

Rev Soc Esp Dolor
2017; 24(3): 155-157

Toxina botulínica y dolor neuropático: nuevas aportaciones

DOI: 10/20986/resed.2016.3443/2016

Sr. Director:

La toxina botulínica tipo A es usada ampliamente para tratar la hiperactividad muscular, debido a su capacidad para bloquear la exocitosis de las vesículas sinápticas y, por tanto, la transmisión neural (1).

En la última década, los hallazgos de varios estudios experimentales realizados en animales y en personas sanas han sugerido que la toxina botulínica tipo A podría tener actividad analgésica independientemente de su efecto sobre el tono muscular (2,3), lo que ha llevado a la sugerencia de nuevas indicaciones para este medicamento en analgesia, particularmente para la migraña crónica (4).

Los resultados de estudios prospectivos en distonía (5), disfunción vesical (6), y migraña crónica (4) han demostrado que administraciones repetidas de toxina botulínica tipo A son seguras, pero la seguridad y eficacia de las administraciones repetidas de este medicamento para el dolor neuropático aún no han sido investigadas.

Como sabemos, el dolor neuropático es un trastorno de dolor crónico debilitante y presenta unas necesidades médicas insatisfechas (7). La mayoría de los medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor neuropático tienen limitados la dosis efectiva por efectos secundarios, por lo que se necesitan fármacos efectivos sin los efectos secundarios sistémicos (8). Los datos publicados sugieren que la toxina botulínica tipo A tiene efectos analgésicos contra el dolor neuropático periférico (3,8).

Sin embargo, la calidad de la evidencia es baja porque se trata en su mayoría de pequeños ensayos piloto. Los resultados de un estudio multicéntrico no publicado en 117 pacientes con neuralgia postherpética no mostraron efecto de la toxina botulínica tipo A en comparación con el placebo en la intensidad del dolor a partir de los diarios de dolor (objetivo primario), pero en vista de los criterios de inclusión (duración mínima de dolor requerida para la inclusión de sólo 3 meses), algunos de los pacientes podrían haberse recuperado espontáneamente (9). Ningún estudio ha evaluado la eficacia de las administraciones repetidas de toxina botulínica tipo A para el tratamiento del dolor neuropático. Además, el perfil fenotípico de los pacientes que pueden responder a este fármaco aún no se ha caracterizado.

Estudio BOTNEP

Recientemente se ha publicado en la revista *Lancet Neurology* un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que ha evaluado la seguridad y eficacia de dos administraciones subcutáneas de la toxina botulínica tipo A, separadas por 12 semanas de diferencia, en pacientes con dolor neuropático periférico (10).

Este estudio incluyó a 66 pacientes que cumplían criterios de dolor neuropático probable o definitivo, y que tenían dolor diariamente durante al menos 6 meses atribuibles a una lesión de un nervio periférico. La causa más común de dolor en estos pacientes fue dolor neuropático post-quirúrgico o post-traumático. El dolor afectaba predominantemente la mano, el antebrazo, el pie o el tobillo (10).

Los investigadores asignaron aleatoriamente a estos pacientes para recibir inyecciones subcutáneas de la toxina botulínica tipo A (n = 34) o placebo (n = 32). Para reducir el dolor de estas inyecciones, los pacientes recibieron primero crema tópica de lidocaína-prilocaina, así como sedación con óxido nitroso y oxígeno al 50 %. La intensidad de dolor asociada a las inyecciones dependió de la ubicación. Las inyecciones fueron mucho más dolorosas en la mano y en menor medida en el abdomen (10).

El protocolo implicaba la inyección de 5 unidades de toxina botulínica o placebo en cada sitio, separadas por 1,5-2 cm de distancia, hasta un máximo de 60 sitios (300 unidades). La dosis se determinaba por el tamaño de la zona dolorosa (10).

Se repitió la serie de inyecciones después de 12 semanas en 58 pacientes (32 en el grupo de toxina botulínica y 26 en el grupo de placebo), ajustando la dosis de acuerdo con el nivel de dolor. De estos, 52 pacientes (29 y 23, respectivamente) completaron el estudio (10).

La dosis media total inyectada fue similar entre los dos grupos: 199,0 unidades para la primera y 176,8 unidades para la segunda administración de la toxina botulínica, en comparación con las 194,1 unidades para la primera y 187,5 para la segunda administración de placebo (10).

En los registros diarios de dolor, los pacientes registraron sus niveles de dolor durante las 24 horas anteriores en una escala de calificación numérica de 11 puntos. La media de la intensidad del dolor fue 6,5 al inicio y 4,6 a las 24 semanas en el grupo de la toxina botulínica (cambio medio, 1,9), y 6,4 en la línea base y 5,8 a las 24 semanas en el grupo de placebo (cambio medio, 0,6) (10).

El estudio demostró que dos series sucesivas de inyecciones de toxina botulínica tipo A fueron superiores al placebo durante más de 24 semanas (efecto estimación ajustada frente a placebo, -0,77; intervalo de confianza del

95 %, -0,95 a -0,59; $p < 0,0001$). Aunque la proporción de respondedores, definida como aquellos con al menos una reducción del 50 % en la intensidad del dolor, no difirió entre los dos grupos a las 24 semanas, la proporción de respondedores fue mayor en el grupo de toxina botulínica cuando se consideró como respondedor haber experimentado por lo menos una reducción del 30 % en el dolor (10).

La segunda administración resultó en una ganancia terapéutica significativa (mínimos cuadrados de las semanas 13 a 24, 0,91; $p < 0,0001$). Después de la segunda serie de inyecciones con toxina botulínica, casi una cuarta parte (22 %) de los pacientes pasó de no respondedores a respondedores (10). Por tanto, el estudio muestra que hay un efecto, y que el efecto se ve reforzado por la segunda inyección de toxina botulínica.

Los efectos de la toxina botulínica tipo A fueron mayores para los pacientes con alodinia, medida con el cuestionario Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) (estimación del efecto ajustado, 0,56; $p = 0,003$) (10).

Por otro lado, cincuenta y cinco pacientes (29 en el grupo de toxina botulínica y 26 en el grupo placebo) fueron sometidos a biopsias por punción de la piel en el lado doloroso antes de la aleatorización y 4 semanas después del primer tratamiento (10).

La mitad de las muestras se analizaron para valorar la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas; para el otro medio, los investigadores cuantificaron las concentraciones de neuropéptidos: sustancia P y péptidos relacionado con el gen calcitonina (10).

Los resultados mostraron concentraciones de neuropéptidos similares entre los 2 grupos al inicio del estudio y no se modificaron por el tratamiento. Sin embargo, encontraron que los pacientes respondedores a la toxina botulínica tipo A tenían mayor densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas que los no respondedores. Los investigadores señalaron que los déficits térmicos limitados al inicio del estudio se asociaron con una mejor respuesta a la toxina botulínica A y que la prevalencia de déficits térmicos fue mayor en los pacientes sin alodinia (10).

Sobre la base de estos nuevos resultados, los investigadores creen que la toxina botulínica puede tener un efecto directo sobre las fibras nociceptivas e inhibir la inflamación neurogénica a través de un bloqueo de la liberación de neurotransmisores (10).

Según los autores de este estudio, los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de las inyecciones de toxina botulínica tipo A son aquellos con dolor periférico que se localiza en un área específica, aquellos con déficits térmicos limitados, y aquellos con alodinia (10).

Evidencia científica disponible de la toxina botulínica en dolor neuropático

Para valorar la evidencia científica de la toxina botulínica en dolor neuropático antes de este estudio se utilizó un reciente metanálisis y revisión sistemática sobre la

eficacia y seguridad de los fármacos recomendados para el dolor neuropático, el cual incluía estudios previos con toxina botulínica. Para ver si había bibliografía posterior a la publicación de este trabajo, realizamos una búsqueda bibliográfica en PubMed con las palabras clave: “dolor neuropático”, “ensayo controlado aleatorio” y “toxina botulínica”. Se tuvieron en cuenta solo artículos científicos relevantes escritos en inglés publicados desde 2014.

Se identificaron dos ensayos controlados aleatorios adicionales que cumplieron con los criterios de calidad, pero estos estudios se centraron específicamente en la neuralgia del trigémino, que está fuera de los criterios de inclusión de este estudio que acabamos de comentar. La evidencia existente es compatible con el uso de antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, pregabalina, gabapentina (incluyendo la formulación de liberación prolongada) y enacarbil gabapentina, tramadol, opioides fuertes y los tratamientos tópicos, apósitos de lidocaína 5 % y parches de capsaicina 8 % para el tratamiento de dolor neuropático periférico (8).

Sin embargo, los hallazgos de este reciente metanálisis mostraban que estos tratamientos, aunque eran más eficaces que el placebo, fueron generalmente sólo modestamente eficaces, porque los números necesarios a tratar para la eficacia (basado en el alivio del dolor del 50 %) oscilaron entre 3-6 a 10-6 (8).

Para la toxina botulínica tipo A, la evidencia disponible, según este metanálisis, de cuatro ensayos controlados aleatorizados (para el dolor neuropático periférico) sugería una eficacia, con un bajo número necesario a tratar de 1-9, mientras que en el estudio no publicado multicéntrico de una mayor escala, este tratamiento fue ineficaz (9). Por tanto, según este metanálisis la toxina botulínica tipo A constituiría una tercera línea de tratamiento en dolor neuropático periférico (8). Sin embargo, los estudios incluidos en esta revisión tenían varias limitaciones y fueron realizados en un solo centro, lo que podría explicar los bajos números reportados necesarios para el tratamiento, ya que los estudios pequeños, en general, tienden a sobrestimar la eficacia. Por otra parte, ninguno de los estudios utilizó varias administraciones de la toxina botulínica tipo A o el objetivo de identificar los perfiles de respuesta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

A. Alcántara Montero y A. González Curado
Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker JA, Pereira G. The efficacy of botulinum toxin A for spasticity and pain in adults: A systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. *Clin Rehabil* 2013;27(12):1084-96. DOI: 10.1177/0269215513491274.
2. Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Subcutaneous botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain* 2009;14(1-2): 60-9. DOI: 10.1016/j.pain.2008.10.005.
3. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2008;64(3):274-83. DOI: 10.1002/ana.21427.
4. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PRE-EMPT clinical program. *Headache* 2011;51(9):1358-73. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x.
5. Colosimo C, Tiple D, Berardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: A systematic review. *Neurotox Res* 2012;22(4):265-73.
6. Jiménez-Cidre MA, Arlandis-Guzmán S; en representación del Grupo Español para el uso de Toxina Botulínica en Urología (ALLURA). OnabotulinumtoxinA en vejiga hiperactiva: recomendaciones de consenso basadas en la evidencia. *Actas Urol Esp* 2016;40(3):139-47. DOI: 10.1016/j.acuro.2015.04.001.
7. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain* 2011;152(12):2836-43. DOI: 10.1016/j.pain.2011.09.014.
8. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
9. Allergan. 191622-066: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study of the safety and efficacy of BOTOX (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex in subjects with postherpetic neuralgia (PHN) [consultado 25 Marzo 2016]. Disponible en: http://www.allerganclinicaltrials.com/pdfs/neuroscience/Results_Web_Posting191622-066.pdf.
10. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15(6):555-65. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00017-X.