

Indicaciones y uso de la toxina botulínica en las unidades de dolor

C. NIETO

Unidad de Dolor. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid 2003

La toxina botulínica (TXB) constituye una de las armas terapéuticas a tener en cuenta en las unidades de dolor, orientada hacia el tratamiento del dolor de origen muscular.

A efectos clínicos, me parece importante clasificar el dolor de origen muscular, susceptible de ser tratado con TXB, en 2 grupos: el dolor secundario a trastornos del movimiento y el dolor muscular denominado de "origen desconocido". Este último grupo está constituido por 2 grandes síndromes: el síndrome fibromiálgico (SF) y el síndrome de dolor miofascial (SDM). El término "desconocido" se basa en la ausencia del conocimiento exacto de los mecanismos etiopatogénicos o desencadenantes y en la ausencia de pruebas específicas o patognomónicas que nos faciliten el diagnóstico a pesar de la altísima incidencia de este tipo de dolor, pues se considera que hasta un 85% de los pacientes que visitan las unidades de dolor pueden ser portadores de este síndrome.

La experiencia en el tratamiento del dolor muscular secundario a los trastornos del movimiento como la espasticidad o las distonías es muy amplia, ya que se viene empleando la TXB desde hace unos 25 años, fundamentalmente por neurólogos, en principio con el objetivo de conseguir relajación muscular y secundariamente alivio de dolor. A raíz de las observaciones en el alivio de dolor en estos pacientes, que incluso llegan a ser muy llamativas como en el caso de las distonías cervicales, comenzó la investigación en el tratamiento del dolor muscular de diferente origen. Es en este apartado donde nuestra Unidad de Dolor ha adquirido cierta experiencia, concretamente en el tratamiento del dolor en el síndrome de dolor miofascial.

Resulta crucial la identificación de los problemas o dificultades que nos podemos encontrar a la hora de la aplicación terapéutica de la TXB, ya que inciden directamente en el éxito del tratamiento, tales como los diagnósticos, técnicos y los protocolos a aplicar.

Aspectos diagnósticos

Uno de los puntos más importantes es realizar un correcto diagnóstico del SDM, que debe basarse en

la historia clínica y en una exploración física exhaustiva que intente despistar este proceso de otros cuyo origen y tratamiento difiere, como en el caso de las miopatías secundarias (miopatías secundarias a drogas, miopatías de origen metabólico, etc.), donde la historia clínica nos orientará. En el caso de radiculopatías, pueden ser necesarias pruebas de imagen y/o la realización de un electromiograma diagnóstico. Uno de los cuadros que nos pueden confundir a la hora del diagnóstico es el síndrome facetario, sobre todo en sus fases iniciales, cuando el diagnóstico por imagen no es claro y la presión sobre la musculatura paravertebral, en la exploración física, puede producir una deformación en las estructuras articulares facetarias, produciendo un dolor irradiado parecido al SDM de la musculatura paravertebral. En estos casos la historia clínica, con la clásica rigidez matutina junto con alivio del dolor progresivo con el movimiento y el aumento del mismo en la hiperextensión, nos lleva al diagnóstico. Otro de los diagnósticos diferenciales que nos resulta difícil de despistar son las sacroileítis, sobre todo las posquirúrgicas en pacientes intervenidos de columna con extracción de injertos óseos de pala ilíaca, que presentan dolor a punta de dedo discretamente irradiado y de muy difícil tratamiento.

Resulta absolutamente necesario hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome fibromiálgico, considerado por algunos autores como un síndrome de dolor miofascial difuso pero con unas diferencias clínicas significativas. En el caso del SDM que afecta a la población adulta, la distribución del dolor suele ser local o regional, con frecuencia asimétrica, lo que lleva a la conclusión de que el origen puede ser periférico y no secundario a alteraciones centrales, como se considera en el SF. Por otro lado, no suele asociarse a alteraciones psicológicas, trastornos del sueño, fatigabilidad crónica ni a otro tipo de síndromes como el colon irritable o la cistitis intersticial. Tampoco ha sido demostrado un aumento de la sustancia P y del factor de crecimiento nervioso en el LCR, ni alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario con disminución de la hormona del crecimiento en plasma, que puede encontrarse en el SF. En ambos casos el diagnóstico

es clínico y se basa en la exploración de los puntos dolorosos o puntos *trigger* albergados en el seno de bandas tensas palpables en la musculatura superficial, que reproducen el dolor local y el referido de una forma casi constante. No sólo resultan evidentes las diferencias clínicas, sino las pronósticas (en contra del SF) y las terapéuticas (múltiple para el SDM y con escaso éxito para el SF).

Resulta necesario conocer las diferentes teorías etiopatogénicas del dolor dentro del SDM, lo que podría explicar los efectos beneficiosos de la TXB. La más aceptada es la teoría del “espasmo muscular isquémico”, también llamada “crisis energética”. Esta teoría propone que el origen del dolor resulta ser secundario a una lesión muscular directa (microtraumatismos, tensión mantenida, sobreuso...), lo que produciría una ruptura del retículo sarcoplásmico intracelular y liberación de calcio en un foco de miocitos, dando lugar a una contracción mantenida de una pequeña parte del músculo (espasmo), lo que secundariamente produciría:

1. Consumo energético con disminución de niveles de ATP y de oxígeno, dando lugar a una situación de anaerobiosis con acidosis y aumento de ácido láctico (hechos no demostrados).
2. Compresión de la vasculatura adyacente que agravaría la situación de isquemia.
3. Compresión de fibras nerviosas circundantes. Podría ser la explicación del dolor irradiado característico.
4. Liberación de sustancias inflamatorias inducidas por la lesión y la situación de isquemia, las cuales son algogénicas *per se* o disminuyen el umbral de dolor a otros estímulos o sustancias.

Otra de las teorías se basa en una supuesta “hiperactividad del huso muscular”, ya que en el interior de los puntos *trigger* puede observarse una actividad electromiográfica mantenida y de bajo nivel en ausencia de actividad general muscular.

La tercera de las teorías apunta hacia una “actividad anormal de las placas motoras”, lo que produciría una contractura local y serían responsables de la actividad electromiográfica.

La teoría de la “hipersensibilización periférica” intenta explicar los fenómenos de hiperalgesia y dolor referido que aparecen al ser estimulados los puntos *trigger* con estímulos subumbrales. Por otro lado, de todos es conocido que el bombardeo continuo de estímulos dolorosos termina produciendo alteraciones en el sistema nervioso central, que comienza en las astas dorsales de la médula

espinal (mediado por receptores NMDA y óxido nítrico) responsables de la “hipersensibilización central” y, por tanto, del dolor referido o alejado de la zona de la lesión.

Hoy se considera que ninguna de las teorías del origen del dolor en el SDM es absolutamente concluyente y todas son complementarias y no excluyentes.

Para complicar el diagnóstico aún más, hay que tener siempre en cuenta que el SDM puro o aislado de otras patologías es difícil de encontrar.

En resumen, el éxito del tratamiento se basa, en principio, en un diagnóstico correcto avalado por una historia clínica correcta y un exquisito examen físico. Según algunos autores, en el examen físico se deben cumplir todos los criterios mayores (bandas palpables, dolor unilateral y limitación del movimiento) y al menos uno menor (puntos *trigger* y alivio postinfiltración).

Aspectos técnicos

La toxina botulínica es una exotoxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, bacilo gram positivo, aerobio/anaerobio, que en condiciones de anaerobiosis su forma esporulada produce la toxina antes mencionada. Es una de las neurotoxinas más potentes que existe.

El conocimiento de la existencia de la enfermedad, llamada botulismo, data de finales del siglo XIX (1822), cuando se publican los primeros estudios sistemáticos al detectarse varios brotes de la enfermedad. En 1885 se identificó la toxina y a principios del siglo XX (1920) se aísla el primer serotipo, concretamente la toxina botulínica tipo A (TXB-A), obteniéndose su forma cristalizada en el año 1944. Es a partir de los años 60 cuando comienzan los primeros estudios en animales, concretamente el Dr. Scott publica sus resultados utilizándola para el tratamiento de estrabismo en monos. En 1976 la FDA autoriza las primeras investigaciones en humanos y tras varios años de desarrollo se autoriza su comercialización. En España se registra la primera TXB tipo A (de origen americano) en 1993, en 1997 la segunda (de origen europeo) y en el año 2001 se registra la TXB tipo B, también de origen americano, comercializada a principios del año 2002, menos potente que la anterior y con una duración de acción menor, pero importante en el caso de aparición de fenómenos de inmunogenicidad, en donde los pacientes desarrollan fenómenos de resistencia a la acción de la TXB tipo A.

Actualmente se conocen 8 serotipos de la toxina, denominados por las letras alfabéticas correlativas, todas tóxicas excepto la TXB tipo C2.

Las siguientes tablas muestran las diferencias entre las distintas toxinas disponibles, en el mercado español, en el momento actual:

Aunque la relajación de una porción muscular parece ser el mecanismo de acción fundamental no se descarta, según algunos investigadores, un efecto antiinflamatorio periférico y una acción central.

Uno de los aspectos técnicos que cobran importancia en la utilización de la TXB es la correcta localización muscular. En el caso de la musculatura superficial, utilizamos la electromiografía sonora, que es capaz de captar y transformar en sonido la actividad espontánea de los puntos *trigger* ("lluvia sobre tejado"). En breve dispondremos de un electromiógrafo con registro en papel. Casi el 60% de nuestros pacientes presentan dolor en esta musculatura. En los pacientes con dolor en la musculatura profunda, utilizamos cualquiera de las técnicas de

Tabla 1

	BOTOX®	DYSPORE®	EUROBLOC®
Serotipo	TXB-A	TXB-A	TXB-B
Origen	EE.UU.	Reino Unido	EE.UU.
Extructura	Proteína: cadena ligera + pesada unidas por un puente disulfuro		
	Cadena ligera: actúa como una Zn endopeptidasa con actividad proteolítica		
	Cadena pesada: especificidad colinérgica. Promueve traslocación de c. ligera		
Mec. de acción	Inhibición de la liberación de acetilcolina de la membrana presináptica en la unión neuromuscular = bloqueo de la transmisión		
	¿Acción antiinflamatoria directa? ¿Acción analgésica central?		
	Receptores específicos		
Lugar de acción	SNAP-25	SNAP-25	VAMP
Proteína Diana			
Ac. Farmacológica		Parálisis localizada	
Presentación	Polvo liofilizado	Polvo liofilizado	Solución líquida
Principio activo (unidades conversión)	100 UM	500 UM	5.000 U/ml
	1 ng = 5 U de ratón	1 ng = 40 U de ratón	

¹Unidad de ratón (UM): cantidad de toxina necesaria para alcanzar la dosis letal media (DL50) inyectada intraperitonealmente a ratones, bajo condiciones definidas

Tabla 2

PROTOCOLOS	
Diagnóstico	Historia clínica Examen físico Infiltración diagnóstica
Fracaso tratamiento convencional	AINES; infiltraciones; rehabilitación, TENS...
Solicitud tratamiento compasivo	Ministerio de Sanidad
Técnicas de administración	Electromiografía. Métodos de imagen Muscul. superficial: 10 UM x punto ¹ Muscul. profunda: 100 UM x músc ¹ Dosis máxima por sesión: 400 UM ¹
Técnicas de rehabilitación	Calor. TENS Estiramiento músculo infiltrado Actividad aeróbica
Seguimiento postinfiltración	VAS (basal, movimiento y presión). Lattinen. Oswestry. Consumo analgésicos. Efectos adversos. 15, 30, 60, 90 y 180 días
Actuación postinfiltración	No repetir antes de 3 semanas y sólo si el resultado es parcial o cambia el patrón de dolor

¹La unidades corresponden a la toxina de origen americano Botox®

diagnóstico por imagen disponibles: tomografía axial computarizada (TC), ecografía (ECO) y fluoroscopia con inyección de contraste. La elección de uno u otro medio depende de la disponibilidad en cada centro, aunque todos han demostrado ser fiables. En nuestra Unidad de Dolor estamos utilizando la estimulación muscular directa con el fin de localizar la musculatura, sin necesidad de imagen, en las infiltraciones diagnósticas.

Por supuesto, siempre debemos tener en cuenta la especial manipulación de la sustancia por ser altamente tóxica, por un lado, y por otro atender a la inestabilidad de la misma, ya que se desnaturaliza con el movimiento, la luz directa y la temperatura. Las 2 toxinas tipo A una vez reconstituidas con suero fisiológico permanecen activas durante un espacio de tiempo de entre 2 y 8 h.

Protocolos

Creemos que los protocolos de actuación deben ser estrictos, fundamentalmente en la implementación de una técnica terapéutica novedosa. Esto nos permite la revisión de resultados, los cambios pertinentes, así como reducir al máximo las complicaciones.

En general, los protocolos de actuación han sido desarrollados en cada punto. Todos nuestros pacientes, una vez infiltrados, son enviados al servicio de rehabilitación, donde son incluidos en un programa específico para pacientes tratados con TXB en un plazo máximo de 10 días donde son atendidos por fisioterapeutas específicos. Habitualmente infiltramos 10 UM de toxina por punto en la musculatura superficial reconstituida con suero fisiológico hasta una concentración del 10 UM por mililitro y 100 UM en la profunda, reconstituida en 4 ml de suero fisiológico, sin sobrepasar las 200 UM por sesión. Para algunos autores la dosis máxima por sesión es de 400 UM (DL50 = 3.000 UM). Estas unidades corresponden a la TXB tipo A de origen americano.

El seguimiento se realiza a los 15, 30, 60, 90, 180 días analizando los resultados mediante escala analógica visual (VAS) basal en movimiento y a la presión, índice de Lattinen (IL) para medir calidad de vida, aunque recientemente hemos introducido el test de Oswestry (TO), la evaluación por el servicio de rehabilitación y el consumo de analgésicos.

En el análisis de resultado, hemos encontrado una mejoría global del dolor medida mediante VAS que desciende desde 7,9 a 2,8, descenso que resulta ser máximo a los 30 días postinyección, aunque la mejoría significativa se alcanza a los 15 días. Tam-

bién hemos encontrado que la mejoría de los síntomas comienza a decrecer a los 3 meses postinyección, aunque el dolor basal no llega a los niveles previos. El índice de complicaciones es escaso, oscilando alrededor del 12% (atrofia muscular, radiculopatía, debilidad muscular y resistencia a la toxina), si bien, son todas transitorias y sin revestir gravedad. Sólo hemos tenido un caso de resistencia a la TXB tipo A. El consumo de analgésicos disminuyó de forma espectacular, pudiéndose retirar casi totalmente los opioides y los relajantes musculares.

En conclusión, podemos decir que la TXB es un arma relativamente segura para el tratamiento de un tipo de dolor muscular que hasta ahora sólo se beneficiaba de técnicas y tratamientos que, aunque efectivos, no resultaban útiles por su escasa duración.

Bibliografía

1. Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Baltimore: Williams and Wilkins 1983.
2. Kraus H, Fischer A. Diagnosis and treatment of myofascial pain. Mt Sinai J Med 1991;58:235-9.
3. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. Pain 1994;59:65-9.
4. Arquadro MA, Borodic GE. Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin. Anesthesiology 1994;80:705-6.
5. Morre HH, Keizer SB, Van Oss JJ. Treatment of cronic tennis elbow with botulinum toxin. Lancet 1997;349:1746.
6. Stephanie C, Hann BS, Harrison P. Myofascial pain syndrome and trigger-point management. Regional Anesthesia 1997;22:89-101.
7. Prithvi Raj P. Toxina botulínica en el tratamiento asociado con hiperactividad musculoesquelética. Current Review of Pain 1997;1:403-6.
8. Brin MF. Botulinum toxin: Chemistry, Pharmacology, toxicity and Immunology. Muscle Nerve 1997;20(Suppl 6):146-8.
9. Fischer A. Myofascial Pain-Update in diagnosis and treatment. Phys Med Clin North Am 1997;8(1).
10. Wheeler AH. Therapeutic uses of botulinum toxin. American Family Physician 1997;55:541-5.
11. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. A randomized, double blind, prospective pilot study of botulinum toxin for injection for refractory unilateral cervicothoracic, paraespinal, myofascial pain syndrome. Spine 1998;15:1662-7.
12. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. BMJ 1999;324:1186-94.
13. Erbguth FJ. Botulinum-toxin treatment Neurology – Established and new indications. Neurology and Brain Research. 1999;7:27-36.
14. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of whiplash associated with neck pain with botulinum toxin A: a pilot study. J Rheumatol 2000;25:481-4.
15. Porta M.. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofas-

- cial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain* 2000;85:101-5.
16. Munchau A, Bhatia KB. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ* 2000;320:165-5.
 17. Cui M, Aoki KR. Botulinum toxin type A reduces inflammatory pain in the rat formalin model. *Cephalalgia* 2000;20:414.
 18. Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: Randomized double-blind study. *Neurology* 2001;22:1290-3.
 19. Gobel H, Heinze A. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain* 2001;91:195-9.
 20. Wheeler AH, Goolkasian, Gretz SS. Botulinum toxin A for the treatment of chronic neck pain. *Pain* 2001;94:255-60.
 21. Cummings TM. Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:986-91.
 22. De Andrés J. El músculo como origen de síndromes de dolor crónico. *Algía al día* 2003;9:2-25.