

Artículo original

Toxina botulínica tipo A (onabotulinum toxin A) en el manejo de la neuralgia postherpética

Rosa María Ponce Olivera,¹ Etna Laura Guerrero Sánchez,² Andrés Tirado Sánchez³

RESUMEN

Antecedentes: la neuralgia postherpética ocasiona dolor incapacitante, profundo, lancinante, intenso y paroxístico que recorre los dermatomas afectados. En pacientes con poca o nula respuesta a los tratamientos convencionales contra el dolor, se sugiere utilizar la toxina botulínica, debido a que bloquea la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas.

Pacientes y método: se llevó a cabo un estudio de 12 pacientes con neuralgia postherpética tratados con toxina botulínica (onabotulinum toxin A) en el Hospital General de México entre 2004 y 2008. Todos los pacientes tenían dolor neuropático persistente incluso un mes después de que había cedido la erupción. Se utilizaron de 8 a 10 puntos, con 2.5 unidades en cada punto, de forma subcutánea. A todos los pacientes se les realizaron dos revisiones, la primera a las dos semanas de la aplicación para valorar el efecto antinociceptivo y a los tres meses para evaluar el efecto antineuropático.

Resultados: los cambios en el dolor fueron significativos a las dos semanas ($p = 0.044$) y a los tres meses de tratamiento ($p = 0.001$). Se encontró, además, que los pacientes que habían recibido tratamiento antiviral contra el herpes zoster mostraban una mejor respuesta a tres meses que los que no lo habían recibido ($p = 0.039$).

Conclusiones: la aplicación de toxina botulínica disminuye la intensidad del dolor neuropático. Se necesitan más estudios que confirmen la utilidad de la toxina en este padecimiento.

Palabras clave: neuralgia postherpética, herpes zoster, toxina botulínica.

ABSTRACT

Background: Post-herpetic neuralgia (NPH) produces disabling, deep, intense and paroxystic pain of the dermatomes involved. Pain conditions with special regard to neuropathic and intractable pain are some of the pathological states that have been treated with botulinum toxin (TBX) with beneficial effects. The botulinum toxin blocks the neural transmission of acetylcholine.

Patients and methods: The study was carried out in General Hospital of Mexico from 2004 to 2008. Twelve patients suffering from post-herpetic neuralgia were enrolled. We selected 8 to 10 points for intradermal injection of 2.5 U of botulinum toxin (onabotulinum toxin A) in each point. The patients were followed during two weeks in order to evaluate the antinociceptive effect, and then during three months to evaluate antineuropathic effect.

Results: Pain decreased in the second week ($p = 0.044$) and in the third month ($p = 0.001$) in a statistically significant way, the patients who received antiviral treatment showed a better response ($p = 0.039$).

Conclusion: Intradermal injection of botulinum toxin decreases neuropathic pain. Randomized controlled trials are needed to confirm reported benefits of the toxin.

Key words: post-herpetic neuralgia, herpes zoster, botulinum toxin.

¹ Jefe del Servicio de Dermatología.

² Médico residente.

³ Médico adscrito.

Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Correspondencia: Dra. Rosa María Ponce Olivera. Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF. Correo electrónico: doctoraponce@hotmail.com
Recibido: agosto, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Ponce-Olivera RM, Guerrero-Sánchez EL, Tirado-Sánchez A. Toxina botulínica tipo A (onabotulinum toxin A) en el manejo de la neuralgia postherpética. Dermatol Rev Mex 2013;57:18-21.

www.nietoeditores.com.mx

La neuralgia postherpética es una de las complicaciones más temidas del herpes zoster, ya que puede provocar dolor incapacitante. Se estima que 10% de los pacientes que padecen herpes zoster tendrán neuralgia postherpética, y la mitad de ellos serán mayores de 60 años de edad.¹

Estos pacientes manifiestan diversos tipos de dolor, algunos espontáneos y otros evocados. Entre los espontáneos se encuentra el dolor profundo, lancinante, intenso y paroxístico que recorre los dermatomas afectados. Los otros tipos de dolor son provocados por estimulación de la zona: dolor disestésico que se excita tras mínimos con-

tactos táctiles (alodinia táctil) o tras contactos térmicos (alodinia térmica).¹

En pacientes con poca o nula respuesta a los tratamientos farmacológicos convencionales, se sugiere utilizar medidas invasoras, sin perder de vista la intensidad del dolor, la edad del paciente y la enfermedad concomitante.¹

La toxina botulínica es una neurotoxina con gran afinidad por las sinapsis colinérgicas que bloquean la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas; sin embargo, no modifica la conducción nerviosa de las señales eléctricas ni la síntesis y almacenamiento de acetilcolina.² La aparente especificidad de la toxina por los nervios colinérgicos se debe a la existencia de receptores específicos o aceptores en la membrana de la terminal nerviosa motora.^{2,3} Se ha observado *in vitro* que la internalización de la toxina por la terminal nerviosa inhibe inmediatamente la exocitosis de otros neurotransmisores, como la norepinefrina; no obstante, en sitios donde no hay receptores para la internalización de la toxina, la alternativa es a través de mecanismos o vías pinocitóticas no específicas.²

La utilidad de la toxina botulínica en el manejo del dolor está bien demostrada en padecimientos como: lumbalgias, síndrome de dolor miofacial, latigazos cervicales, cefalea tensional y migraña.^{2,4} Se realizó un estudio de la respuesta a la toxina botulínica en el manejo del dolor en la neuralgia postherpética.

PACIENTES Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio ambispectivo de 12 pacientes con neuralgia postherpética tratados con toxina botulínica (onabotulinum toxin A) en el Hospital General de México entre 2004 y 2008. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas detalladas, de las notas de evolución y, en ocasiones, del interrogatorio directo al paciente. Para ser considerada neuralgia postherpética, el paciente tenía que referir hiperalgesia, alodinia persistente, o ambas, incluso un mes después de haber cedido la erupción. La selección de pacientes se hizo al azar con base en los criterios de selección.

La técnica para administrar la toxina botulínica fue la siguiente: se utilizaron de 8 a 10 puntos, con 2.5 unidades en cada uno, de forma subcutánea (Figuras 1 y 2). En todos los pacientes se realizaron obligatoriamente dos revisiones, la primera a las dos semanas de la aplicación para valorar el efecto antinociceptivo, y la segunda a los tres meses para



Figura 1. A. Dermatitis inicial. B. Marcaje y aplicación subcutánea de 2.5 U de toxina botulínica en ocho puntos afectados por neuralgia.



Figura 2. A. Dermatitis inicial. B. Marcaje y aplicación subcutánea de toxina botulínica en un paciente tratado previamente con aciclovir sistémico y gabapentina.

evaluar el efecto antineuropático. De manera habitual, la medición del dolor de estos pacientes se hace con la escala análoga del dolor, con puntajes de 0 (sin dolor) a 10 (dolor intenso e insoportable).

RESULTADOS

Se seleccionaron 12 pacientes con edad promedio de 69.83 ± 10 años (límites de 56 a 85 años); 9 (75%) eran del género masculino. Todos experimentaban dolor neuropático intercostal, en territorio de D6 a D9; ocho tenían neuralgia del hemitórax derecho y cuatro del izquierdo. Ninguno de los sujetos había experimentado neuralgia anteriormente; en todos se comprobó clínicamente la erupción en el sitio de la neuralgia en forma de vesículas de base eritematoedematosa de distribución lineal. Nueve de los doce pacientes recibieron terapia antiviral con aciclovir oral a dosis de 800 mg cinco veces al día durante siete días; a los tres restantes se les proporcionó sólo tratamiento tópico. Todos los individuos tenían el antecedente de haber sido tratados con antineuríticos; el más prescrito fue gabapentina durante tres meses como mínimo, y se suspendió por razones de falta de eficacia y de seguridad.

Los cambios en el dolor fueron significativos a las dos semanas de tratamiento (mediana basal: 8, mediana a

dos semanas: 5.5, $p = 0.044$) y a los tres meses (mediana basal: 8, mediana a tres meses: 0, $p = 0.001$). Se encontró, además, que los pacientes que habían recibido tratamiento antiviral contra el herpes zoster mostraban una mejor respuesta a tres meses que los que no lo habían recibido ($p = 0.039$).

DISCUSIÓN

Aunque en la actualidad no se conoce con exactitud el mecanismo responsable de la analgesia producida por la toxina botulínica, se sabe que es de utilidad en numerosos casos de dolor neuropático, como: dolor secundario a enfermedad vertebral, síndrome de túnel del carpo, neuralgia trigeminal y neuralgia del occipital mayor.^{4,5} En humanos, los efectos analgésicos de la toxina se demostraron por primera vez después de observar un alivio significativo del dolor por distonía cervical.² Esta respuesta analgésica, provocada por el efecto antiespasmódico de la toxina, se debe al bloqueo en la liberación de acetilcolina de las vesículas sinápticas.^{2,4,6,7} Este neurotransmisor se libera por exocitosis mediada por calcio y unas proteínas llamadas SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors*), que son escindidas por la toxina botulínica, impidiendo la formación de un complejo de fusión funcional que trae como consecuencia el bloqueo de la liberación de acetilcolina;^{6,8} no obstante, existen otros mecanismos de analgesia que se discutirán a continuación.

En modelos animales se ha observado que la toxina botulínica tiene un efecto en el dolor nociceptivo a través de la inhibición de los nociceptores que ocurre con la reducción de la actividad de las neuronas ubicadas en las astas dorsales de la médula espinal.^{2,6,7} Dicha inhibición se da con el bloqueo en la liberación de neuropéptidos como el glutamato, el CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) y la sustancia P, responsables de la neurotransmisión y de la sensibilización central y periférica de las vías del dolor, con lo que se explican no sólo sus efectos analgésicos, sino antiinflamatorios.^{2,6}

El dolor neuropático resulta de una lesión del sistema nervioso central, periférico, o ambos, que causa una anomalía de la transmisión nerviosa. La administración de la toxina para el control del dolor neuropático es aún motivo de estudio, aunque se ha propuesto que es capaz de reorganizar el sistema nervioso central por

medio de la alteración en la liberación de glutamato y a través de un efecto indirecto en las uniones y husos neuromusculares.²

El dolor de la neuropatía postherpética muestra dos formas patogénicas, una neuropática y otra nociceptiva; esta última está en relación con nociceptores dañados por estímulos nocivos. Los nociceptores son sensibilizados por agentes químicos (serotonina, bradicinina, prostaglandinas, histamina o sustancia P), por lo que al ser bloqueada su liberación por medio de algunos fármacos, como la toxina botulínica, se lograría un efecto favorable que justificaría su administración en el tratamiento del dolor nociceptivo.⁹ En el dolor neuropático de la neuralgia postherpética, el efecto de la toxina se justificaría por sus propiedades neurorregenerativas.^{2,10}

Los casos que se comunican respondieron bien al tratamiento con la toxina, de manera gradual al inicio y notoria a partir de la segunda semana de administración; no experimentaron efectos secundarios graves y tuvieron buena tolerancia, sobre todo del dolor ocasionado por la administración de la misma. Lo anterior concuerda con Gomes-Colhado y col.,² quienes demostraron que la toxina botulínica es segura y se tolera muy bien en los trastornos algésicos crónicos, donde otros esquemas de tratamiento antialgésico pueden provocar efectos colaterales graves, con una dosis que actúa durante tres meses. En su estudio, Emad y col.¹¹ destacaron que el efecto analgésico de la toxina puede manifestarse desde la primera semana de aplicación, disminuyendo el dolor y mejorando la calidad de vida de los pacientes.¹¹ Las personas con neuralgia postherpética que recibieron tratamiento antiviral contra el herpes zoster mejoraron más que las que no lo recibieron, lo que concuerda con el estudio de Vander Straten y col.,¹² en el que se menciona que el tratamiento antiviral del zoster reduce la intensidad de la neuritis y, en consecuencia, la severidad de la neuralgia postherpética.

CONCLUSIONES

Aunque la serie que se comunica es la más grande en la bibliografía consultada con respecto al tratamiento de la neuralgia postherpética con toxina botulínica, se necesitan más estudios que confirmen su efectividad en este padecimiento, bajo diferentes esquemas y en neuralgia resistente al manejo convencional.

REFERENCIAS

1. Neira F, Ortega JL. La neuralgia postherpética ¿Un problema sin resolver? Rev Soc Esp Dolor 1998;5:128-143.
2. Gomes-Colhado OC, Boeing M, Borna-Ortega L. Botulinum toxin in pain treatment. Rev Bras Anestesiol 2009;59:366-381.
3. Hansson P. Neuropathic pain: Clinical characteristics and diagnostic workup. Eur J Pain 2002;6:47-50.
4. Jost WH. Other indications of botulinum toxin therapy. Eur J Neurol 2006;13:65-69.
5. Argoff CE. A focused review on the use of botulinum toxins for neuropathic pain. Clin J Pain 2002;18:177-181.
6. Aoki KR. Review of the proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. Neurotoxicology 2005;26:785-793.
7. Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. J Neurol 2004;251:1-7.
8. Meunier FA, Lisk G, Sesardic D, Dolly JO. Dynamics of motor nerve terminal remodeling unveiled using SNARE-cleaving botulinum toxins: the extent and duration are dictated by the sites of SNAP-25 truncation. Mol Cell Neurosci 2003;22:454-466.
9. Ruiz-Huete C, Bermejo PE. Toxina botulínica tipo A en el tratamiento del dolor neuropático en un caso de neuralgia postherpética. Neurología 2008;23:259-262.
10. Klein AW. The therapeutic potential of botulinum toxin. Dermatol Surg 2004;30:452-455.
11. Emad MR, Emad M, Taheri P. The efficacy of intradermal injection of botulinum toxin in patients with post-herpetic neuralgia. Iran Red Crescent Med J 2011;13:323-327.
12. Vander Straten M, Carrasco D, Lee P, Tyring SK. Reduction of post-herpetic neuralgia in herpes zoster. J Cutan Med Surg 2001;5:409-416.

Actividades dermatológicas de 2013

71th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology

1 al 5 de marzo, 2013, Miami Beach, Fla., Estados Unidos
www.aad.org

1^{er} Curso Internacional Teórico-Práctico de Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología

21 al 23 de marzo, 2013, Guayaquil, Ecuador

LIX Congreso Anual de Terapéutica de la Academia Mexicana de Dermatología

10 al 13 de abril, 2013, México, DF
www.amd.org.mx

XXXI RADLA Reunión Anual de Dermatólogos Latino-americanos

27 al 30 de abril, 2013, Punta del Este, Uruguay
www.radla2013.com

VIII Congreso Internacional de Dermatología (DermoCaribe)

23 a 25 de mayo, 2013, Isla de San Andrés, Colombia
www.cmykcreativos.com/dermocaribe2

41^o Congreso Nacional de Dermatología y Venereología (AEDV)

5 al 8 de junio, 2013, Valencia, España
www.congresoaedv.net

IV Reunión Nacional Clínico Terapéutica-Q'ara Raymi

29 de agosto al 1 de septiembre, 2013, Lima, Perú

12th World Congress of Pediatric Dermatology

25 al 27 de septiembre, 2013, Madrid, España
www.wcpd2013.com

22nd European Academy Dermatology Venereology Congress

3 al 6 de octubre, 2013, Estambul, Turquía
www.eadv.org/eadv-meetings

XXVIII Congreso Centroamericano y del Caribe de Dermatología

19 al 23 de noviembre, 2013, Panamá, Panamá
www.sccad.net