



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Toxina botulínica: efecto analgésico pluripotencial / Botulinum toxin: pluripotent analgesic effect

Autores / Authors:

Javier Vidal Fuentes

DOI: [10.20986/resed.2022.3982/2022](https://doi.org/10.20986/resed.2022.3982/2022)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Vidal Fuentes Javier. Toxina botulínica: efecto analgésico pluripotencial / Botulinum toxin: pluripotent analgesic effect. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2022. doi: 10.20986/resed.2022.3982/2022.

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

TOXINA BOTULÍNICA: EFECTO ANALGÉSICO PLURIPOTENCIAL

BOTULINUM TOXIN: PLURIPOTENT ANALGESIC EFFECT

J. Vidal Fuentes

*Unidad del Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara. Profesor clínico
Universidad de Alcalá de Henares. Madrid, España*

CORRESPONDENCIA:

Javier Vidal Fuentes

javier.vidal@sedolor.es

Son muchas las aplicaciones clínicas de las toxinas botulínicas en distintos procesos dolorosos (1), aunque sus indicaciones aprobadas están restringidas al tratamiento de la espasticidad, distonías focales, la migraña crónica que no responde a tratamientos preventivos, vejiga hiperactiva o neurogénica, o en cuadros como la hiperhidrosis primaria de la axila (2). No todas las marcas de toxina botulínica tienen reconocidas las mismas o todas las indicaciones.

La toxina botulínica (ToB) es una neurotoxina elaborada por la bacteria *Clostridium botulinum*, que actúa impidiendo la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares o en otras uniones colinérgicas, y produce una denervación parcial reversible de los músculos donde se inyecta o de las glándulas ecrinas (3).

Se conocen 7 serotipos de ToB, denominados A-G, que se unen a los terminales sinápticos y entran en ellos y escinden una de las proteínas solubles del receptor de la proteína de fijación del factor sensible a la N-etilmaleimida (SNARE), la proteína de membrana asociada a la vesícula (VAMP), la proteína asociada al sinaptosoma 25 (SNAP25), o syntaxina (4). Estas proteínas SNARE median la fusión de vesículas sinápticas, por lo tanto las BoTs inhiben la exocitosis de vesículas sinápticas que contienen neurotransmisores.

Junto con los efectos neuromusculares esperados, se ha evidenciado que la ToB/A reduce el dolor asociado con los trastornos musculares hiperactivos, y que con dosis

bajas persiste el efecto analgésico, más allá del efecto neuromuscular, lo que sugiere una acción de la neurotoxina sobre las fibras nociceptivas. Diferentes estudios en modelos animales *in vivo* y *ex vivo* han documentado diversos mecanismos antinociceptivos. En modelos de dolor inflamatorio, con la administración subcutánea de ToB se ha observado una disminución de la liberación de glutamato, y de sustancia P y CGRP (5). Adicionalmente, la administración local de BoNT/A disminuye los nociceptores TRPV1 expresados en las fibras nerviosas suburoteliales en la vejiga humana y a nivel del trigémino (6). También se ha comprobado un efecto antinociceptivo a nivel medular mediado por receptores GABA y opioides, que es anulado por antagonistas de estos, tanto en modelos de dolor inflamatorio como de dolor neuropático periférico (7).

También se demostró un efecto de la BoT/A en el lado contralateral distante de la región de administración en modelos de ratas de dolor neuropático inducido por sección de la raíz ventral, constricción del nervio infraorbitario y neuropatía del trigémino, que sugieren un efecto a nivel central por mecanismos transporte neuronal, que se ha confirmado con técnicas de marcado radioactivo de la ToB (8).

El trabajo publicado por Sepulcre y cols. (9) añade nuevas evidencias a la utilidad clínica en procesos de dolor, como el dolor neuropático tras amputación, con un nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B. Aunque la casuística y la calidad de los estudios es limitada hay un dato importante, y es que los pacientes que mejoran lo hacen durante el tiempo identificado como duración del efecto farmacológico de unos 3 meses, lo que apoya la evidencia de su efecto analgésico.

El nivel de evidencia de la eficacia de las BoTs en diferentes síndromes de dolor, utilizando los criterios de eficacia recomendados por el Subcomité de Evaluación y Terapéutica de la Academia Estadounidense de Neurología, es el siguiente (10):

– **Evidencia de nivel A (efectiva):**

- Neuralgia postherpética.
- Neuralgia trigeminal.
- Neuralgia postraumática.

– **Evidencia de nivel B (probablemente efectiva):**

- Neuropatía diabética.
 - Fascitis plantar.
 - Síndrome piriforme.
 - Dolor asociado con la artroplastia total de rodilla.
 - Síndrome de dolor pélvico masculino.
 - Dolor lumbar crónico y dolor pélvico masculino.
 - Dolor neuropático secundario a lesión medular traumática.
- **Nivel C (posiblemente efectiva):**
- Dolor pélvico femenino.
 - Osteoartritis de rodilla dolorosa.
 - Dolor postoperatorio en niños con parálisis cerebral después de la cirugía de liberación de aductores.
 - Dolor en la parte anterior de la rodilla con desequilibrio del vasto lateral.

Por todo ello, parece necesario elaborar unas recomendaciones de utilización de la toxina botulínica en diversos procesos dolorosos crónicos y con gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes, basadas en la evidencia experimental y clínica, y que permita rescatar un número importante de pacientes, en la búsqueda de la situación de dolor controlado y estado satisfactorio para el paciente. Instituciones sanitarias y sociedades científicas tienen la oportunidad de elaborar estas guías o vías clínicas para facilitar el uso de las ToBs.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lacković Z. Botulinum Toxin and Pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;263:251-64.
2. Ficha técnica Toxina Botulínica [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FT_63194.pdf.
3. Matak I, Bölcskei K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins (Basel)*. 2019;11:459. DOI:

10.3390/toxins11080459.

4. Peng Chen Z, Morris JG Jr, Rodriguez RL, Wagle Shukla A, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2012;4(11):1196-222. DOI: 10.3390/toxins4111196.
5. Lucioni A, Bales GT, Lotan TL, McGehee DS, Cook SP, Rapp DE. Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. *BJU Int*. 2008;101(3):366-70. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07312.x.
6. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol*. 2005;174():977-82. DOI: 10.1097/01.ju.0000169481.42259.54.
7. Drinovac V, Bach-Rojecky L, Matak I, Lacković Z. Involvement of μ -opioid receptors in antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neuropharmacology*. 2013;70:331-7. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.011.
8. Bach-Rojecky L, Lacković Z. Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;94(2):234-8. DOI: 10.1016/j.pbb.2009.08.012.
9. Sepulcre Agulló R, Gálvez Mateos R, Pozuelo Calvo R. Uso de toxina botulínica en dolor tras amputación. *Rev Soc Esp Dolor*. 2021;28(6):334-44. DOI: 10.20986/resed.2022.3943/2021. DOI: 10.20986/resed.2022.3943/2021.
10. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes -an evidence based review. *Toxicon*. 2018;147:120-8. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.01.017.