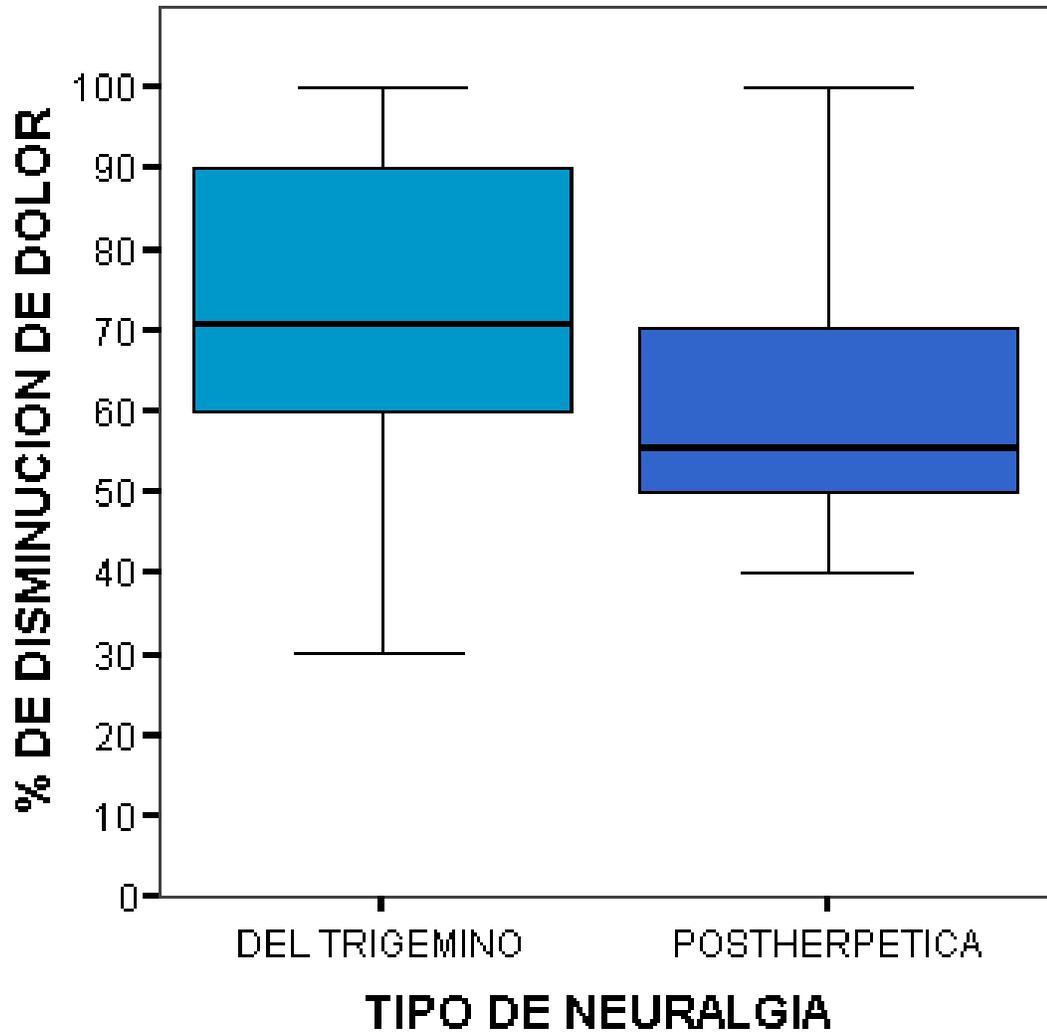


Figura 2. Porcentaje de disminución de dolor de los tipos de neuralgia (del trigémino 69.23 ± 22.62 Postherpética 63.11 ± 23.3 . ($p = 0.5$))

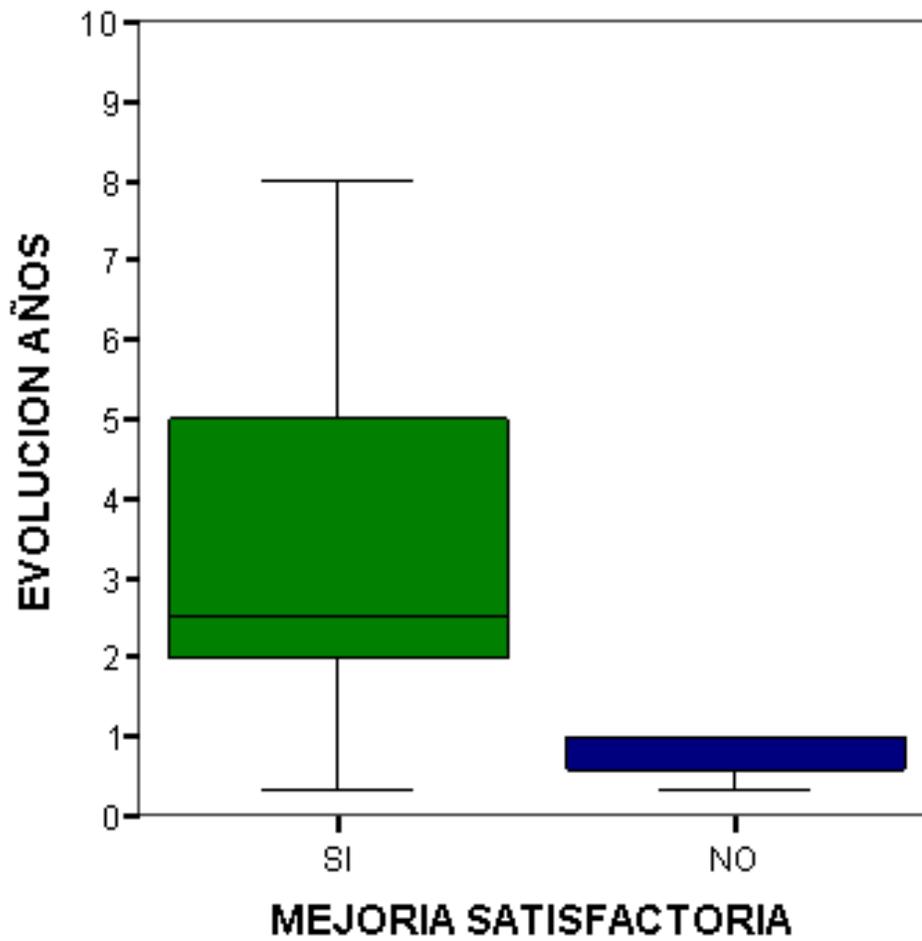


Figura 3. Los pacientes con mas años de evolución tuvieron mejoría satisfactoria mayor que aquellos pacientes con poco tiempo de evolución ($p= 0.016$).

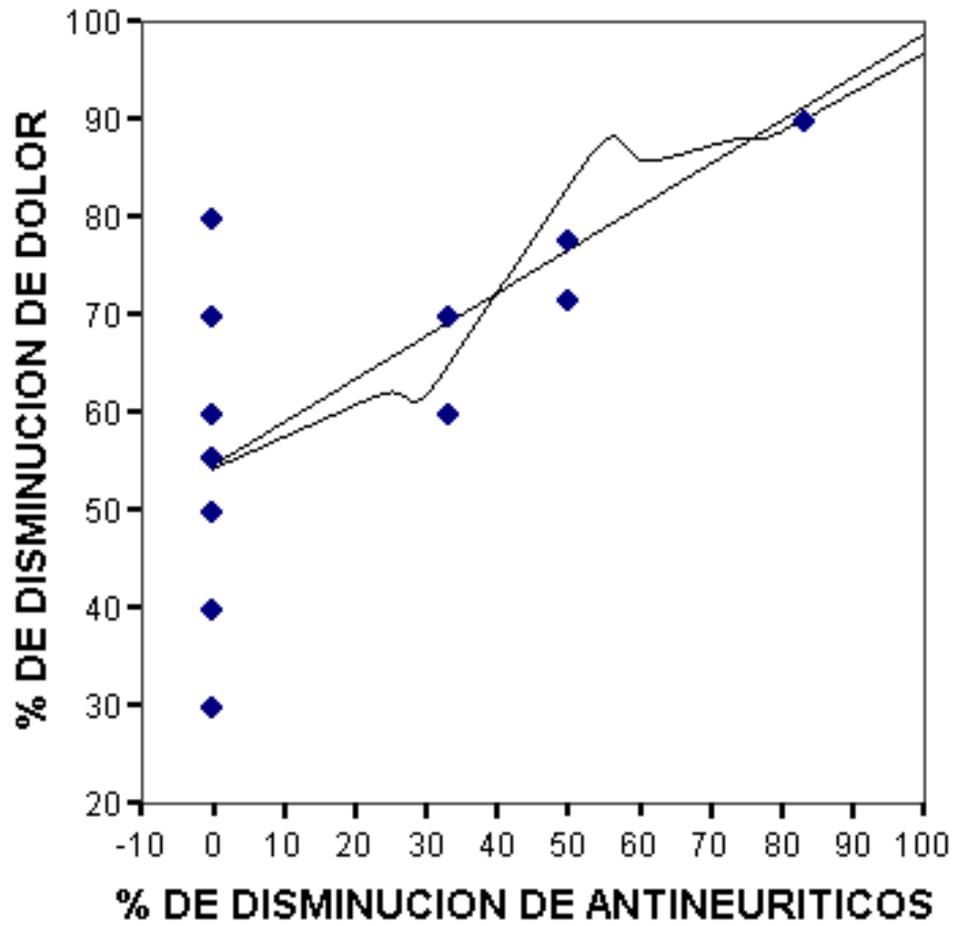


Figura 4. Correlación entre los porcentaje de disminución del dolor y disminución de antineuróticos (R=0.775 p<0.001).



Paciente con neuralgia postherpética, previo a aplicación de toxina botulínica tipo A



Paciente con neuralgia postherpética, posterior a aplicación de toxina botulínica tipo A



Paciente con neuralgia del trigémino, previo a aplicación de toxina botulínica tipo A



Paciente con neuralgia del trigémino, posterior a aplicación de toxina botulínica tipo A

DISCUSIÓN.

El dolor neuropático es una causa frecuente de consulta neurológica, interviene con las actividades de la vida diaria y disminuye la asistencia laboral. Su tratamiento es complejo ameritando en ocasiones uso de diferentes fármacos incluyendo antineuríticos, AINES, antidepresivos tricíclicos, y en ocasiones otras estrategias terapéuticas como la ablación de nervio con sustancias químicas o procedimientos quirúrgicos, con sus probables efectos colaterales.

El mal manejo del dolor ocasiona aumento del número de consultas anuales e involucran altos costos en el tratamiento médico.

El estudio valora la aplicación de toxina botulínica tipo A, como estrategia terapéutica para la mejoría del dolor en pacientes con neuralgia el trigémino y neuralgia postherpética, con mala respuesta al tratamiento médico empleado; tomando en consideración las propiedades que tiene en la síntesis de glutamato, liberación de la sustancia P, neurokinina A y péptido relacionado al gen de calcitonina, independientemente de la liberación de sustancias pro-inflamatorias que estimulan a los nociceptores⁴.

En el tratamiento de distonías cervicales, Brin observó que además reproducirse una mejoría del trastorno del movimiento, existía una mejoría adicional de la intensidad del dolor atribuida a la contractura muscular resultado de la mala postura, esto se observó

incluso antes de mostrar relajación muscular. Así mismo se reporta mejoría del dolor en pacientes tratados por espasticidad.²

Existen estudios del uso de esta neurotoxina para manejo de cefalea tensional, cefalea crónica diaria y migraña; donde se ha demostrado que tras su aplicación existe una reducción de la intensidad del dolor, así como en algunos casos una disminución de los fármacos que se utilizaban previamente, en todos estos estudios no se han encontrado efectos secundarios relacionados al uso⁵⁻⁶. Silbestein y Binder encontraron un decremento de la frecuencia de las crisis de dolor, y en algunos casos incluso remisión completa con una relación dependiente de la dosis. Binder y Brin reportaron mejoría en el tratamiento de migraña 51% con respuesta completa con duración media del efecto de 4.1 meses, 38% con respuesta mayor al 50% con duración promedio de 2.7 meses⁹⁻¹³.

En este estudio se encontró una reducción de la Escala visual análoga inicial a la final registrada a la semana 4, la cual resultó ser estadísticamente significativa; así mismo se observó una clara disminución de los fármacos posteriores a aplicación de toxina botulínica la mayoría de los pacientes suspendieron el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; aunque la mayoría de los pacientes continuaron con uso de antineuríticos, se observó una reducción estadísticamente significativa de la dosis utilizada. No se encontró ningún efecto colateral de la aplicación del medicamento.

Estos resultados son similares a los encontrados en el tratamiento del dolor miofascial donde se observó reducción de la EVA con aplicaciones de 10 a 20 U para mejoría de puntos dolorosos²⁰⁻²².

Existen pocas publicaciones en cuanto la aplicación de toxina botulínica para el manejo del dolor neuropático; en el caso de neuropatía diabética los estudios comparados con placebo muestran una reducción significativa de la intensidad del dolor con una $p < 0.01$ así como mejoría de la calidad de vida de los pacientes tratados con la neurotoxina y no se encontraron efectos colaterales.²⁴⁻²⁶.

En su uso en neuralgia postherpética y neuralgia del trigémino se ha observado mejoría de la intensidad del dolor, sin embargo muchos son reportes de casos aislados.

En el presente estudio, el seguimiento se realizó a 4 semanas, encontrando resultados estadísticamente significativos en cuanto a la reducción de los valores de la EVA así como del uso de antineuríticos post tratamiento. El número de pacientes es mayor al que se obtuvo con el cálculo de la muestra; se encontró una mejoría mayor en pacientes con neuralgia del trigémino que en aquellos con neuralgia postherpética, mayor mejoría en pacientes con mayor tiempo de evolución y sexo masculino sin embargo estos no fueron estadísticamente significativos.²⁸⁻²⁹

La aplicación de la toxina botulínica en el manejo del dolor podría ser una buena estrategia terapéutica en aquellos pacientes con manejo poco satisfactorio con tratamiento médico; evitaría las complicaciones de los procedimientos como ablación del nervio y

tratamiento quirúrgico, disminuiría la dosis de analgésicos y antineuríticos, y tiene la ventaja de que no se han encontrado efectos colaterales importantes en los pacientes tras su aplicación; sin embargo el tratamiento no es económico, el efecto de la toxina es de 4-6 meses en trastornos del movimiento y se desconoce el tiempo de efecto que tendría en los trastornos del dolor, no se sabe si involucraría reaplicaciones del tratamiento con intervalos de frecuencia; por tal motivo hacen falta estudios con mayor seguimiento en estos pacientes para determinar costo-beneficio y tiempo de efecto tras su aplicación.

CONCLUSIONES.

La aplicación de toxina botulínica tipo A en el manejo del dolor neuropático en pacientes con tratamiento médico no satisfactorio, produjo disminución de la intensidad del dolor valorado por la EVA, disminución importante de los antineuríticos a las 4 semanas posteriores a su aplicación, así como reducción del uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; no se encontró ningún efecto colateral en este estudio.

Dentro del campo de la neurología, la toxina botulínica ha sido ampliamente utilizada en el manejo de movimientos anormales como distonías cervical, espasmo hemifacial, blefaroespasma, entre otros; la eficacia en estos trastornos es ampliamente estudiada y comprobada, y sus efectos secundarios son muy poco frecuentes.

En el caso del dolor no existen muchos reportes; se demostró la mejoría del dolor relacionado a las contracturas secundarias a la distonía cervical, así como la mejoría de la EVA en cefaleas; en el caso del dolor neuropático existen reportes aislados de mejoría en neuropatía diabética, neuralgia del trigémino y postherpética; en este estudio al igual que en los reportes aislados se encontró una mejoría en la intensidad del dolor a la semana 4 y una disminución de la dosis de fármacos usados posterior al tratamiento. Esto demuestra resultados similares a los estudios de aplicación en cefalea tensional, cefalea crónica diaria, migraña y dolor miofascial.

La aplicación de toxina botulínica puede ser un tratamiento efectivo, bien tolerado, con pocos efectos secundarios para el tratamiento de dolor neuropático de difícil manejo. Su costo es elevado, las dosis son variables dependiendo del área álgica y de los puntos dolorosos y se desconoce el tiempo de duración del efecto del tratamiento; por estos motivos hacen falta estudios con mayor seguimiento de los pacientes, para valorar el costo beneficio del tratamiento, el tiempo de duración del efecto, y la mejoría a largo plazo.

Hasta la fecha la toxina botulínica se ha considerado una alternativa en algunos trastornos dolorosos, no es tratamiento de primera elección y los pacientes deben ser adecuadamente seleccionados y continuar con un seguimiento estricto. En el futuro podría ser una estrategia útil para dolor neuropático que no ha mejorado con el tratamiento establecido.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003; 43 (Suppl 1): S9-15.
2. Grub B. Peripheral and central mechanism of pain. *Br J Anaesthesia* 1998; 81: 8-11.
3. Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol* 2004 (1): 1-17
4. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Auki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004; 107: 125-133.
5. Blumenfeld AM, Binder W, Silberstein SD, Blitzer A. Procedures for administering botulinum toxin type A for migraine and tension-type headache. *Headache* 2003; 43: 884-891.
6. Diener HC. Advances in the field of headache 2003/2004. *Curr Op Neurol* 2004; 17: 271-273.
7. Erbguth F, Brittner W, Fogel W. Botulinum toxin in migraine. *J Neurol* 2004;251(suppl 1):31-32.
8. Göbel H. Botulinum toxin in migraine prophylaxis. *J Neurol* 2004; 251(suppl 1): S8-11.
9. Ondo WG, Vupng KD, Derman HS. Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel design study. *Cephalalgia* 2004; 24(1): 60-65.

10. Schim J. Effect of preventive treatment with botulinum toxin type A on acute headache medication usage in migraine patients. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(1): 49-53.
11. Solomon GD. Management of primary headache: Serendipity and science. *Cleve Clin J Med* 2001; 68(11): 905-912.
12. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Hedache* 2000; 40: 445-450
13. Binder WJ. Botulinum toxine type A for the treatment of migraine headaches: an open label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 669-676
14. Martín-Araguz A, Garrido-Carrión A, Fernández-Armayor V. Profilaxis de la cefalea crónica diaria con una pauta simplificada de administración subcutánea de toxina botulínica tipo A. *Rev Neurol* 2007; 45(7): 385-388
15. Behmand RA, tucker T, Guyuron B. Single-Site Botulinum Toxin Type A injection for elimination of migraine trigger points. *Hedache* 2003; 43(10): 1085-1089.
16. Jost WH, Heinen F, Marziniak M, Relja M, Shulte-Mattler W, Schmidt U, Et al. Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol* 2004; 251 (Suppl 1): 133-135.
17. Royal M. The use of botulinum toxins in the management of myofascial pain and other conditions associated with painful muscle spasm. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. Edited by M.F. Brin, J Jankovic, and M. Hallet. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2002 p. 309-321.

18. Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A: a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002; 22: 699-710.
19. Volcy-Gómez M. Eficacia y seguridad del tratamiento con toxina botulínica en cefaleas primarias crónicas. *Rev Neurol* 2004; 39(4): 388-393
20. Bengtsson A. The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology* 2002; 41: 721-724.
21. Ferrante FM, Bearn L, Rothrock R, King L. Evidence against trigger point injection technique for the treatment of cervicothoracic myofascial pain with botulinum toxin type A. *Anesthesiology* 2005; 103(2): 377-383.
22. Ojala T, Arokoski JP, Partanen J. The effect of small doses of botulinum toxina A on neck-shoulder myofascial pain syndrome: a double-blind, randomized, and controlled crossover trial. *Clin J Pain* 2006; 22(1): 90-96
23. Türk Ü, Ilhan S, Alp R, Sur H. Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28(4):161-162.
24. Huisinga M, Peltier A. Painful Diabetic Neuropathy: a management-centered review. *Clin Diabetes* 2007; 25(1): 6-15
25. Erdemoglu AK, Varlibas A. Effectiveness of oxcarbazepine in symptomatic treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurol India* 2006; 54(2): 173-177
26. Maya, Miletic. Botulinum toxin type A in the treatment of painful diabetic neuropathy: a prospective study. *Neurology* 2006; 66(5): 70-77
27. Wittekindt C, Liu WC, Preuss SF, Guntinas-Lichius O. Botulinum Toxin A for Neuropathic Pain after neck dissection: A dose-Finding study. *Laryngoscope* 2006; 116(7): 1168-1171

28. Ney JP, Difazio M, Sichani A, Monacci W, Foster L, Jabbari B. Treatment of Chronic low back pain with successive injection of botulinum toxin a over 6 months. Clin J Pain 2006; 22(4): 363-369
29. Allam N, Brasil-Neto JP, Brown G, Tomaz C. Injection of botulinum toxin type A produce pain alleviation in intractable trigeminal neuralgia. Clin J Pain 2005; 21(2): 182-184

ANEXOS

ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL DOLOR

SIN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	PEOR
DOLOR											DOLOR

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DR. ANTONIO FRAGA MOURET CMNR LA RAZA
DEPARTAMNTO DE NEUROLOGÍA

**HOJA DE CONTROL DE DATOS PARA APLICACIÓN DE TOXINA
BOTULÍNICA POR DOLOR NEUROPÁTICO**

Nombre del paciente _____

Afiliación _____ Fecha _____

Teléfono _____ Edad _____ Sexo _____

APP: _____

_____ Tratamientos _____

_____ Tiempo de evolución _____

Otros _____

Área
aplicada _____

Total de unidades aplicadas _____

