Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

# TRABAJO FIN DE GRADO

# Toxinas bacterianas: uso de la toxina botulínica en la neuralgia postherpética

Autor: María Casado Sánchez

Tutor: Rebeca María del Mar Alonso Monge

Convocatoria: Junio 2018

**INDICE**

RESUMEN…….3
1.INTRODUCCION Y ANTECEDENTES……..…..……..……4
1.1 Tipos de toxinas bacterianas…….……..……4
- Endotoxinas.....4
- Exotoxinas……4

1.2 Toxina Botulínica…….....……..……5
- Mecanismo de acción de las toxinas botulínicas……...…...6

2. OBJETIVOS…...……8
3. METODOOGIA……..……...8
4. RESULTADOS Y DISCUSION…….……..……..9
4.1 Usos terapeuticos de la toxina botulinica…….……....9
4.1.1 Toxina botulínica en el tratamiento de la neuralgia postherpética…….……....11
- Mecanismo de acción de TBA en neuralgia postherpética……..11
- Evidencias científicas en el tratamiento de la neuralgia postherpética…...…….12
- Dosis y pauta de inyeccion……..…14
- Ventajas y eficacia a largo plazo……...……..…15
- Posibles efectos adversos…….....15

5.CONCLUSION……..……16
BIBLIOGRAFIA……..17

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

**RESUMEN**

La toxina botulínica es una de las más potentes neurotoxinas que existen en el mundo, la ingesta de una mínima cantidad provoca una parálisis muscular generalizada denominada botulismo. Hay siete serotipos diferentes, pero los tipos A y B son los únicos utilizados en el ámbito clínico. La toxina, actúa principalmente inhibiendo la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, aunque también presenta un mecanismo de acción menos estudiado que produce analgesia. Actualmente, la toxina botulínica es un tratamiento terapéutico eficaz y seguro en múltiples enfermedades en las que ha sido aceptada para su uso, sin embargo, y debido al gran potencial terapéutico de ésta, existen estudios que evalúan sus efectos en otras patologías en las que todavía no ha sido aprobado su uso. En esta memoria, llevaremos a cabo una revisión bibliográfica sobre el uso de la toxina botulínica en la neuralgia postherpética con el fin de demostrar que es eficaz en esta patología dolorosa.

## 1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Algunos microorganismos, como las bacterias, son capaces de producir sustancias tóxicas/venenosas denominadas toxinas. A este proceso se le conoce como toxigenicidad (6).

Estas toxinas generalmente aportan ciertas características que en muchas ocasiones aumentan la virulencia o agravan la enfermedad, por lo que podemos afirmar que la patogenicidad está en gran parte debida a su toxigenicidad.

Generalmente, la mayoría de las bacterias toxigénicas son contagiosas, por lo que se tansmiten y penetran en el organismo *por* dos tipos de contacto:

-El <u>contacto directo</u> requiere un contacto físico con la piel, mucosas, sangre o saliva de una persona infectada para que el microorganismo se transfiera.

-El <u>contacto indirecto</u> se caracteriza porque el agente infeccioso debe pasar al sujeto sano a través de un objeto o sustancia intermedia (vectores, aire, ingestion de alimentos contaminados, etc).

Una vez que las bacterias han superado las barreras defensivas del sujeto pueden producir toxiinfecciones, es decir, mientras la bacteria se multiplica e invade los tejidos del huesped, secreta las toxinas. En otras ocasiones, no es necesario que la bacteria se transmita y supere las barreras naturales, ya que el sujeto ingiere de forma indirecta las toxinas generadas por la bacteria y se produce una intoxicación, siendo el botulismo un claro ejemplo de ello.

Cuando estas toxinas son transportadas por la sangre o por la linfa, pueden alcanzar cualquier órgano o tejido y causar consecuencias muy graves, incluso la muerte (12).

### 1.1 Tipos de toxinas bacterianas.

Dependiendo de su localización y natutaleza química, las toxinas se pueden clasificar en: endotoxinas y exotoxinas.

- **Endotoxinas:**

Las endotoxinas forman parte de la membrana externa de la pared celular de las bacterias Gram negativas, por lo que sólo pueden ser producidas por este tipo de bacterias. La membrana externa, está constituida por lipoproteínas, fosfolípidos y lipopolisacáridos (LPS), estos últimos, están compuestos por el lípido A en el extremo interior, y una cadena polisacarídica, compuesta por el core y el antígeno O, en el extremo exterior. A esta molécula se le denomina endotoxina, y la mayor parte de su toxicidad se debe al lípido A.

Estas endotoxinas, son liberadas de forma natural (durante su multiplicación o tras su muerte y lisis celular) o bien, tras la acción de agentes químicos (antibióticos). Ejercen sus efectos mediante la estimulación de los macrófagos y se liberarán citoquinas en concentraciones tan elevadas que resultan tóxicas para el individuo.

Se caracterizan por ser termoestables, por tener baja toxicidad y por producir efectos en la salud humana tales como fiebre, hipotensión, debilidad, dolor generalizado, shock y muerte en algunos casos. Además, pueden activar proteínas que favorecen la coagulación de la sangre y formar pequeños coagulos afectando gravemente a los principales órganos, enfermedad denominada coagulación intravacular diseminada (CID).

- **Exotoxinas:**

Las exotoxinas son proteínas producidas en el citoplasma de bacterias patógenas tanto Gram positivas como Gram negativas y posteriormente secretadas al exterior. Son liberadas por las bacterias durante su crecimiento y se difunden con facilidad por la sangre al ser solubles en los líquidos corporales. Son capaces de estimular la producción de determinados anticuerpos denominados antitoxinas. Sin embargo, cuando estas exotoxinas son inactivadas (toxoides) dejan de causar la enfermedad, pero todavía son capaces de estimular la produccion de anticuerpos, por lo que son fundamentales en la inmunidad frente a las diversas enfermedades cuando se inyectan como vacunas.

Se caracterizan por ser termolábiles, por presentar una elevada toxicidad y por ser muy inmunogénicas (1,3,6,7).

Existen diversos tipos de exotoxinas, que se clasifican según su mecanismo de acción :



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

**1. Alteradoras de la membrana**: Desorganizan la membrana de la célula huesped y facilitan el proceso invasivo (ej: fosfolipasas, colagenasas y lecitinasa)

**2. Superantígenos:** Estimulan en mayor medida que los antígenos comunes a las células T, especialmente a los CD4+, por lo que se producen citoquinas de manera superior a la normal**.** Estos superantígenos se unen al receptor del Linfocito T y a las moléculas MHC de clase II simultáneamente activando inespecíficamente un elevado número de Linfocitos T. (ej: enterotoxina estafilocócica)

**3. Toxinas AB:** constituidas por dos subunidades; la subunidad B que facilita la unión al receptor específico de la célula diana, por lo que es la responsable de la especficidad de la toxina; y la subunidad A que es la responsable del daño. (ej: toxina diftérica, toxina botulínica)

A su vez, las toxinas se pueden clasificar en función del órgano sobre el que actúan:

- Citotoxinas (actúan sobre tejidos diversos: nefrotoxina [riñón] hepatotoxina [hígado], etc)
- Enterotoxinas (actúan sobre la mucosa intestinal)
- Neurotoxinas (actúan sobre el tejido nervioso; destacamos la toxina botulínica ya que se desarrollará a lo largo de esta memoria).

## 1.2 Toxina Botulínica.

Entre 1817 y 1822, el médico alemán Justinus Kemer describió los primeros casos bien documentados de una enfermedad que se producía tras la ingesta de algún alimento contaminado. Sin embargo, hasta 1897 Pierre Van Ermengen no cultivó, identificó y nombró por primera vez a la bacteria causante del botulismo: *Clostidium botulinum* (10,13).

La toxina botulínica por tanto, es producida por *Clostidium botulinum;* un bacilo grampositivo anaerobio estricto, esporulado, acapsulado y móvil que en el hombre causa una enfermedad letal denominada **botulismo.** Esta patología es debida a una intoxicación alimenraria tras el consumo de alimentos en los que la bacteria o sus esporas sobreviven, crecen y producen las neurotoxinas; generalmente, los más comunes son las conservas insuficientemente calentadas, frutas y encurtidos caseros. Ésta toxina también puede encontrarse, aunque con menos frecuencia, en productos lácteos, leches, alimentos infantiles y miel por lo que hay que tener especial cuidado. Sin embargo, *C. botulinum* no se desarrolla en condiciones de acidez (pH < 4,6), y por lo tanto la toxina no se generará en alimentos ácidos (4, 9, 13, 15).



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Aunque es principalmente una intoxicación de transmisión alimentaria (botulismo clásico) existen otras tres formas clínicas; el botulismo infantil, debido a una infección intestinal por el consumo de esporas de *C. botulinum* en los lactantes, el botulismo en heridas infectadas y el botulismo por inhalación (15).

Las esporas producidas por *Clostridium botulinum* son termorresistentes, germinan en ausencia de oxígeno, crecen y excretan neurotoxinas termolábiles (se destruyen a temperaturas superiores a 85º). Por ello, los casos de botulismo de transmisión alimentaria suelen guardar relación con alimentos listos para el consumo empaquetados con poco oxígeno o cuando se combina la temperatura de almacenamiento (26-35º), alimentos poco ácidos y determinados parámetros de conservación (bajo contenido en sal). Esto ocurre generalmente en conservas de alimentos hechas sin las debidas precauciones y en alimentos inapropiadamente procesados, enlatados o embotellados en casa (9,15).

Para prevenir el botulismo de trasmisión alimentaria es necesario llevar a cabo unas buenas prácticas de preparación de los alimentos caseros recogidas en la Guía completa del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) para hacer conservas caseras. Principalmente durante el proceso de calentamiento, esterilización, higiene y pasteurización; aunque esta última no siempre es suficiente para destruir todas las esporas. Todo esto acompañado de una correcta temperatura de refrigeración combinada con las condiciones de acidez y/o el contenido en sal evitarán el crecimiento de la bacteria y consecuentemente la liberación de las toxinas (15, 16).

- **Mecanismo de acción de las toxinas botulínicas:**

Las distintas cepas de *Clostridum botulinun* se pueden clasificar en 4 grandes grupos en función de su actividad proteolítica o no; y otras características tales como su metabolismo, su estructura, la composición de los azúcares de su pared, temperatura óptima de crecimiento o el tipo de toxina producida, entre otros. Existen siete serotipos diferentes de toxina botulínica identificadas con las letras A a F. Únicamente los tipos A, B, E y F se han vinculado al botulismo humano siendo la A el serotipo más tóxico (5,11).

Las toxinas botulínicas, se sintetizan como una única cadena polipeptídica, denominada toxina progenitora, con escasa actividad. Tras sufrir una modificación postraduccional, la toxina se divide en dos cadenas; una ligera y otra pesada unidas por un puente disulfuro. La cadena ligera es una metaloproteasa dependiente de zinc y se relaciona con su acción tóxica; sin embargo, la cadena pesada consta de dos dominios, el N-terminal (permite la



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

translocación de membrana de la cadena ligera al citosol de la neurona) y la sección C-terminal (favorece la unión específica a la neurona) (4,11,17)

La toxina llega al intestino junto al alimento contaminado, se absorbe en las primeras porciones del epitelio intestinal y posteriormente se distribuye a su diana fisiológica (4).

Todas los serotipos tienen un mecanismo de acción similar a pesar de que actúen a diferentes niveles dentro de la terminal sináptica, la intensidad y la duración de la parálisis no sea la misma y afecten de forma diferente a las distintas especies (10).

Las neurotoxinas actúan sobre la unión neuromuscular. A dicho nivel interviene la neurona presináptica, la hendidura sináptica y la placa motora. En condiciones normales, el potencial de acción alcanza la neurona presináptica y provoca la apertura de los canales de $Ca^{2+}$ dependientes de voltaje aumentando la concentración intracelular de éste, por lo que las vesículas sinápticas se aproximan a la membrana de la neurona y se fusionan liberando la acetilcolina (Acth) a la hendidura presináptica. La exocitosis de Acth es regulada por el $Ca^{2+}$ mediante un complejo proceso llevado a cabo por proteínas denominadas SNAREs. Finalmente, la Acth se une a su receptor nicotínico en la placa motora produciendo la contracción muscular (21).

La neurotoxina sin embargo, se une a los receptores de la neurona presináptica y por mediación de estos, es endocitada y vesicularizada al interior de las vesículas sinápticas. En este momento, la toxina es capaz de inhibir de la liberación de la Acth a la hendidura sináptica ya que actúa sobre las proteínas encargadas de la fusión de las vesículas dónde se localiza la Acth a la membrana de la neurona. Las toxinas botulínicas A y E actúan escindiendo la proteína SNAP 25, las toxinas B, D, F y G hacen lo propio con la sinaptobrevina y la tipo C actúa sobre la sintaxina. Por lo que la vesícula es incapaz de liberar la Acth reduciendo así la actividad contráctil del músculo.

A pesar de ser una toxina con una alta neurotoxicidad se han desarrollado terapias para distintas patologías basadas en la utilización de estas toxinas a concentraciones muy bajas (18, 20,25,26).

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

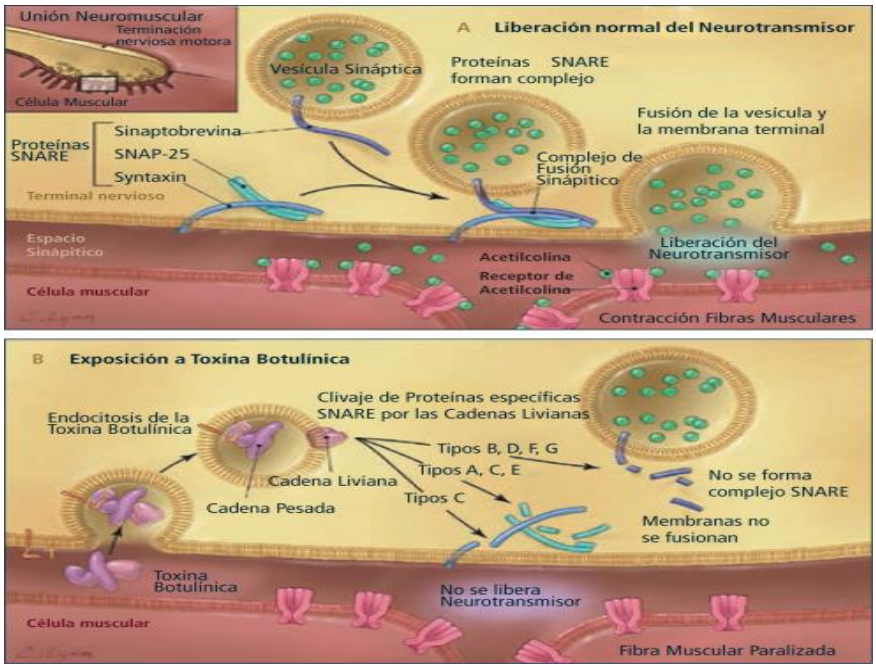


**Figura 1:**
**A: Mecanismo de acción de la contracción neuromuscular.**
**B: Mecanismo de acción de la toxina botulínica.**
Imagen [Mecanismo de acción]. Tomado de Cortés-Monroy, Soza S. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. Revista Medica Clin. Condes - 2014; 25(2) 225-236

## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la toxina botulínica. En primer lugar, se mencionarán los principales usos terapéuticos aprobados de las distintas formulaciones de toxina botulínica con el fin de demostrar que no son las únicas aplicaciones que tiene esta toxina, ya que existen nuevas indicaciones en estudio que demuestran la efectividad de la toxina.

Entre estas nuevas indicaciones, nos centraremos en el uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la neuralgia postherpética, empezaremos explicando el posible mecanismo de acción de la toxina que reduce el dolor característico de esta patología, y continuaremos revisando diferentes estudios que demuestran la evidencia científica del uso terapeútico de la toxina, así como su eficacia, seguridad, tolerabilidad y ventajas que presenta la toxina cuando los tratamientos de primera línea fracasan. Para finalmente comprobar si el uso de la toxina botulínica en la neuralgia postherpética es adecuada.

## 3. METODOLOGÍA

A la hora de realizar este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica rigurosa. En primer lugar y a fin de explicar los diferentes tipos de toxinas bacterianas y las características generales de la toxina botulínica en particular, se utilizaron como fuente de información libros

disponibles en la biblioteca de Farmacia de la Universidad Complutense, así como libros completos online. A su vez, se consultaron publicaciones científicas, con el fin de conocer los nuevos avances en el tratamiento de patologías con la toxina botulínica, en la base de datos PubMed empleando como término de búsqueda "botulinum toxin" "application botulinun toxin". Se consultaron los títulos, resúmenes y textos completos tanto en castellano como en inglés comprendidos entre los años 2000 y 2018 y se recogieron aquellos artículos que ofrecían una información relevante acerca de sus aplicaciones terapéuticas.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Usos terapéuticos de la toxina botulínica.

La primera aplicación clínica como fármaco terapéutico de la toxina botulínica (TB) A se realizó en 1977 por Allan Scott como tratamiento corrector del estrabismo y posteriormente del blefoespasmo. Desde entonces, su uso se ha extendido no solo en el ámbito de la medicina sino también en el de la estética (10, 20).

El desarrollo de la toxina botulínica para uso terapéutico se caracteriza por su uso transdisciplinar en diversas enfermedades (10). De los 7 serotipos disponibles de toxina botulínica, únicamente el tipo A y B tienen aplicaciones clínicas al ser los únicos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) actualmente (22).

La toxina botulínica A está ampliamente comercializada y existen diferentes presentaciones: la Onabotulinumtoxina A (Botox®), la Abobotulinumtoxina A (Dysport®) y la Incobotulinumtoxina A (Xeomin®), que varían entre sí por los procesos de purificación, el tiempo entre inyecciones, la dosis, la inmunogenicidad, la duración, la eficacia y los efectos adversos. Debido a estas diferencias en el rendimiento clínico, no se pueden intercambiar entre sí (19). La toxina botulínica B, sin embargo, fue aprobada por la FDA más recientemente, en el año 2000 y es conocida como Rimatoxinabotulinica B (Myobloc®) y Neurobloc® (18,20, 22).

Todos estos productos de toxina botulínica tanto A como B, se caracterizan por ser medicamentos biológicos inyectables en polvo o en solución respectivamente. Esto se debe a que es la forma farmacéutica más adecuada al no disminuir la toxicidad de manera significativa durante la producción o durante un largo periodo de almacenamiento. Además, necesitan cadena de frío para su manejo, y su duración, una vez reconstituida, se limita a horas (22,24).

Es por esto, que actualmente se está considerando el desarrollo de nuevas preparaciones que:



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

- Puedan almacenarse a temperatura ambiente y tengan más actividad.
- Tengan menor capacidad de difusión, para evitar reacciones adversas.
- Sean capaces de reducir el riesgo de la formación de anticuerpos.

A continuación, se detallan las diferentes especialidades de toxina botulínica así como sus indicaciones aceptadas en España en el ámbito hospitalario (27,28,29,30):

**Tabla 1. Indicaciones aprobadas para las distintas formulaciones de toxina botulínica.**

| Especialidades | Indicaciones aprobadas |
|---|---|
| **Botox®**<br>50 U polvo para solución inyectable<br>100 U polvo para solución inyectable<br>200 U polvo para solución inyectable | Blefaroespasmo, espasmo hemifacial.<br><br>Distonía cervical (tortícolis espasmódica).<br><br>Espasticidad asociada a la deformidad dinámica del pie equino en niños de 2 años o más con parálisis cerebral.<br><br>Espasticidad focal de la muñeca y mano y tobillo secundaria a un ictus en el adulto.<br><br>Migraña crónica<br><br>Vejiga hiperactiva idiopática que no ha respondido adecuadamente a los medicamentos anticolinérgicos.<br><br>Incontinencia urinaria en adultos con hiperactividad neurogénica del detrusor debida a vejiga neurógena por lesión medular subcervical estable o esclerosis múltiple.<br><br>Hiperhidrosis primaria de la axila severa y persistente |
| **Dysport®**<br>500 U polvo para solución inyectable | Espasticidad focal en brazo y pierna secundaria a un ictus en el adulto.<br><br>Tortícolis espasmódico<br><br>Espasmo hemifacial y el blefarospasmo.<br><br>Espasticidad asociada a la deformidad dinámica del pie equino en niños de 2 años o más con parálisis cerebral. |
| **Xeomin®**<br>50 U polvo para solución inyectable<br>100 U polvo para solución inyectable<br>200 U polvo para solución inyectable | Blefarospasmo<br><br>Distonía cervical (tortícolis espasmódica)<br><br>Espasticidad del miembro superior en adultos. |
| **Neurobloc®**<br>5000 U/mL solución inyectable | Distonía cervical (tortícolis) en adultos |



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Además contamos con tres TB tipo A, aprobadas por el Ministerio de Sanidad para uso exclusivo médico-estético: **Vistabel®, Azzalure® y Bocouture®.**

### 4.1.1 Toxina botulínica en el tratamiento de la neuralgia postherpética.

La neuralgia postherpética (NPH) es una condición clínica que se caracteriza por la presencia de un dolor crónico (neuropático) que aparece como secuela a una infección por el virus del herpes zoster. Los lugares más comunes de reactivación del virus son los ganglios de la raíz dorsal y los nervios craneales, desde donde se puede diseminar por los nervios sensitivos y dermatosomas. Esto supone que se manifieste un dolor profundo, lancinante, intenso y paroxístico principalmente en la región facial y torácica que causa un deterioro en el estilo de vida de quien lo sufre (31,32,33).

El tratamiento consta de medidas farmacológicas o intervenciones invasivas; los fármacos más usados en esta patología son los antidepresivos, anticonvulsivantes, opioides, capsaicina y lidocaína. Sin embargo, un alto número de pacientes no responden adecuadamente a estos tratamientos o es necesario suspenderlos por los efectos adversos que producen, es por eso que, continuamente se investigan nuevas estrategias terapéuticas que tengan mayor efectividad, tolerancia y seguridad. En los últimos años se utiliza la toxina botulínica tipo A como una estrategia terapéutica para esta patología (32,33).

- **Mecanismo de acción de TBA en neuralgia postherpética**

  Estudios recientes muestran que la toxina botulínica tiene un efecto analgésico para el tratamiento del dolor neuropático debido a su mecanismo de acción, que implica no solo el bloqueo de la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular, sino que inhibe la liberación de neurotransmisores que son relevantes en la regulación del dolor y la inflamación. Destacan la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el glutamato. Además de disminuir la expresión del receptor vaniloide (TRPV1).

  Tanto la sustancia P, como el CGRP son producidos por las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y por las neuronas sensitivas primarias. Al inhibir su liberación, disminuye el dolor y la sensibilidad en el área en el que se aplica la TBA, pero a su vez, va a conducir a una disminución de la sensibilización periférica, que finalmente conlleva a una inhibición indirecta de la sensibilización central (32,34).

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

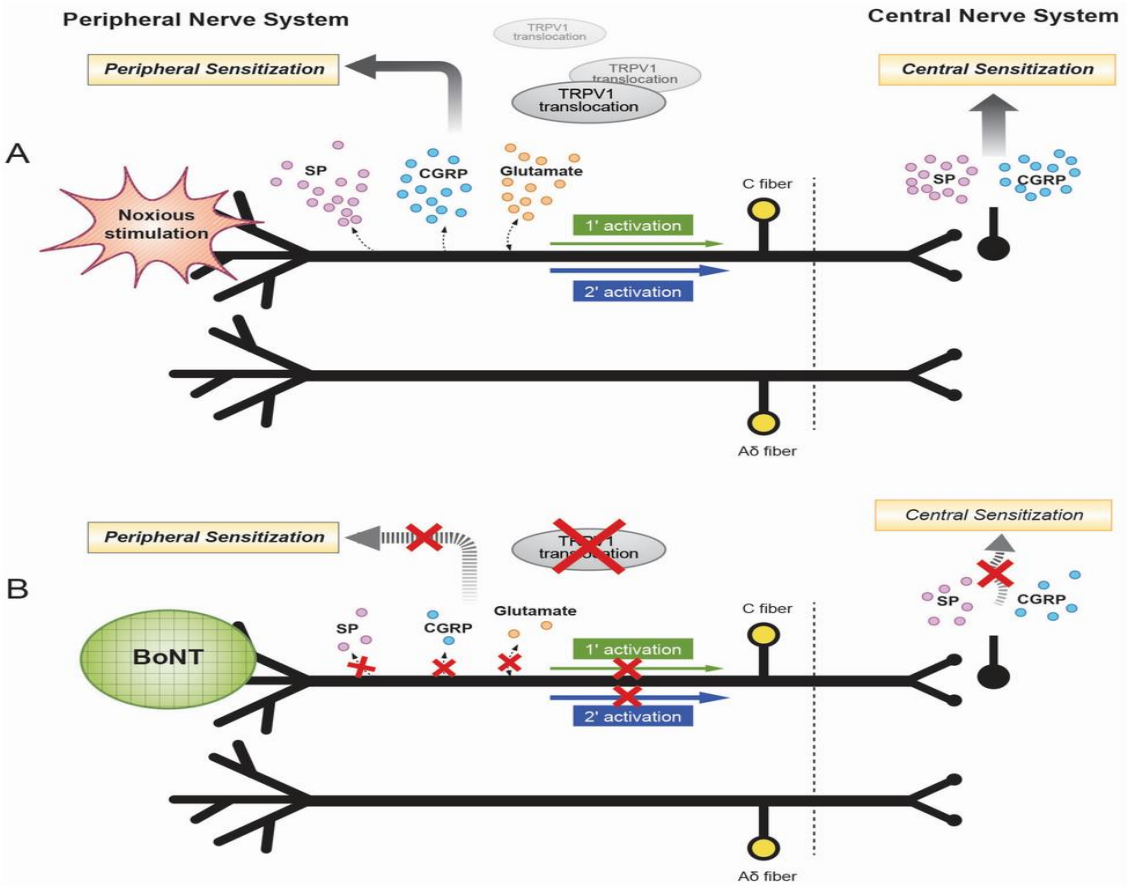


**Figura 2:**
**A: Mecanismo de sensibilización del SN periférico y central:** El dolor, conduce a una sensibilización periférica debido a la liberación de NT relevantes en la inflamación y en el dolor. Esta sensibilización periférica puede dar como resultado la sensibilización del sistema nervioso central.
**B: Mecanismo antinociceptivo de la TBA**: El mecanismo antinociceptivo de la neurotoxina botulínica incluye la inhibición la SP periférica, CGRP, glutamato y disminuye la expresión de (TRPV1).Se disminuye de forma directa la sensibilización periférica y de forma indirecta la sensibilización central.

Imagen [Mecanismo de acción]. Tomado de Hyun-Mi O, Myung Eun C. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. Toxins 2015, 7, 3127-3154.

- **Evidencias científicas en el tratamiento de la neuralgia postherpética.**

Como ya hemos comentado, la toxina botulínica tiene propiedades antinociceptivas y relajantes musculares, es por eso que se utiliza desde 1988 en patologías dolorosas.

El estudio de la TBA en la neuralgia postherpética es más reciente, aun así, se han realizado múltiples estudios, la gran mayoría reportes de casos para esta indicación.

Uno de los primero casos que se documentaron se remonta al año 2004 por la *Dr Rosa María Ponce et al* (31). Se trata de una serie de 12 pacientes con NPH a los que se



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

les inyectó de 8 a 10 puntos de TBA subcutánea con 2,5 U en cada punto. Los pacientes se sometieron a 2 revisiones: a las 2 semanas y a los 3 meses para evaluar el dolor. En los 12 pacientes, los cambios en el dolor fueron significativos tanto a las 2 semanas como a los 3 meses. Unos años después, en 2006 *Liu et al* (35) refiere un caso de un paciente con NPH al que se le inyecta TBA. Tras el tratamiento, se observa una mejoría que persistió 52 días con una disminución progresiva de la escala visual analógica del dolor (EVA) de 10 a 1. En 2009, *Sotiriou et al* (35) reportó una serie de casos de tres pacientes con NPH con resultados similares al anterior; a los pacientes, se les inyectó TBA subcutánea. El sitio afectado se dividió en forma de tablero de ajedrez y se inyectaron 5 U de TBA en cada punto hasta un máximo de 100 U. En este caso su EVA disminuyó de 8.3 a 2 a las dos semanas y aumentó a 4 a los tres meses del tratamiento (31,35,36). Uno de los últimos casos fue publicado en 2017 por *Rueda et al* (32), en dicho estudio el paciente presenta NPH en región facial de 18 meses de evolución con dolor severo. Se inyecta 5 U de TBA subcutánea en la zona que presenta dolor, hasta un máximo de 200U y separando las inyecciones entre sí 0,5 cm. Hasta las 14 semanas, el paciente ha presentado una mejoría significativa al disminuir en un 75% su puntuación en EVA (32).

Dentro de los estudios más relevantes, destacan los realizados por *Ranoux et al, Xiao et al y Alpalla et al* que incluyeron un total de 94 pacientes entre los tres. Todos ellos, fueron estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (32,35,36).

- En 2008, el estudio de *Ranoux et al* (35) incluyó a 29 pacientes con neuropatías dolorosas, 4 de ellos con NPH. Se les inyectó entre 20 y 190 U de TBA intradérmica en el área dolorida. Los resultados del estudios se caracterizaron por la disminución de la intensidad del dolor en más de un 50% con respecto al dolor inicial o por disminución de 3 puntos en la escala (EVA) en más del 40% de los pacientes. Dicho beneficio se obtuvo desde la semana de aplicación hasta un máximo de 14 semanas (32,34,35).

  Por lo que concluye afirmando que la aplicación intradérmica de TB-A tiene un efecto significativo en la neuropatía postherpética (37).
- En 2010, el estudio de *Xiao et al* (32) contó con 60 pacientes con NPH superior a 12 meses y con una puntuación en la escala EVA superior a 7,6.

  Se compararon 3 brazos de tratamiento en los que se inyectaron vía subcutánea en la zona dolorosa y separando las inyecciones unos 2cm: TBA 5 U por punto, hasta un máximo de 200 U; lidocaína al 0,5% o solución salina normal.



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Desde los 3 a 5 días hasta la semana 12, en los pacientes tratados con TBA se observó una clara mejoría ya que el dolor descendió una media de 4,5 puntos en la escala de EVA, mejoró su calidad del sueño y necesitaron menos medicación complementaria tras el tratamiento (32,35,36).

- En 2013, *Apalla et al* llevó a cabo un estudio de 30 pacientes con NPH cuya duración del dolor fuera aproximadamente de tres meses y medio y su valor de EVA próximo a 8 puntos o superior. La aplicación de la TBA se realizó de forma subcutánea, delineando la zona dolorosa y espaciando las inyecciones 2 cm entre sí con una dosis máxima de 200 U (5 U por punto) y se comparó con solución salina normal.

  Se demostró que desde la primera semana del tratamiento aparece una mejoría en los pacientes que han sido tratados con TBA al mostrar una reducción significativa de la puntuación EVA de al menos un 50%, además de una mejora en su calidad del sueño que perduraron hasta la semana 14 (32, 35).

➢ **Dosis y pauta de inyección**

La aplicación de toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la neuralgia postherpética aún se encuentra en estudio, es por esto que todavía no existe un protocolo de dosificación y administración.

Como hemos visto, los diferentes estudios y reportes de casos utilizan en su mayoría la inyección subcutánea de TBA (36), aunque también es posible su uso intradérmico (35) ya que ambos, han obtenido resultados significativos en este tipo de dolor. En cualquier caso, las inyecciones se realizan en el área dolorosa, según el principio "seguir al dolor" (33).

En primer lugar es necesario delimitar la zona dolorosa y llevar a cabo un mapa de puntos; el número de puntos será variable en función del tamaño del área dolorosa y puede seguir dos patrones; en forma de tablero de ajedrez [Imagen 1] o en forma de abanico [Imagen 2], los puntos deben estar separados entre 0,5 y 2 cm entre sí.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

**Imagen 1: patrón en tablero de ajedrez .** **Imagen 2: patrón en abanico.**

A continuación, se inyecta la toxina botulínica en cada punto. Las dosis recogidas en la literatura oscilan entre 20U y 200 U, por lo que la dosis recomendada en cada inyección es de 2,5 a 5 U (33).

Finalmente, se monitoriza la mejoría clínica, con el fin de conocer la duración de los efectos analgésicos de la toxina botulínica. Se ha observado que comienzan los primeros 3-7 días y se mantiene unas 12-14 semanas, aunque varía en función de cada paciente. La respuesta al tratamiento concuerda con el estudio de *Emad et al*. que afirmaba que esta analgesia podía manifestarse desde la primera semana de aplicación. Lo que supone una mejora considerable en la calidad de vida de los pacientes (38).

- **Ventajas y eficacia a largo plazo.**

En muchas ocasiones, los tratamientos comúnmente utilizados en la neuropatía postherpética tienen una limitada eficacia en el control del dolor y son asociados a efectos adversos que obligan a suspender la medicación ya que deterioran aún más la calidad de vida de los pacientes. A pesar de que la toxina botulínica no tiene indicación aceptada en el tratamiento de la neuralgia postherpética, su uso "off-lable" es una de las principales alternativas tras el fracaso de las primeras opciones de tratamiento en esta patología por su nivel de evidencia aceptable.

Las principales ventajas del uso de la TBA son:

- Eficacia: Si se administra la dosis adecuada en el lugar donde se localiza el dolor, la toxina es efectiva como se ha observado en los distintos estudios y reportes de casos mencionados con anterioridad.
- Selectividad y seguridad: su aplicación local permite focalizar la acción del fármaco sobre los neurotransmisores relevantes en la regulación de dolor y la inflamación. De esta forma, se disminuyen considerablemente los efectos sistémicos, al contrario que con los tratamientos por vía oral.



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Pese a lo mencionado anteriormente, no se conoce con exactitud la eficacia a largo plazo de la toxina ya que los estudios explicados tenían un periodo de seguimiento de los pacientes inferior a seis meses, por lo que no conseguían demostrarlo. Por lo que estamos a la espera de nuevos estudios que traten de demostrar la eficacia de la toxina en un periodo prolongado de tiempo.

- **Posibles efectos adversos.**

En la mayoría de los estudios mencionados anteriormente, no se ha reportado ningún efecto adverso debido a la administración de la toxina botulínica, demostrando así que se trata de una medicación bien tolerada y segura.

En los estudios de *Xiao el al.* y *Alpalla et al.* se habla de efectos adversos leves y transitorios a nivel local, como dolor en el punto de inyección, hematomas o reacciones cutáneas. Aunque varían en función de la zona de inyección y del paciente, pero no han requerido ningún tipo de tratamiento específico para estos (32).

En raras ocasiones pueden ocurrir efectos adversos graves sistémicos, entre estos los más frecuentes son la fiebre, la fatiga general, la letargia y el síndrome pseudogripal. Sin embargo, los efectos sistémicos más relevantes serían la formación de anticuerpos antitoxina botulínica y las complicaciones relacionadas con el sistema inmune, que ocurren con más frecuencia en los pacientes que han recibido dosis elevadas y en cortos periodos de tiempo (35,36).

## 5.CONCLUSIONES

**I.** A pesar que la toxina botulínica es potencialmente mortal, en las últimas décadas su uso en la terapia de diversas enfermedades ha experimentado un gran crecimiento.

**II.** Existen diversos estudios que demuestran que la toxina botulínica es eficaz en la neuralgia postherpética, ya que presenta una evidencia clínica aceptable al reducir considerablemente el dolor en pacientes en los que no ha sido eficaz ningún tratamiento previo.

**III.** La seguridad y eficacia a largo plazo aun no ha sido demostrada.



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

**BIBLIOGRAFÍA**

(1) Camacho I, Gamazo C, Sánchez S. Microbiología basada en la experimentación. Editorial: Elsevier. (2013)

(2)Camargo C, Henao D, Vélez-Pereira M. Emisiones atmosféricas de origen biológico. Santa Marta: Editorial Unimagdalena;2011

(3) Pascual R. Enfermedades de origen alimentario: Su prevención. Madrid, Editorial: Díaz de Santos; 2005

(4) Cameán M, Mellado E, Repetto M. Contaminantes biológicos: Toxicología alimentaria. Editorial Díaz de Santos, S.A; 2012.

(5) García J, Picazo J. Compendio de microbiología médica. Editorial: Elsevier, 1999

(6) Tortora G, Funke B, Case C. Introducción a la microbiología. Editorial: Médica Panamericana; 2007

(7) Ingraham J, Ingraham C. Introducción a la microbiología, Volumen 2. Editorial: Reverté, S.A. 1997

(8) Rojas N. El lipopolisacarido bacteriano: una potente endotoxina con múltiples actividades biológicas. Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

(9) Capó, M. Toxinología clínica, alimentaria y ambiental. Madrid: Editorial Complutense; 2007.

(10) Carruthers A, Carruthers J. Toxina botulínica. Barcelona. Editorial: Elsevier; 2013.

(11) López V, Castro G. Toxina botulínica: Aplicaciones terapéuticas en el siglo XXI. London. Editorial: Elsevier, 2010.

(12) Forbes B, Baile R, Sahm F, Scott G, Trevino A, Weissfeld A. Diagnóstico microbiológico. Buenos Aires Editorial: Panamericana; 2009.

(13) Romero R. Microbiología y parasitología humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas. México, Madrid, [etc.: Editorial Médica Panamericana; 2007.

(14) Joachim F. From poison to remedy: The chequered history of botulinum toxin. Journal of Neural Transmission, 2007.

(15) Botulismo. Organización Mundial de la Salud. [ Consultado en Marzo 2018].
< http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/botulism>

(16)Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. [ Consultado en Marzo 2018]. <https://www.cdc.gov/spanish/especialescdc/botulismo/index.html>

(17) Guirao L. La toxina botulínica: de enemigo a aliado: Cultura y fármacos. Actualidad en Farmacología y Terapéutica, 2008, vol 6, nº 2.

(18) Moyano A, Cubillos F, Maldonado P, San Martín E. Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación. Rev Hosp Clín Univ Chile 2010; 21: 319 - 25.

(19) Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin tipe A are not interchangeable: a review of the evidence. Biologics: Targets & Therapy. 2014;8:227-241

(20) Vincenti A. Toxina botulínica uso en medicina clínica y estética.

(21) Gal, I. Bases de la fisiología. Madrid: Editorial Tébar. 2009

(22) Tater P, Pandey S. Toxina botulínica en los trastornos del movimiento. Neurol India 2018; 66, Suppl S1: 79-89.

(23) Moyano A, Cubillos O, Maldonado A. San Martín E. Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación. Rev Hosp Clín Univ Chile 2010; 21: 319 - 25.

(24) Fernández R, López D, Ciccarelli S, de Jong T, Caballero A, Bianco I. Toxina botulínica para uso terapéutico. Revista Médica: Area de Microbiología Argentina 2006; vol 2.

(25)Lillo S, Haro M. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. Revista Médica Clin. Condes - 2014; 25(2) 209-223.

(26) Aguilar-Rebolledo F. Nuevas indicaciones de la toxina botulínica tipo A (TBA). Plasticidad y Restauración Neurológica 2005; Vol. 4: 1-2.

(27) AEMPS: Ficha Técnica de BOTOX [consultado Marzo 2018]. <https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/70602/FichaTecnica_70602.htm>

(28) : Ficha Técnica de DYSPORT 500 U [consultado Marzo 2018]. <https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61155/FT_61155.pdf>

(29) Ficha Técnica de XEOMIN [consultado Marzo 2018]. <https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69292/69292_ft.pdf>

(30) Ficha Técnica de NEUROBLOC [consultado Marzo 2018]. <https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150219131064/anx_131064_es.pdf>

(31) Ponce R, Guerrero E, Tirado A. Toxina botulinica tipo A (Onabotulinum A) en el manejo de la neuralgia postherpética. Dermatol Rev Mex. 2013; Volumen 57, Num 1.

(32) Romero C, Rueda K. Toxina botulinica tipo A en neuralgia postherpética en region craneofacial: reporte de un caso y revision de la literatura. Neurol Arg. 2017.

(33) Beseler-Soto M, Micó-Giner L, Renau-Escrig A, Fenollosa-Vazquez P. Tratamiento de la neuralgia trigeminal postherpética con toxina botulínica A. Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario de Valencia.



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

(34) Rivera R, Arcila M, Avellaneda M, Echeverri S, Gómez M. Toxina botulínica para tratamiento del dolor crónico. Revisión de la evidencia. Rev Colomb Anestesiol 2014;42:205-13 - Vol. 42 Núm.3.

(35) Hyun-Mi O, Myung Eun C. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. Toxins 2015, 7, 3127-3154

(36) Jung Hyun P, Hue Jung P. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins* 2017, *9*(9), 260

(37) Cortés-Monroy, Soza S. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. Revista Médica Clin. Condes - 2014; 25(2) 225-236.

(38) 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.

*Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.*