

UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA



**UNIVERSIDAD
ALFONSO X EL SABIO**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Uso de la toxina botulínica en el dolor no oncológico

AUTOR: JOSÉ MARIA SISTAC PALACIN

TUTOR: DR. ANTONIO GARCIA RUEDA

Junio de 2021

RESUMEN:	1
ABSTRACT:	1
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 HISTORIA	3
1.2. ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN	4
1.3. FORMAS DE ADMINISTRACION:	4
1.4. CAMPOS DE UTILIZACION O APLICACIÓN	6
1.5. DEFINICIONES, MECANISMO DE ACCIÓN Y APLICACIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (BTX-A):	7
1.5.1. MIGRAÑAS	7
1.5.2. DOLOR MIOFASCIAL	8
1.5.3. DOLOR FACIAL Y MANDIBULAR	9
1.5.4. SINDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO	10
1.5.5. DOLOR NEUROPÁTICO EN GENERAL (Periférico y central)	10
1.5.6. NEURALGIAS	13
1.5.7. DOLOR PÉLVICO, VAGINAL Y PROSTÁTICO	14
1.5.8. DOLOR ARTICULAR	15
1.5.9. OSTEOARTROSIS y OSTEOARTRITIS	15
1.5.10. DOLOR LUMBAR Y CIÁTICO	16
1.5.11. DOLOR POST-TORACOTOMIAS y CICATRICES	16
2.OBJETIVOS:	17
2.1. PRIMARIO	17
2.2. SECUNDARIOS:	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS	17
4. RESULTADOS:	21
4.1 MIGRAÑAS	21
4.2. DOLOR ARTICULACION TEMPOROMANDIBULAR	22
4.3. NEURALGIA DEL TRIGEMINO	23

4.4. NEUROPATICO GENERAL	24
4.5. NEURALGIA POSTHERPETICAS	25
4.6. NEUROPATIA DIABETICA.....	26
4.7. DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA. SINDROME REGIONAL COMPLEJO (DSR- SDR).....	27
4.8. DOLOR MIOFASCIAL GENERAL.....	28
4.9. DOLOR PELVICO CRÓNICO (DPC. CCP).....	29
4.10. PROSTATITIS	30
4.11. OSTEOARTROSIS-OSTEOARTRITIS.....	31
4.12. DOLOR POSTQUIRÚRGICO	32
4.13. PARKINSON	32
4.14 DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA.....	33
5. DISCUSION	34
5.1. MIGRAÑAS.....	34
5.2. DOLOR ARTICULACION TEMPOROMANDIBULAR.....	47
5.3. NEURALGIA DEL TRIGEMINO	54
5.4. NEUROPATICO GENERAL CENTRAL Y PERIFÉRICO.....	64
5.5. NEURALGIA POSTHERPETICAS	74
5.6. NEUROPATIA DIABETICA.....	79
5.7. DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA. SINDROME REGIONAL COMPLEJO (DSR- SDR).....	83
5.8. DOLOR MIOFASCIAL GENERAL.....	95
5.9. DOLOR PELVICO CRÓNICO (DPC. CCP).....	101
5.10. PROSTATITIS	110
5.11. OSTEOARTROSIS-OSTEOARTRITIS.....	113
5.12. DOLOR POSTQUIRÚRGICO	122
5.13. PARKINSON	125

5.14 DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA.....	128
6. CONCLUSIONES.....	130
BIBLIOGRAFIA.....	130
APENDICES.....	166

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: Desde el año 1989 se autorizó el uso de la toxina botulínica (BTX) para el tratamiento del estrabismo y el blefaroespasma. Desde entonces ha ido evolucionando en su uso y aplicaciones y es ya un tratamiento habitual.

OBJETIVOS: Revisar la bibliografía existente, en relación al uso de la toxina botulínica, en que se constataste algún grado de evidencia y recomendación adecuada, en el tratamiento del dolor crónico del adulto, no oncológico, refractario a otras terapias, así como valorar sus efectos secundarios y contraindicaciones en su aplicación.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó una búsqueda de datos en Medline, Embase, Scopus, UpToDate, Índice Médico Español y OVID que incluyera publicaciones de metaanálisis, revisiones Cochrane, revisiones sistemáticas, series de casos y casos clínicos, entre enero de 2011 y Marzo de 2021. **RESULTADOS:** Se analizaron 208 publicaciones que recogían 2079 estudios y revisiones, con un total de 23401 pacientes, que se clasificaron para su análisis y estudio en los siguientes apartados: Migrañas, dolor facial-mandibular, neuralgias del trigémino, dolor neuropático, neuralgia postherpética, neuropatía diabética. Dolor regional complejo, dolor miofascial, dolor pélvico vaginal y prostático, osteoartritis, dolor postquirúrgico, Parkinson y dolor de miembro fantasma. En cada uno de ellos se efectuó una revisión de la bibliográfica; siguiendo la metodología de: Aplicación, resultados, efectos secundarios y grados de evidencia y recomendaciones si se concluían en el estudio. **CONCLUSIONES:** Aunque existe un uso creciente de BTX-A en la práctica clínica, la información para orientar la elección y el momento de su uso sigue siendo limitada.

-Existe evidencia de nivel A (efectiva) para su uso en migrañas crónicas refractarias, dolor neuropático crónico, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino (aunque algunos autores la consideran B en estas dos últimas) y la neuralgia postraumática.

-Existe evidencia de nivel B (probablemente efectiva) para el dolor neuropático, neuropatía diabética, fascitis plantar, síndrome piriforme, dolor asociado con artroplastia total de rodilla, trastornos de vejiga neurógena, el dolor pélvico femenino, dolor lumbar crónico y dolor neuropático secundario a lesión traumática en medula.

-Existe evidencia nivel C (posiblemente eficaz) para la osteoartritis dolorosa de rodilla.

-Para el síndrome de dolor miofascial y el Parkinson el nivel de evidencia no está claro, aunque si en la sialorrea. No es efectiva en el bruxismo.

Palabras Clave: Toxina botulínica, dolor crónico, dolor neuropático, dolor miofascial, osteoarticular, evidencia.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Since 1989, the use of botulinum toxin (BTX) has been authorized for the treatment of strabismus and blepharospasm. Since then, it has evolved in its use and applications and it is already a common treatment in different conditions.

OBJECTIVES: To review the existing bibliography, in relation to the use of botulinum toxin, in which some degree of evidence and adequate recommendation is verified, in the treatment of chronic pain in adults, not oncological, refractory to other therapies, as well as to assess its side effects and contraindications in its application.

MATERIAL AND METHODS: A data search was carried out in Medline, Embase, Scopus, UpToDate, Spanish Medical Index and OVID that included meta-analysis publications, Cochrane reviews, systematic reviews, case series and clinical cases, between January 2011 and March 2021. **RESULTS:** 208 publications that collected 2079 studies and reviews were analyzed, with a total of 23401 patients, who were classified for their analysis and study in the following sections: Migraines, facial-jaw pain, trigeminal neuralgias, neuropathic pain, postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, complex regional pain, myofascial pain, prostate and vaginal pelvic pain, osteoarthritis, post-surgical pain, Parkinson's and phantom limb pain. In each of them a bibliographic review was carried out; following the methodology of: Application, results, side effects and degrees of evidence and recommendations if they were concluded in the study.

CONCLUSIONS: Although there is a growing use of BTX-A in clinical practice, the information to guide the choice and the timing of its use remains limited.

-There is level A (effective) evidence for its use in chronic refractory migraines, chronic neuropathic pain, postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia (although some authors consider it as B in the latter two) and post-traumatic neuralgia.

-There is level B evidence (probably effective) for neuropathic pain, diabetic neuropathy, plantar fasciitis, piriformis syndrome, pain associated with total knee arthroplasty, neurogenic bladder disorders, female pelvic pain, chronic low back pain and neuropathic pain secondary to traumatic spinal cord injury

-There is level C evidence (possibly effective) for painful knee osteoarthritis

-For myofascial pain syndrome and Parkinson's, the level of evidence is not clear, although it is in hypersalivation. It is not effective in bruxisme.

Keywords: Botulinum toxin, chronic pain, neuropathic pain, myofascial pain, osteoarticular, evidence.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HISTORIA

¿Cómo hemos pasado de un veneno considerado, en un momento de la historia, un arma de destrucción masiva a un fármaco con múltiples aplicaciones terapéuticas?

La toxina botulínica proviene del *Clostridium botulinum* y está considerada la toxina más potente jamás descubierta.¹ Su aparición se remonta al siglo XIX, cuando en 1895, fue descubierta por el bacteriólogo belga Émile van Ermengem, profesor en la Universidad de Gante. Esta bacteria era la responsable de fabricar una proteína que provocaba la más poderosa sustancia neurotóxica conocida. Lo que se desconoce de ella es que está considerada un arma de destrucción masiva, y por ende está prohibida, por las convenciones de Ginebra y la convención sobre armas químicas del año 1972²

Fue en 1949 cuando se publicó el primer trabajo señalando como la toxina botulínica inhibía la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares de los músculos esqueléticos, y su posible aplicación en la espasticidad. Este descubrimiento se llevo a cabo por Burgen, Dickens y Zatman, y su primera aplicación médica fue para tratar la desviación ocular en el estrabismo³.

El uso de la Toxina Botulinica (BTX-A) fue aprobado por primera vez en 1989 por la *Food and Drugs Administration* (FDA) en EE. UU, para el tratamiento del estrabismo y el blefaroespasmos en pacientes mayores de 12 años.

En la actualidad cuando escuchamos la utilización de toxina Botulínica o Botox lo asociamos casi siempre a terapias de rejuvenecimiento en la Medicina cosmética, principalmente, en la corrección de arrugas en el rostro, como lo son las frontales, periorbitarias, nasales y periorales o de las bandas platismales en el cuello⁴.

De esta forma podría parecer que este fuese su único campo de aplicación, pero esto es un concepto ya superado puesto que se utiliza, desde hace ya muchos años, en muchas áreas de la medicina tales como la oftalmología, maxilofacial-odontología, fisioterapia, traumatología, neurología, vascular y en el tratamiento del dolor crónico, entre otros.

Fue en la década de los 80 cuando comenzó a aplicarse en estrabismos, blefaroespasmos, hemiespasmos faciales, distonía y en la cosmética propiamente dicha.

En los 90 se consolidó ya como una reconocida alternativa terapéutica en espasticidad y distonía⁵. Posteriormente se extendió su aplicación al tratamiento de trastornos autonómicos (sialorrea, hiperhidrosis), asimetría facial, cefalea tensional, migraña, dolor miofascial, dolor lumbar crónico, trastornos músculo esqueléticos^{6,7} y en los últimos años, se ha reconocido su claro efecto analgésico en el dolor neuropático.⁸

La toxina botulínica supuso una verdadera revolución en el tratamiento de las distonías focales y la espasticidad (sólo comparable a la levodopa en la enfermedad de Parkinson)⁸. Por ello es desde hace décadas un tratamiento rutinario en la práctica de muchos especialistas, incluyendo a neurólogos, especialistas en el tratamiento del dolor y rehabilitadores⁹.

1.2. ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La fórmula química es: $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$ y está formada por dos cadenas; una cadena pesada (H) y una cadena ligera (L). [IMÁGEN 1](#)

La cadena H se une a los ganglios y a un receptor de proteínas ubicados en las terminaciones nerviosas presinápticas, mientras la cadena ligera bloquea la liberación de acetilcolina, lo que genera una parálisis. Encontramos 7 tipos distintos, clasificándose de la A a la G, aunque clínicamente solo tienen utilidad el tipo A y B.¹⁰

Una de sus características es la longevidad de la acción de la toxina, siendo la proteasa la que tiene mayor relevancia al evitar los mecanismos de degradación celular y sobreviviendo en el citoplasma un largo periodo de tiempo¹¹.

1.3. FORMAS DE ADMINISTRACION:

La dosis estandarizada es de 1 a 7 ml/kg en el adulto.

Para su uso analgésico generalmente se administra vía subcutánea en diversos puntos dentro del área dolorosa, así como a nivel intramuscular en localizaciones como el cuello y cabeza (migrañas refractarias).

Otra de las opciones de aplicación es la intradérmica usándose esta forma cuando lo que se busca es un efecto mucho más localizado sin invadir espacios vecinos. También puede utilizarse en forma perineural o en bloqueos nerviosos periféricos.

Cada envase debe conservarse en neveras convencionales, aporta 100 U liofilizadas, que deben diluirse con 2 cc de suero fisiológico para obtener 2.5 U. por cada 0,1 ml de solución o 1 cc para obtener 5 U por 0.1 ml, dilución que es la mas frecuentemente utilizada.

Su uso está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida al complejo de neurotoxina (900 kD) tipo A de Clostridium botulinum y en pacientes con miastenia gravis o síndrome de Eaton-Lambert.

No se disponen de datos suficientes sobre su uso en mujeres embarazadas y no se recomienda el uso durante el embarazo a no ser que sea totalmente necesario. Se desconoce si la toxina botulínica se excreta por la leche materna, por lo que tampoco se recomienda su uso durante la lactancia.

No se deben exceder las dosificaciones y frecuencias de administración recomendadas, un exceso de dosis o la administración demasiado frecuente del producto, puede dar como resultado la formación de anticuerpos lo que puede conducir a la aparición de resistencia frente al tratamiento.

Se deberá tener precaución al administrarla cuando exista inflamación en el sitio de inyección deseado o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Tiene aprobadas en ficha técnica todas o alguna de las indicaciones siguientes: tratamiento de la espasticidad, blefaroespasma, tortícolis espasmódico, vejiga hiperactiva, hiperhidrosis axilar y migraña crónica. Conforme aumenta el conocimiento práctico en el manejo de la BTX-A, se van ampliando los usos de esta incluyendo el tratamiento del dolor de distinta naturaleza nociceptiva o neuropática.

Los posibles efectos secundarios de la toxina botulínica se recogen en la [TABLA I](#) y en el prospecto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [ANEXO 1](#)

1.4. CAMPOS DE UTILIZACION O APLICACIÓN

Tal y como hemos mencionado, su aplicación en los diversos campos de la medicina es muy variada. Entre estas destacan su uso en:

OFTALMOLOGIA. Tratamiento de estrabismos refractarios¹²

MAXILOFACIAL: En distonías, espasmos hemifaciales¹³, tratamiento de tortícolis, de la hipertrofia maseterina, patologías de la articulación temporomandibular¹⁴, así como las mialgias masticatorias, luxación recidivante de la mandíbula, bruxismo¹⁵ o dolor mandibular¹⁶ u oral¹⁷.

NEUROLOGÍA: La neurología es una de las especialidades médicas en la que la toxina aporta mayores beneficios terapéuticos en cuanto a su efecto sobre el músculo estriado, la distonía y la espasticidad, como es el caso del síndrome de motoneurona superior. También sobre la Hiperhidrosis Axilar primaria severa.¹⁸

La toxina botulínica supuso una verdadera revolución en el tratamiento de las distonías focales y la espasticidad (sólo comparable a la levodopa en la enfermedad de Parkinson).¹⁹

VASCULAR: Tratamiento de la isquemia periférica refractaria al manejo farmacológico o quirúrgico, así como en pacientes diagnosticados con fenómeno de Raynaud, tanto primario como en casos de esclerosis sistémica.²⁰

DOLOR CRONICO: Es en esta área de la medicina donde se está realizando una extensión más generalizada de su aplicación en aquellas patologías refractarias a otros tratamientos.

Algunas de estas, y que iremos desarrollando a lo largo del presente trabajo, son su aplicación en el dolor miofascial²¹, así como el dolor asociado con el espasmo muscular crónico y el de la fibromialgia.²²

También en patologías tan diversas como la Neuralgia del trigémino, la neuralgia occipital²³, cefaleas tensionales y migrañas crónicas, en sus diferentes variedades, dolor del miembro fantasma²⁴ y distonías cervicales²⁵.

Se ha aplicado de forma intraarticular en dolor crónico de hombro por osteoartritis y artritis reumatoide²⁶, o a nivel de epicóndilo, rodillas o caderas, en casos de atrapamientos nerviosos y en patologías tan diversas como el síndrome del Túnel Carpiano o en la fascitis plantar²⁷.

Otra área donde se está extendiendo de una forma mas amplia es en el caso en los dolores refractarios a otros tratamientos como son el dolor neuropático periférico²⁸ o central²⁹, síndrome regional complejo³⁰, dolor pélvico crónico ³¹ y neuralgias en general; incluyendo la neuralgia postherpética, así como en el dolor postquirúrgico refractario de toracotomías y esternotomias.³²

Por todo ello la toxina botulínica es desde hace décadas un tratamiento rutinario en la práctica de neurólogos, especialistas en el tratamiento del dolor y rehabilitadores. Su mecanismo de acción en los diferentes tratamientos en el dolor crónico se recoge en la [imagen 2](#)

1.5. DEFINICIONES, MECANISMO DE ACCIÓN Y APLICACIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (BTX-A):

1.5.1. MIGRAÑAS

La migraña crónica (MC) es un trastorno neurológico muy complejo que produce una gran discapacidad e impacto en la calidad de vida de los que la padecen. La Clasificación Internacional de las Cefaleas define la MC como un mínimo de 15 días de cefalea al mes, durante más de 3 meses, de los cuales 8 días o más cumplen criterios de migraña con o sin aura o responden al tratamiento específico de migraña. Su complejidad se basa en que en su patogenia están implicadas múltiples vías sensitivas, redes emocionales, sistemas autonómicos y funciones corticales.

La administración de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento preventivo de la MC ha supuesto un gran cambio en el manejo terapéutico de estos pacientes. Estudios

posteriores al 2010 han confirmado su eficacia, seguridad, mejoría en calidad de vida, ahorro en costes y efecto a largo plazo.³³

Aunque el efecto analgésico de la toxina en la MC no está totalmente claro, las teorías al respecto parecen que no solo lo explican por su capacidad de inhibir la liberación de acetilcolina a nivel presináptico, produciendo un efecto relajante a nivel de la musculatura pericraneal, sino que además se conoce el papel y la importancia de otras vías implicadas en este efecto analgésico.

Así, la toxina produce inhibición de liberación de mediadores nociceptivos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, glutamato y sustancia P de terminaciones periféricas aferentes. Esto produce una inhibición de la inflamación neurogénica y secundariamente de la sensibilización periférica de fibras nociceptivas, con lo que se reducen las señales dolorosas periféricas al sistema nervioso central y, de esta forma, se reduce la sensibilización central, que es lo que finalmente explica la cronificación de la migraña.

1.5.2. DOLOR MIOFASCIAL

El síndrome miofascial es un cuadro de dolor regional de origen muscular, localizado en un músculo o grupo muscular y que fue definido en 1999 de acuerdo con los criterios de Simons y Travell como, la presencia de: 1) una banda tensa palpable en un músculo accesible, 2) un punto referido a la palpación, 3) una tensión del músculo que causa un rango de movimiento restringido y 4) un dolor localizado en una región, generalmente unilateral o irradiado.

Las causas están relacionadas con factores biomecánicos de sobrecarga, sobreutilización muscular o microtraumatismos repetitivos. No se conoce la fisiopatología exacta, pero parece deberse a una disfunción de la placa motora por liberación excesiva de acetilcolina.

En el diagnóstico es fundamental la historia clínica, la exploración física y un adecuado aprendizaje del examen muscular de los Puntos gatillo (PG).

Es precisamente la interacción con la Acetilcolina la que puede suponer una efectividad en el tratamiento con BT-A ya que esta interfiere en la contracción muscular al evitar la

liberación de la acetilcolina de las terminaciones nerviosas motoras en la unión neuromuscular y, además, tiene un efecto analgésico sobre la nocicepción mediado por una inhibición de la liberación de neurotransmisores de los nociceptores periféricos que es bastante independiente de su efecto sobre la liberación de acetilcolina en la terminal del nervio motor.³⁴

1.5.3. DOLOR FACIAL Y MANDIBULAR

La BTX-A induce la relajación muscular en aquellos músculos en los que se aplica; en el caso de los músculos maseteros disminuye la contracción muscular excesiva, tanto en reposo como durante los movimientos de masticación. El efecto clínico de la BTX-A sobre el bruxismo (BRX) puede observarse de 2 a 4 días después de la inyección inicial. La duración de sus efectos beneficiosos puede alcanzar hasta 6 meses cuando se realiza el tratamiento por primera vez, y podría ser más duradero si se siguen aplicando nuevas dosis de BTX-A periódicamente.³⁵

No obstante, hay que recordar la posible participación del resto de músculos implicados en la masticación, siendo necesario examinar la participación de los músculos temporales y la de los pterigoideos, aunque es más difícil evaluar el papel que juegan debido a que su palpación es intraoral y el examen mediante ecografía no es accesible.

La aplicación de BTX-A, en cualquiera de los músculos mencionados, es beneficiosa, también, para reducir los signos y síntomas del bruxismo, así como para reducir la hipertrofia muscular si ya se hubiera producido

En su mecanismo de acción se diferencian tres fases: a) unión presináptica e internalización b) reducción y translocación, y c) inhibición de la liberación de acetilcolina de acetilcolina

Esta última se inhibe cuando la toxina botulínica produce la inactivación de una o más proteínas neuronales involucradas en la exocitosis, ya sea a nivel del transporte, la unión o la fusión vesicular.

1.5.4. SINDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC o CRPS en inglés) se caracteriza por hiperalgesia, alteraciones autonómicas y tróficas de huesos, músculos y piel. Está producido por una inflamación neurogénica y deterioro del sistema nervioso simpático.

La Asociación Internacional para el Tratamiento del Dolor (IASP) estableció que el dolor neuropático (NP) es causado por un daño o disfunción primaria en el sistema nervioso.

Puede ocurrir espontáneamente, ya sea continuo o intermitente, o puede ser provocado por un estímulo; en general, los sujetos lo describen como ardor, picazón, punción y entumecimiento.

Sin embargo, son dos los síntomas molestos y prominentes que caracterizan este dolor: hiperalgesia y alodinia.

Puede producirse de manera aislada o asociando el binomio: Dolor neuropático - dolor nociceptivo o dolor mixto

La presencia de un componente de dolor neuropático no excluye un componente de dolor nociceptivo adicional en el mismo paciente (por ejemplo, dolor de úlcera en el pie y neuropatía diabética dolorosa adicional). En algunos casos, como los llamados síndromes de dolor mixto, no siempre es posible establecer una distinción clara.

La toxina botulínica (BTX-A) actúa en la unión neuromuscular y bloquea la liberación de acetilcolina de sus vesículas presinápticas al escindir las proteínas SNARE (N-ethylmaleimida soluble), lo que produce parálisis muscular.

Sin embargo, el efecto sobre el dolor neuropático parece ser independiente del efecto sobre los músculos y parece estar mediado por una reducción de la liberación de mediadores proinflamatorios de los nervios periféricos y los ganglios de la raíz dorsal (sustancia P, CGRP (gen de calcitonina péptido relacionado), glutamato)³⁶

1.5.5. DOLOR NEUROPÁTICO EN GENERAL (Periférico y central)

El dolor neuropático se define como un dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial.

El dolor neuropático periférico puede estar causado por lesiones o enfermedades nerviosas. Son causas importantes la radiculopatía lumbar (“ciática”), la neuralgia postherpética (dolor persistente posterior a un episodio de herpes), la neuropatía diabética, la neuropatía relacionada con el VIH y el dolor postquirúrgico crónico.

El dolor neuropático central puede aparecer después de un ictus o de una lesión en la médula espinal, en la esclerosis múltiple o en otras afecciones neurológicas y metabólicas.

Este dolor se caracteriza por la aparición de síntomas desagradables como dolor fulgurante o de quemazón, hipoestesia, sensibilidad alterada y sensaciones difíciles de describir.

Sin embargo, muchos dolores pueden tener características neuropáticas, incluido el dolor producido por afecciones normalmente “no neuropáticas” (p. ej: artrosis o dolor canceroso).

Este dolor definido inicialmente como un fenómeno de disfunción del sistema nervioso se lo ha conceptualizado, a través de un grupo de expertos, como una lesión o enfermedad que afecta particularmente el sistema somatosensorial, incluyendo fibras A beta, A delta y C y neuronas centrales. Esta condición dolorosa crónica se caracteriza frecuentemente por una discrepancia entre los signos objetivos de daño tisular, la magnitud del dolor y la discapacidad que produce. Hay que considerar que ciertos cuadros de DN pueden producirse con el compromiso directo del sistema nervioso central (SNC). Después de la injuria aguda, el sistema nervioso responde inapropiadamente al daño a través de múltiples mecanismos estructurales y de modulación. Este síndrome doloroso recibe el nombre de dolor neuropático central (DNC).

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al Dolor neuropático (NP) no se comprenden completamente. Se han sugerido varias hipótesis que incluyen sensibilización de nociceptores; (excitabilidad ectópica anormal de las neuronas

afectadas; desinhibición del control de la nocicepción en la red a nivel espinal); dolor mantenido por simpatía y procesos de reorganización del SNC.

La sensibilización al dolor neuropático de los nociceptores juega un papel importante. Los estímulos específicos con diferentes modalidades, como los estímulos mecánicos, térmicos y químicos nocivos, pueden activar los nociceptores. Se localizan en las terminaciones nerviosas libres de las fibras C amielínicas y de las fibras A δ ligeramente mielinizadas. Su activación se desencadena por sustancias exógenas o endógenas que comprenden mediadores inflamatorios (bradicinina, prostaglandinas y otros derivados del ácido araquidónico), factores de crecimiento como factores de crecimiento nervioso y neurotransmisores que incluyen neuroquininas, histamina, serotonina, noradrenalina y sustancias excitadoras.

Estas sustancias se liberan después de una lesión nerviosa y una degeneración walleriana que produce un dolor neuropático característico. La excitabilidad ectópica anormal de las neuronas afectadas es responsable del dolor punzante y ardiente. Después de una lesión nerviosa, la excitabilidad alterada de las fibras A δ y C pequeñas o amielínicas se produce por el aumento de la concentración y la inestabilidad de todos los tipos de canales de sodio activados por voltaje. La activación pronociceptiva y la disminución de las influencias inhibitorias pueden aumentar la transmisión sináptica a nivel de la red espinal. El mecanismo del dolor mantenido por simpatía podría deberse a la interacción entre los sistemas autónomo y somatosensorial anatómicamente distintos. Esta condición probablemente incluye la expresión de los receptores adrenérgicos α en las fibras sensoriales aferentes primarias, que responden a las catecolaminas. Los estudios histológicos en ratas han demostrado que después de una lesión del nervio ciático, puede ocurrir un aumento del acoplamiento de las fibras simpáticas con los ganglios de la raíz dorsal. El brote simpático forma madejas en forma de cesta alrededor de los somas de algunas neuronas sensoriales primarias y las observaciones ultraestructurales han revelado que estos brotes crecen en la superficie de las laminillas gliales que se forman en las neuronas ³⁷

1.5.6. NEURALGIAS

La neuralgia se define como un síntoma provocado por una alteración del sistema nervioso consistente en un trastorno sensitivo o dolor sin que la función motora se vea afectada.

Si afecta a los nervios periféricos, provoca una alteración de la zona inervada correspondiente al nervio.

La neuralgia postherpética (NPH) se define como el dolor crónico que aparece como complicación a una infección por el virus herpes zóster. La prevalencia es de 9-34 % del total de los casos, siendo la complicación más frecuente tras la infección viral y afecta aproximadamente al 50 % de los individuos de más de 90 años que han tenido una erupción de herpes zóster.

Generalmente se manifiesta tras la resolución de las lesiones dérmicas, aunque en algunos casos la NPH puede ocurrir meses o años después de la resolución del evento inicial. Complicaciones tales como ictus, encefalitis o mielitis son relativamente raras mientras que la afectación oftálmica trigeminal resulta más frecuente y su padecimiento repercute de forma grave en la calidad de vida de las personas que lo padecen. La edad, la presencia de pródromos severos en el herpes zóster, así como el dolor intenso y lesiones en la fase aguda se consideran factores de riesgo para padecer neuralgia postherpética.

En el caso del manejo de la neuralgia del trigémino, este resulta con frecuencia complejo; se han propuesto diversas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas con beneficio variable. El tratamiento farmacológico incluye anticonvulsivantes, inflamatorios no esteroideos, antidepresivos y opioides. Se investiga continuamente buscando nuevas propuestas terapéuticas, como es el caso de la toxina botulínica tipo A

La primera publicación acerca del beneficio analgésico de la BTX-A en el tratamiento de la neuralgia del trigémino se debe a Micheli y cols. en 2002³⁸

A partir de entonces se han ido publicando diferentes ensayos clínicos con resultados prometedores en el alivio del dolor neuropático por neuralgia trigeminal diabética, de origen traumático o polineuropatía.

El efecto analgésico de la toxina botulínica tipo A, en el tratamiento de este tipo de dolor, no es simplemente producido por la relajación muscular a través de la inhibición de la liberación de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Además, actúa a nivel de los neuropéptidos inflamatorios (sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina). La sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina son neurotransmisores producidos por neuronas del ganglio de la raíz dorsal y neuronas sensitivas primarias.

La inhibición de su liberación disminuye la sensibilidad y el dolor en las áreas afectadas donde es aplicada la toxina y a su vez contribuye a disminuir la sensibilización periférica y central.

La evidencia clínica respalda el uso de la toxina botulínica tipo A en el manejo de este tipo de dolor, el cual es causado por cualquier agresión o disfunción del sistema nervioso periférico o central. Los resultados de varios estudios clínicos demuestran su eficacia antinociceptiva en dolor neuropático por neuralgia postherpética (NPH), neuralgia del trigémino, neuralgia postraumática y postquirúrgica, neuropatía diabética y dolor por miembro fantasma.

1.5.7. DOLOR PÉLVICO, VAGINAL Y PROSTÁTICO

El dolor pélvico crónico (DPC/ CPP) se define como dolor e inflamación crónicos en los órganos pélvicos durante más de seis meses

La inyección de toxina botulínica tipo A en los músculos hipertónicos del suelo pélvico puede ayudar a relajar la musculatura.

Los músculos que se inyectan en el tratamiento con CPP incluyen el obturador interno, el elevador del ano (pubococcígeo, iliococcígeo y puborrectal) y coccígeo. Generalmente, las inyecciones se pueden realizar con seguridad bajo sedación consciente combinada con anestesia local.

Se suelen utilizar puntos de referencia anatómicos identificados mediante palpación manual.

Para la ubicación precisa de los sitios de inyección, se propusieron algunas técnicas de guía de la aguja, que incluyen electromiografía, estimulación eléctrica, ultrasonido, fluoroscopia y / o tomografía computarizada

El uso de toxina botulínica para diferentes afecciones musculoesqueléticas se describió en la década de 1990. Brin y Vapnek³⁹ realizaron por primera vez el uso de BoNT para el vaginismo en 1997. Desde entonces, el botox se ha utilizado cada vez más para los espasmos musculares del suelo pélvico.

El examen vaginal es clave para el diagnóstico y los músculos tensos son fácilmente palpables y generalmente suficientes para hacer el diagnóstico de espasmo del suelo pélvico en el examen vaginal. Se pueden utilizar electromiografía (EMG) y perineometría para ayudar al diagnóstico.

Para la ubicación precisa de los sitios de inyección, se han utilizado algunas técnicas de guía de la aguja, que incluyen electromiografía, estimulación eléctrica, ultrasonido, fluoroscopia y / o tomografía computarizada⁴⁰

1.5.8. DOLOR ARTICULAR

Se han comunicado⁴¹ mejoras significativas en el dolor y la funcionalidad de diferentes procesos degenerativos no sólo a nivel de la rodilla, sino también en el hombro, las sacroilíacas, las facetas cervicales y, en un caso, en la articulación esternoclavicular. En general, los trabajos demuestran una duración de la eficacia de 2-12 meses tras una sola inyección, y una tolerabilidad excelente, sin efectos secundarios locales ni generales.

Según se desprende de experimentos llevados a cabo durante esta década, La BTX-A no solamente actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la placa motora, sino que también bloquea importantes nociceptores como la sustancia P, el péptido genéticamente relacionado con la calcitonina (CGRP) y el glutamato

1.5.9. OSTEOARTROSIS y OSTEOARTRITIS

Su efecto implica al complejo receptor proteínico SNARE (Soluble N-etilmaleimide sensitive factor Attachment Protein Receptor) que permite la unión de la membrana vesicular sináptica y de la membrana plasmática terminal de los nervios periféricos con la consiguiente liberación de neurotransmisores como la acetilcolina. La toxina actúa fragmentando a la proteína SNAP-25 (soluble NSF attachment protein), una parte del

complejo SNARE, impidiendo la fusión de membranas y por tanto la liberación de neurotransmisores.

La inhibición de liberación de acetilcolina genera la actividad paralítica de la toxina.

Inicialmente se pensó que este efecto muscular era el responsable del alivio del dolor secundario, pero estudios posteriores precisaron que la analgesia precedía al efecto muscular. La toxina no solo inhibe la liberación de acetilcolina, sino que también inhibe otros neurotransmisores como la sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la glutamina, así como a los receptores N-metil-D aspartato (NMDA) y receptores de potencial transitorio vanilloide tipo 1 (TRPV1). Ello lleva a pensar que la toxina botulínica podría tener una acción directa sobre la nocicepción⁴²

1.5.10. DOLOR LUMBAR Y CIÁTICO

Mismos mecanismos de acción que el dolor de la osteoartritis en general.

1.5.11. DOLOR POST-TORACOTOMIAS y CICATRICES

Mencionado el mecanismo de acción en el apartado de dolor neuropático

A lo largo de este trabajo iremos desglosando las terapias en que se utiliza en el campo del tratamiento del dolor crónico y sus diferentes grados de recomendación (Tabla 2) y de evidencia (Tabla 3) en relación con los resultados obtenidos en la bibliografía revisada.

2.OBJETIVOS:

2.1. PRIMARIO

Revisar la bibliografía existente, con relación al uso de la toxina botulínica en el dolor crónico del adulto, no oncológico, refractario a otros tratamientos.

2.2. SECUNDARIOS:

- Valorar sus efectos secundarios y contraindicaciones en su aplicación
- Valorar los grados de evidencia y recomendaciones que se aplican en los diferentes estudios realizados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de datos en Medline, Embase, Scopus, UpToDate, Índice Médico Español y OVID que incluyera publicaciones de metaanálisis, revisiones Cochrane, revisiones sistemáticas, series de casos clínicos, entre enero de 2011 y Marzo de 2021.

Se utilizaron como motores de búsqueda las palabras

Botulinum Toxin y el operador booleano con la palabra “and”:

Pharmacology and Therapeutic

Chronic pain

Roles in Pain States

Mechanisms of Action on Pain

Treatment of refractory pain with botulinum Toxin

Treatment of chronic pelvic pain vaginismus and vulvar pain disorders.

Chronic migraine

Persistent Myofascial Pain

Complex regional pain syndrome

Chronic daily headache

Intra-articular injections of botulinum

Toxin a for refractory joint pain

Injections for neck pain

Trigeminal neuralgia

Parkinsonism

Phantom limb

Pain and sciatica

Osteoartrosis

osteoarthritis.

Toxin for chronic post-thoracotomy pain.

Post-Zoster-Neuralgie

Se obtuvieron 850 resultados, que una vez aplicados los filtros de fechas y descartando aquellos sin grados de recomendación o niveles de evidencia adecuados (Tablas III y VI) quedaron reducidos a 208. Asimismo, incluimos ensayos y casos clínicos que tuvieran un interés específico

De esta forma se fueron analizando los diferentes trabajos publicados con relación a las palabras claves utilizadas y que se clasificaron para su estudio en los siguientes apartados:

- 1- MIGRAÑAS
- 2- DOLOR FACIAL -MANDIBULAR
- 3- NEURALGIA DEL TRIGEMINO
- 4- NEURALGIAS-DOLOR NEUROPÁTICO
- 5- NEURALGIA POSTHERPÉTICA
- 6- NEUROPATIA DIABETICA
- 7- DOLOR REGIONAL COMPLEJO
- 8- DOLOR MIOFASCIAL
- 9- DOLOR PÉLVICO, VAGINAL Y PROSTÁTICO

10-OSTEOARTROSIS-OSTEOARTRITIS

13-DOLOR POSTQUIRÚRGICO

14-PARKINSSON y ESPASTICIDAD

15-MIEMBRO FANTASMA

En total se revisaron 2079 estudios, metaanálisis y casos clínicos, que incluyeron un total de 23401 pacientes.

En cada uno de ellos se efectuó una revisión de la bibliográfica; siguiendo la metodología de: Aplicación, resultados, efectos secundarios y grados de evidencia y recomendaciones si se concluían en el estudio.

TABLA II. GRADOS DE RECOMENDACIÓN

CLASE DE RECOMENDACION	DEFINICION
CLASE I	Recomendación clara de un procedimiento o tratamiento por su beneficio
CLASE II A	Recomendación de un procedimiento o tratamiento con divergencia de opinión sobre su beneficio
CLASE II B	Recomendación en favor de un procedimiento o tratamiento con indicación no bien establecida
CLASE III	Procedimiento o tratamiento contraindicado
NIVEL DE EVIDENCIA	
NIVEL DE EVIDENCIA A	Evidencia en múltiples ensayos clínicos
NIVEL DE EVIDENCIA B	Evidencia de un solo estudio o múltiples no aleatorizados
NIVEL DE EVIDENCIA C	Consenso basado en opiniones de expertos, registros o estudios retrospectivos

TABLA III. NIVELES DE EVIDENCIA

LEVEL OF EVIDENCE A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
LEVEL OF EVIDENCE B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
LEVEL OF EVIDENCE C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries

4. RESULTADOS:

4.1 MIGRAÑAS

Se han encontrado 14 artículos relevantes que incluyeron a 8.138 pacientes y un total de 548 estudios (ver Tabla IV); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA IV- MIGRAÑAS (8.138 PACIENTES. 548 ESTUDIOS)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
Torres Ferrus M 2020	Estudio prospectivo	395 pacientes	Migraña cónica	100 UI (distribuida)	Significativos	Si
Bellon G 2019	Revisión 90 trabajos. 28 ensayos	4190 pacientes	Migraña cónica	100-200 UI (distribuida)	Significativos	Si
Agostini 2019	Revisión	-	Migraña cónica	100 UI	Significativos	Si
Herd 2019	Base de datos Cochrane Database	4190 pacientes	Migraña cónica	100-200 UI	Significativos No con Topiramato No con Valproato	Si
Freund 2019	Revisión sistemática	300 pacientes	Migraña cónica Cefalea tensional	100-200 UI	Significativa MC No significativa en cefalea tensional	Si
Barad 2019	Ensayo clínico	402 pacientes	Migraña cónica	100-200 UI	Significativa	Si
Mimeh 2019	Base de Datos	260 trabajos	Migraña cónica	100-200 UI	Significativa	Si
Alpuente 2019	Ensayo clínico	578 pacientes	Migraña cónica	100-200 UI	Reducción significativa	Si
Winner 2019	Ensayo clínico	373 pacientes	Migraña cónica	100 -200 UI	Reducción significativa	Si
Castrillo 2018	Ensayo clínico	69 pacientes	Migraña cónica	100 -200 UI	Reducción significativa	Si
Blumenfeld AM 2018	Ensayo clínico	716 pacientes	Migraña cónica	100-200 UI		Si
Wieckiewicz M 2017	Estudio prospectivo	288 estudios	Migraña cónica	100 -200 UI	Mejoría significativa	Si
Ashkenazi A 2013	Revisión	-	Migraña cónica	10-200 UI	Mejoría significativa	Si
Jackson JL 2012	Metaanálisis Bases de Datos Cochrane	1115 pacientes	Migraña crónica	100-200 UI	Significativo	Si

4.2. DOLOR ARTICULACION TEMPOROMANDIBULAR

Se han encontrado 9 artículos relevantes que incluyeron a 173 pacientes en ensayos clínicos controlados y un total de 930 estudios en búsquedas en bases de dato (ver Tabla V); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA V- ARTICULACION TEMPOROMANDIBULAR (PACIENTES: 173 ESTUDIOS: 930)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME/ ENFERMEDAD	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
Kaya DI 2021	Ensayo clínico	40 pacientes	Bruxismo	50-75 UI	Efectiva en comparación con férula oclusiva	Si
La Fleur P 2020	Informe	Revisión guías clínicas	Articulación témporo. mandibular	-	No está autorizada en Canadá	No
Shandilya S 2020	Ensayo clínico	20 pacientes	Anquilosis articulación témporo mandibular tras cirugía	50-100 UI	Mejoría significativa	-
Thambar S 2020	Revisión de Base de Datos	7 estudios con evidencia	Articulación témporo. mandibular y dolor masticatorio	50-100 UI	Datos no concluyentes	No
Machado D 2020	Revisión de Base de Datos	12 estudios con evidencia	Articulación témporo. mandibular	50-75 UI	No significativa	No
Awan KH 2019	Revisión de Base de Datos	7 estudios con evidencia	Articulación témporo. mandibular	50-100 UI	No significativa	No
Ghavimi MA 2019	Ensayo clínico	61 pacientes	Articulación témporo. mandibular	50 UI	Reducción significativa	Si
De la Torre Canales 2017	Revisión de Base de Datos	904 trabajos identificados	Bruxismo	50-100UI	Reducción significativa no concluyente	No
Thomas NJ 2017	Ensayo clínico	52 pacientes	Artritis articulación témporo. mandibular	50-75 UI	Reducción significativa	Si

4.3. NEURALGIA DEL TRIGEMINO

Se han encontrado 17 artículos relevantes que incluyeron a 684 pacientes y un total de 57 estudios y revisiones (Tabla VI); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA VI. NEURALGIA DEL TRIGÉMINO (684 PACIENTES. 57 ESTUDIOS)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME/ ENFERMEDAD	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
Chen WJ 2021	Estudio	ratas	Neuralgia del trigémino inducida	BTX-A (distribuida)	Significativos	Si
Zhang H 2020	Ensayo clínico	45 pacientes	Neuralgia del trigémino	50-UI	Significativos	Si
Rubis 2020	Revisión Bibliográfica	4 ensayos aleatorizados	Neuralgia del trigémino	50-75 UI	Significativos	Si
SerreraFigallo 2020	Revisión Bibliográfica	3 ensayos aleatorizados	Neuralgia del trigémino	50-100 UI	Significativos	
Zang H 2019	Estudio prospectivo	152 pacientes	Neuralgia del trigémino	50-75 UI	Significativos	Si
Ostrrowski 2019	Revisión Bibliográfica	7 estudios	Neuralgia del trigémino	50-100 UI	Significativos	Si
Wu.S 2019	estudio de cohortes retrospectivo	104 pacientes	Neuralgia del trigémino	50-75 UI	Significativos	Si
Muñoz Lora 2019	Revisión sistemática	-	Neuralgia del trigémino	.	Significativos	Si
Moore 2019	Revisión sistemática	17 estudios	Neuralgia del trigémino	50-100 UI	Significativos	Si
Sridharan K 2018	Base de datos	-	Neuralgia del trigémino	-	Significativos	Si
Meng F 2018	Base de datos	12 ensayos	Neuralgia del trigémino	50-100 UI	Significativos	Si
Castillo-Álvarez F 2017	Revisión sistemática	No disponible	Neuralgia del trigémino	50-100 UI	Significativos	Si
Sandrini G 2017	Revisión sistemática	4 estudios 178 pacientes	Neuralgia del trigémino	50-100 UI	Significativos	Si
Türk Börü Ü 2017	Ensayo clínico	27 pacientes	Neuralgia del trigémino	100 UI	Significativos	Si
Morra ME 2016	Revisión sistemática	4 estudios 178 pacientes	Neuralgia del trigémino	50-100 UI	Significativos	Si
Oh HM 2015	Revisión sistemática	No disponible	Neuralgia del trigémino	-	Significativos	Si
Hu Y 2013	Revisión sistemática	5 estudios prospectivos 1 estudio a doble ciego	Neuralgia del trigémino	50-100 UI	Significativos	Si

4.4. NEUROPATICO GENERAL

CENTRAL Y PERIFÉRICO

Se han encontrado 11 artículos relevantes que incluyeron a 720 pacientes y un total de 12 estudios y revisiones (Tabla VII) ; siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA VII. DOLOR NEUROPÁTICO (720 PACIENTES.12 ESTUDIOS)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME/ ENFERMEDAD	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
Luvisetto S. 2020	metaanálisis incluyen trabajos de origen central y periférico	12	Neuralgia LME ¹ : detrusor. espasticidad,	100-200 UI	Significativos	Si
De Icco R 2019	Ensayo clínico	25 pacientes	Neuralgia accidente cerebrovascular LME	50-200-UI	Significativos	Si
Park JP 2019	Revisión Bibliográfica Casos clínicos	598 pacientes	Neuralgia LME	50-500 UI	Significativos	Si
Wang 2020	Revisión Bibliográfica	-	Neuralgia periférica y central	50-100 UI	Significativos	ai
Ly 2017	Ensayo clínico	44 pacientes	Dolor neuropático	200 UI	Significativos	Si
Schuler 2019	Caso clínico	1 paciente	Neuralgia periférica	50 UI	-	No
Puentes 2019	Casos clínicos	4 pacientes	Neuralgia periférica	50-75 UI	Significativos	Si
Park 2017	Revisión sistemática	-	Neuralgia refractaria a otros tratamientos	50-200 UI	Significativos	Si
Eitner L 2017	Ensayo clínico	46 pacientes	Neuralgia periférica refractaria	100 UI	Significativos	Si
Mittal 2016	Base de datos		Neuralgia postraumática. postherpética y diabética	50-200 UI	Significativos	Si
Moon 2016	Casos clínicos	2 pacientes	Neuralgia diabética y postherpética refractaria	50. UI	-	-

¹ LME: Lesión de médula espinal

4.5. NEURALGIA POSTHERPETICAS

Se han encontrado 9 artículos relevantes que incluyeron a 355 pacientes y un total de 29 estudios (Tabla VIII) ; siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación.

TABLA VIII. NEURALGIA POSTHERPÉTICA (355 PACIENTES. 29 ESTUDIOS)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME/ ENFERMEDAD	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
Wen B, 2020	metaanálisis	12	Neuralgia post-herpética	50-UI	Significativos	Si
Hu Y 2020	Ensayo clínico	13 pacientes	Neuralgia post-herpética	50-100-UI	Significativos	Si
Li 2020	Metanálisis	94 pacientes	Neuralgia post-herpética	50-100 UI	Significativos	Si
Halb 2017	Revisión Bibliográfica	11 publicaciones	Neuralgia post-herpética	50-100 UI	Significativos	Si
Ding 2017	Ensayo clínico	58 pacientes	Neuralgia post-herpética	50-100 UI	Significativo	Si
Shackleton 2016	Bases de datos	6 ensayos clínicos	Neuralgia post-herpética	50-75 UI	Significativos	Si
Gadient 2015	Caso clínico Revisión	1 paciente 65 pacientes	Neuralgia post-herpética	50-100 UI	Significativos	Si
Apalla 2013	Ensayo clínico	30 pacientes	Neuralgia post-herpética	100 UI	Significativos	Si
Schelerth Guia Sociedad Alemana 2020	Revisión bibliográfica	94 pacientes	Neuralgia post-herpética	5-100 UI	Significativos	Si

4.6. NEUROPATIA DIABETICA

Se han encontrado 5 artículos relevantes que incluyeron a 207 pacientes y un total de 2 estudios, mas un estudio experimental en ratas. (Tabla IX); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA IX. POLINEUROPATÍA DIABÉTICA (207 PACIENTES. 2 ESTUDIOS)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME/ ENFERMEDAD	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
Wang CC 2020	Estudio retrospectivo	48 pacientes	Alteración vesical	100 UI	Significativos	Si
Taheri 2020	Ensayo clínico	141 pacientes	Polineuropatía diabética periférica	150 UI	Significativos	Si
Lakhan 2015	Metanálisis	2 estudios	Polineuropatía diabética periférica	150-200 UI	Significativos	Si
Chen WT, 2013	Ensayo clínico	18 pacientes	Polineuropatía diabética periférica	100 UI	Significativo	Si
Bach-Rojecky 2010	modelo en ratas	no figura	Polineuropatía diabética periférica	3-7 UI 1 U/Kg intratecal	Significativos	Si

4.7. DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA. SINDROME REGIONAL COMPLEJO (DSR- SDR)

Se han encontrado 15 artículos relevantes que incluyeron a 630 pacientes y un total de 231 estudios, mas un estudio experimental en ratas. (Tabla X); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA X. DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA. SINDROME REGIONAL COMPLEJO (630 PACIENTES.231 ESTUDIOS)

AUTOR/año	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
Schlereth T 2019	Metaanálisis Bases de Datos	58 pacientes	SDRC ²	100-200 UI	Significativo	Si
Giulia Bellon 2019	Caso clínico	1 paciente	Articulación glenohumeral	100 UI	Efectiva	-
Iolascon G, 2019	Base de datos		Dolor regional complejo	100-200 UI	Significativos	Si
Lessard L 2018	Estudio prospectivo	20 pacientes	SRC varios	100 UI (distribuidas)	Mejoría significativa	Si
Buonocore,M, 2017	Caso clínico	1 paciente	SRC post sección nerviosa	100 UI	Mejoría significativa	-
Park J 2017	Metaanálisis Bases de datos	60 pacientes	Neuropatía diabética	100 UI	Significativo	Si
		80 pacientes	SRC	100- 200 UI		
		17 pacientes	Miembro fantasma	100-200 UI		
		87 pacientes	Lesión de médula espinal	100-200 UI		
		276 pacientes	TIA	100-200 UI		
<i>Finnerup 2015</i>	Metaanálisis	229 estudios	SRC	50-200 UI	Significativo	Si
Intiso D 2015	Caso clínico	1 paciente	Lesión médula espinal y ulcera post traumática en nalga	60-150 UI	Reducción de dolor significativa	-
Jabbari 2011y Han 2014	Caso clínico	2 pacientes	Dolor neuropático postraumático	200 UI (distribuida)	Efectiva	-
Gashemi et al 2014	Base de Datos	40 pacientes	Polineuropatía diabética		Reducción significativa	Si
Kharkar 2011	Revisión	237 pacientes	SRC	100 UI	Mejoría significativa	Si
Shaw L., 2010	Caso clínico	1 paciente	Ictus-SRC	100 UI	Reducción significativa	-
Yuan et als. 2010	Ensayo clínico	18 pacientes	Polineuropatía diabética	50 UI	Reducción significativa	Si
Choi E 2010	Casos clínicos	2 pacientes	SRC	BTX-B 500 UI	Alternativa a AC contra BTX-A	-
Ranoux 2008	Ensayo clínico	25 pacientes	Neuralgia post traumática	100-200 UI	Reducción significativa	Si

² Síndrome regional complejo (SRC)(SDRG)

4.8. DOLOR MIOFASCIAL GENERAL

Se han encontrado 11 artículos relevantes que incluyeron a 280 pacientes y un total de 60 estudios, que incluyeron a un número mas amplio de pacientes. (Tabla XI); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABIA XI. DOLOR MIOFASCIAL GENERAL (208 PACIENTES. 60 ESTUDIOS)

AUTOR/año	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
Diep 2021	Ensayo clínico	-	Dolor miofascial de cuello y espalda	50-200 UI	Reducción de dolor significativa	Si
De la Torre Canales 2020	Ensayo clínico 1	100 pacientes	Dolor miofascial cara	50-100 UI		
Montes-Carmona 2020	Ensayo clínico	60 pacientes	Comparan Con Anestésicos locales y suero Dolor Miofascial masticatorio	50-100 UI	Mas Efectiva BTX-A P-si	Si
Chang 2020	Bases de Datos	19 estudios	Comparan con corticoides Dolor muscular hombro	100-200 UI	Mas efectiva, pero no se atreven a indicar grado de evidencia 1 Mas estudios	No
Ahmed 2019	Bases de Datos	33 estudios	Comparan con Anestésicos locales. Miofascial Muscular	100-200 UI	Mas efectivos AL P- si	Si
Safarpour 2018	Valorar niveles de evidencia	-	Dolor miofascial	50-200 UI	Significativos	Indeterminado
Kim 2018	Ensayo clínico	12 pacientes	Miofascial cervical y cintura escapular	100 UI	Reducción significativa	Si
Chaurand 2017	Ensayo clínico	11 pacientes	Dolor miofascial en maseteros	50-100 UI	Significativa reducción	Si
Abboud 2017	Ensayo clínico	25 pacientes	Dolor miofascial mandibular	50-100 UI	Reducción significativa	Si
Zhou 2014	Base de Datos	8 ensayos	Miofascial en general	50-200 UI	Reducción significativa	Si

4.9. DOLOR PELVICO CRÓNICO (DPC. CCP)

Se han encontrado 17 artículos relevantes que incluyeron a 659 pacientes y un total de 548 estudios (Tabla XII); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA XII: DOLOR PELVICO CRÓNICO (DPC. PCP) 659 PACIENTES. 72 ESTUDIOS)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME/ ENFERMEDAD	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
<i>Chuang</i> 2021	Revisión	-	Dolor pélvico crónico	20-300Ui	Significativos	Si
<i>Bautran</i> 2021	Estudio prospectivo	30 pacientes	Dismenorrea severa Dolor pélvico crónico	200 UI	Significativos	Si
Meister 2021	Revisión	9 estudios	Dolor pélvico crónico	100-200 UI	Significativos	Si
Luo 2020	Revisión	17 estudios	Dolor pélvico crónico	100-300 UI	Significativos	Si
Desrosier 2020	Base de datos	12 pacientes	Dolor pélvico crónico	40 UI	Significativos	Si
Nesbitt-Hawes 2013		60 pacientes		80 UI		
Morrissey 2015		30 pacientes		100-300 UI		
		37 pacientes		100 UI		
		-----		300 UI		
Chen 2020	Revisión sistemática	8 estudios 149 pacientes 141 pacientes	Dolor pélvico crónico Cistitis intersticial Síndrome de vejiga dolorosa	40-300 UJ	Significativos	Si
Karp 2019	Revisión sistemática	38 estudios	Dolor pélvico crónico	100-300 UI	Significativa	Si
<i>Tandon</i> 2019	Estudio prospectivo	28 pacientes	Dolor pélvico crónico	100 UI	Significativa	Si
Halder 2017	Ensayo clínico	50 pacientes	Dolor pélvico crónico	200 UI	Reducción significativa	Si
Purwar 2016	Revisión sistemática				Reducción significativa	Si
Jarvis		12 pacientes	Dispaurenia-Dismenorrea	10-100 UI		
Abbott		30 pacientes	Dolor pélvico crónico	80 UI		
Adelowo		29 pacientes		100-300 UI		
Morrissey		25 pacientes		300 UI		
Nesbitt-Hawes,	26 pacientes		100 UI			

4.10. PROSTATITIS

Se han encontrado 3 artículos relevantes que incluyeron a 9192 pacientes y 99 estudios; siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA XIII- PROSTATITIS (99 ESTUDIOS. 9192 PACIENTES)

AUTOR/ año	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
Franco 2020	Ensayo clínico	99 estudios 9119 pacientes	Prostatitis crónica severa	50-200 UI	Significativos	Si
Falahatkar 2015	Ensayo clínico 1	60 pacientes	Prostatitis crónica	50-100 UI	Significativos	Si
Gottsch 2011	Ensayo clínico	13 pacientes	Prostatitis crónica	100 UI	Significativos	Si

4.11. OSTEOARTROSIS-OSTEOARTRITIS

Se han encontrado 15 artículos relevantes que incluyeron a 1.837 pacientes y un total de 19 estudios (Tabla XIV); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA XIV: OSTEOARTROSIS-OSTEOARTRITIS (1.837 PACIENTES. 19 ESTUDIOS)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME/ ENFERMEDAD	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
<i>Yan</i> 2021	Ensayo clínico	97 pacientes	Síndrome Piriforme	50UI	Significativos	Si
<i>Blanshan</i> 2020	Metaanálisis	684 pacientes	Artrosis de rodilla Artrosis de hombro	100- 400UI	Significativos	Si
<i>Shi</i> 2020	estudio en ratas		Articular	5-10UI	Significativos	Si
<i>Durán-Hernández</i> 2019	Ensayo clínico	35 pacientes	Artrosis de cadera	500 UI	Significativos	Si
<i>Najafi</i> 2019	Ensayo clínico	30 pacientes	Artrosis de rodilla	100 UI	Significativos	Si
<i>Courseau</i> 2018	Revisión sistemática	6 estudios 382 pacientes	Artrosis refractaria	100-200 UI	Significativos	Si
<i>Eleopra</i> 2018	Ensayo clínico	46 pacientes	Artrosis de cadera	UI	significativa	Si
<i>Bao</i> 2018	Ensayo clínico	60 pacientes	Osteoartritis de rodilla	100 UI	Significativa	Si
<i>McAlindon</i> 2018	Ensayo clínico	158 pacientes	Artrosis de rodilla	200-400 UI	Reducción significativa	Si
<i>Gil</i> 2018	Ensayo clínico	60 pacientes	Artrosis de mano	50 UI	Reducción significativa	Si
<i>- Cogné</i> 2017	Ensayo clínico	60 pacientes	Dolor lumbar crónico por osteoartrosis	200 UI	Reducción significativa	Si
<i>-Fishman</i> 2017	Ensayo clínico	56 pacientes	Síndrome piramidal	100 UI	Reducción	No concluyente
<i>Hsiet</i> 2016	Ensayo clínico	46 pacientes	Artrosis de rodilla	100 UI	Reducción	Si
<i>Kaliman</i> 2011	Revisión	10 estudios	Epicondilitis	50-60UI	Reducción	Si
<i>-Waseem</i> 2011	Revisión	3 ensayos 123 pacientes	Dolor ciáticoosteomuscular		Reducción	Si

4.12. DOLOR POSTQUIRÚRGICO

Se han encontrado 5 artículos relevantes que incluyeron a 117 pacientes y una revisión (Tabla XV); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA XV. DOLOR POSTQUIRÚRGICO (117 PACIENTES. 1 REVISIÓN)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME/ ENFERMEDAD	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
<i>Schlereth</i> 2020	Revisión	75 pacientes	Afección dolorosa postquirúrgica	20-190UI	Significativos	Si
Rashid 2018	Caso clínico	1 paciente	Dolor Post-Toracotomía	50-100-UI	Significativos	No
Gabriel 2015	Ensayo clínico	30 pacientes	Mastectomía	50-100 UI	Significativos	Si
Fabregas 2013	caso clínico	1 paciente	Dolor Post-Toracotomía	50-100 UI	Significativos	No
Partti 2010	Ensayo clínico	10 pacientes	Fistulotomía	50-100 UI	Significativo	Si

4.13. PARKINSON

Se han encontrado 6 artículos relevantes que incluyeron a 177 pacientes y 5 revisiones (Tabla XVI); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA XVI. PARKINSON (197 PACIENTES. 5 REVISIONES)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME/ ENFERMEDAD	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
<i>Rukavina</i> 2019	Revisión	-	Dolor Distónico Parkinson	50-100 UI	Significativos	Si
Cardoso 2018	Revisión	1 paciente	Discinesia Blefarospasmo Dolor	50-100-UI	Significativos	No
Wagle 2017	revisión	30 pacientes	Distonia sialorrea Blefarospasmo Disfuncion	50-100 UI	Significativos	Si
Bruno 2016	Revisión clínica	160 pacientes	Dolor Distonia Congelación de la marcha Sialorrea	50-100 UI	Significativos	No
Alvarado 2015	Ensayo clínico	6 pacientes	Sialorrea (parótda)	75 UI	Significativo	-
Aoki 2011	Revisión		Distonias trastornos motores	50-100 UI	Significativos	Si

4.14 DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA

Se han encontrado 3 artículos relevantes que incluyeron a 284 pacientes y 14 revisiones (Tabla XVII); siguiendo la metodología de: Uso, aplicación, resultados, efectos secundarios, así como grados de evidencia y niveles de recomendación

TABLA XVII. MIEMBRO FANTASMA (284 PACIENTES, 14 ESTUDIOS)

AUTOR/ AÑO	BUSQUEDA	ESTUDIOS/CASOS	SINDROME/ ENFERMEDAD	DOSIS	RESULTADOS	EVIDENCIA
<i>Briand</i> 2020	Caso clínico	1 paciente	Miembro fantasma	50-100 UI	-	Si
Alviar 2016	Revisión	14 estudios 269 pacientes	Miembro fantasma	50-100-UI	Significativos	No
Wu 2011	Ensayo clínico	14 pacientes	Miembro fantasma	50-100 UI		No

5. DISCUSION

5.1. MIGRAÑAS

Como aspectos mas destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

- *Torres et als*⁴³ que realizaron un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes con migraña crónica que cumplían los criterios ICHD-3beta / 3.

Se definió como tratamiento efectivo en caso de una reducción del dolor después de 2 ciclos siguiendo el protocolo PREEMPT.

Incluyeron 395 pacientes (85,1% mujeres, edad media $46,7 \pm 12,6$ años). La frecuencia media de los dolores de cabeza al inicio del estudio fue de $26,5 \pm 5,2$ días / mes de dolores de cabeza. Después de 6 meses, el 49,1% de los pacientes respondieron con mejoría del dolor de cabeza. De todas las medidas de resultados recopiladas, las variables asociadas independientemente a la mejora de la discapacidad fueron la reducción de los días de dolor de cabeza ($p = 0,02$) y una reducción de la intensidad del dolor $\geq 50\%$ ($p = 0,04$).

Los autores concluyeron demostrando la efectividad del tratamiento preventivo de la migraña con el uso de BTX-A.

- *Bellón*⁴⁴ en 2019 realizó una revisión en la que encontraron 90 artículos que se incluían 28 ensayos (N:4190) tratados con toxina botulínica. La duración más larga del tratamiento fue de tres rondas de inyecciones con tres meses. La mayoría de los ensayos (21 de 28) fueron pequeños (menos de 50 participantes). 23 ensayos compararon la toxina botulínica con placebo.

Los autores indicaban que la toxina botulínica podía reducir el número de días con migraña por mes en la población con migraña crónica en 3,1 días (intervalo de confianza (IC) del 95%: -4,7 a -1,4

Cuatro ensayos, (1497 participantes), con evidencia baja en la recogida de datos, la redujo a -2 días (IC del 95%: -2,8 a -1,1).

Un único ensayo de pacientes con migraña episódica (N = 418) no mostró diferencias entre los grupos para esta medida de resultado ($p = 0,49$).

Dos ensayos, 1384 participantes (evidencia alta), la toxina botulínica redujo el número de días de cefalea por mes en 1,9 días (IC del 95%: -2,7 a -1,0)

Cuatro ensayos pequeños (N = 209) en población con migraña crónica y episódica, (evidencia de muy baja calidad) coincidían a favor del tratamiento con BTX-A

Lo que si se constató fue en el análisis de los eventos adversos que mostraron un aumento en el cociente de riesgos con el tratamiento con toxina botulínica sobre el placebo del 30% (CR 1,28; IC del 95%: 1,12 a 1,47; (evidencia moderada). Por cada 100 participantes, 60 experimentaron un evento adverso en el grupo de toxina botulínica en comparación con 47 en el grupo de placebo.

Como conclusiones, los autores señalaron que, en la migraña crónica, la toxina botulínica tipo A puede reducir el número de días de migraña por mes en 2 días en comparación con el tratamiento con placebo.

Para los pacientes con migraña episódica, no se sabe si este tratamiento es efectivo o no porque la calidad de esta evidencia limitada era muy baja.

- *Agostini et als*⁴⁵ basándose en el ensayo clínico PREEMPT, en administración de BTX-A informaban de las diferentes vías de administración: Se han determinado, al menos, 31 sitios diferentes de inyección en 7 músculos de la cabeza y el cuello, y se recomienda como una opción de segunda línea para pacientes que no han respondido adecuadamente o que no toleran la administración oral comúnmente prescrita en el tratamiento de migraña⁴⁶⁻⁴⁷. El tratamiento debe repetirse cada 3 meses para asegurar su efectividad.

El protocolo de esta revisión se publicó en la Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas antes de la publicación de la revisión completa que lo reemplazó en estas guías⁴⁸

Se analizó la evidencia disponible para apoyar el uso de inyecciones de BTX-A en los músculos de la cabeza y el cuello, y de esta forma para reducir la cantidad de días de migraña experimentados por mes. La frecuencia media de los días de migraña se redujo significativamente en 3 días al mes más con el tratamiento con BTX-A que con el placebo.

Se encontraron 90 artículos que describen 28 ensayos (4190 participantes), que fueron elegibles para su inclusión. La duración más larga del tratamiento fue de tres rondas de inyecciones con tres meses entre tratamientos.

Todos los pacientes incluidos en este metaanálisis padecían de migraña crónica y, por lo tanto, tenían una frecuencia inicial alta con un promedio de 20 días por mes citado por los dos ensayos más grandes en el análisis.

Los grupos de BTX-A obtuvieron mejores resultados que el placebo en la frecuencia de días con dolor de cabeza 2 días al mes.

La gravedad de la migraña medida en una escala analógica visual mejoró en 3 puntos para la migraña crónica y 5 puntos para la migraña episódica en una escala de 10.

Estos resultados provienen de pocos ensayos pequeños y la estimación se considera evidencia de baja calidad, las diferencias en las puntuaciones de gravedad superaron la diferencia mínima clínicamente importante de 1, determinada por Kelli en 2001⁴⁹

e indican que el tratamiento podía estar reduciendo el impacto de cada ataque de migraña. En contraste con esto, no se observaron diferencias significativas con el placebo en la frecuencia de los ataques de migraña.

Los ensayos incluidos en esta revisión indicaron que la BTX-A tenía buenos perfiles de seguridad y las pruebas de los 23 ensayos incluidos en esta revisión informaron de escasos eventos adversos

Tres ensayos con 178 participantes compararon las inyecciones de Botox con agentes profilácticos orales. Dos ensayos compararon una dosis fija de 100 U más una dosis opcional de hasta 100 U de Botox con la dosis máxima de topiramato 200 mg / día ⁵⁰⁻⁵¹

El tercer ensayo comparó el tratamiento con hasta 100 U de Botox con 250 mg de valproato sódico dos veces al día⁵²

Los 178 participantes tenían migraña episódica, todos los demás participantes tenían migraña crónica. Cuando fue posible el metanálisis, se agruparon los datos de estos tres ensayos, ya que no había datos suficientes para permitirnos explorar las comparaciones con los tipos de fármacos individuales o los efectos sobre las poblaciones de migraña crónica y migraña episódica.

El número de días con dolor de cabeza por mes se registraron en dos ensayos. No se informaron diferencias en el número de días de dolor de cabeza por mes entre el tratamiento con BTX-A y valproato de sodio ($p = 0,55$). No se informaron datos, pero se afirmó que tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre BTX-A y los tratados con topiramato. Se utilizó una escala de 5 puntos para comparar el efecto de BTX-A con agentes alternativos en dos ensayos. Ningún ensayo informó el número de ataques de migraña y la duración de la migraña. No se indicó ninguna diferencia entre la BTX-A y el topiramato para el uso de medicamentos de rescate.

De todas las medidas de resultado secundarias, los datos para el metaanálisis estaban disponibles solo para las puntuaciones de la Evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS). Los resultados de esto no mostraron diferencias significativas en las puntuaciones de cambio entre los tratamientos farmacológicos establecidos y la inyección con Botox ($p = 0,80$, dos ensayos, $n = 101$).

- *Freud y cols*⁵³ efectuaron una revisión sistemática de la literatura utilizando criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Se analizaron ensayos prospectivos, aleatorios o no aleatorios, que estudiaran la toxina botulínica en los dolores de cabeza crónicos en adultos

Se incluyeron 22 estudios, incluidos 9 estudios no aleatorizados y no controlados, 8 ensayos aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego, 3 Ensayos aleatorios con un período abierto y cruzado, 1 comparativo, aleatorizado, simple ciego evaluación y 1 estudio retrospectivo con evaluación prospectiva de la respuesta del dolor de cabeza a la toxina botulínica cosmética.

Los estudios incluyeron 300 pacientes, con una duración típicamente menor de 6 meses y con un solo período de tratamiento.

Hubo evidencia de calidad moderada de que la toxina botulínica mejoró la puntuación de la EVA y algunos estudios demostraron eficacia en función de una mejor frecuencia / gravedad.

El uso de la toxina botulínica en la migraña crónica puede resultar útil; aunque en el tratamiento de la cefalea tensional se necesitan más estudios para evaluar la utilidad de la toxina botulínica en esta patología.

- El grupo de Barad⁵⁴ evaluó la respuesta en 402 pacientes con migraña crónica. La media de edad fue de 47 (38-56) años y el 83% fueron mujeres

A los 120 días de tratamiento, el 62% de los pacientes informaron una reducción de la frecuencia de los dolores de cabeza. El mejor modelo multivariable desarrollado para la predicción de la reducción de la frecuencia del dolor de cabeza en respuesta al tratamiento incluyó un número de tratamiento más bajo, una puntuación de interferencia del dolor más baja y menos depresión ($p = 0,001$, $0,002$ y $0,009$). La depresión, señalan, pudo haber sido un obstáculo para el éxito del tratamiento; no hubo asociación entre la puntuación de depresión y el número de tratamientos ($p = 0,54$).

Estos indican la importancia de identificar y abordar la interferencia del dolor y la depresión en las primeras etapas del manejo de la migraña crónica y, de manera más amplia, resaltaron la importancia de la evaluación y el tratamiento multidisciplinarios en la migraña crónica.

- En el año 2019 también Kara y cols⁵⁵ definieron la necesidad de dirigir las infiltraciones, guiadas con ecografía en las fascias de los músculos de la cabeza y cuello.

La BTX-A aplicada en los músculos extracraneales inhibe la liberación de acetilcolina y péptidos nociceptivos locales en las terminaciones nerviosas sensoriales. Como la mayor concentración de fibras extracraneales para el dolor se encuentra en las suturas o cerca de ellas, se sugiere que las aplicaciones extracraneales de BoTN-A se realicen en las fascias en lugar de en los músculos de la cabeza y el cuello en el tratamiento de la migraña crónica.

Además, en un estudio con animales, se encontró que la BTX-A es más eficaz para disminuir la quimiosensibilidad de los nociceptores meníngeos cuando la dosis total se inyectaba a lo largo de las fascias en comparación con la inyección directa músculos craneales.

Desaconsejan las inyecciones de realizadas con la técnica ciega / no dirigida tienen menor efectividad y varias complicaciones (debilidad muscular, ptosis, paresia facial, etc.), y aconsejan el uso de la ecográfica para el mejor alivio del dolor en la migraña crónica.

- En el trabajo de Mimeh et als⁵⁶ los autores buscaron realizar una revisión de la literatura basada en la evidencia sobre la seguridad y eficacia de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento profiláctico de pacientes adultos que padecen migraña crónica (MC) en comparación con placebo. Una vez que se identifique la mejor evidencia, se utilizará para formular un protocolo para los médicos que manejan la MC en su clínica estética.

Utilizaron la base de datos Pubmed MEDLINE en marzo de 2018. Se incluyeron todos los artículos hasta esta fecha inclusive. Los artículos se limitaron a estudios en humanos. Se excluyeron los estudios in vitro y en animales.

Resultados: Se identificaron un total de 260 artículos. De estos, los ensayos de evidencia grado 1 fueron preseleccionados

Concluyeron que existía evidencia de alta calidad de nivel 1A que respaldaba el tratamiento con BTX-A en adultos con MC. Este se tolera bien y se considera seguro. Sin embargo, se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos,

- *Alpuente* y su grupo⁵⁷ realizaron un estudio sobre pacientes diagnosticados de migraña episódica de alta frecuencia (HFEM) o migraña crónica (MC) según la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea 3 beta.

Se llevó a cabo un análisis comparativo en cada momento del estudio identificando las medidas de resultado según el diagnóstico inicial y la duración del tratamiento.

En total, se reclutaron 578 pacientes y, después de 24 meses, se recopilaron los resultados de un 84,0% CM y un 16,0% HFEM.

La frecuencia del dolor de cabeza se redujo significativamente en 10,5 días desde el inicio, el 64,0% informó una reducción $\geq 50\%$ en la intensidad del dolor y el 70,0% de los pacientes tuvo una reducción $\geq 50\%$ en el uso de analgésicos.

Comparando los diagnósticos basales, a los 6 meses los pacientes con MC presentaron una mayor reducción media en la frecuencia (MC 44,3% \pm 32,6% vs HFEM 34,6% \pm 24,8%) y el uso de analgésicos (MC 53,6% \pm 35,4% vs HFEM 39,3% \pm 33,2%). En el mes 12, la reducción media de la frecuencia fue similar en pacientes con MC y HFEM (MC 44,7% \pm 33,4% vs. HFEM 41,2% \pm 28,2%). La mejora en la intensidad del dolor, el uso de analgésicos y la evaluación de la discapacidad por migraña fueron proporcionales en ambos diagnósticos.

Para los autores la eficacia del uso de BTX-A es significativa a los 6 meses y permanece estable durante el seguimiento, mientras que la intensidad del dolor disminuye de forma escalonada en cada momento del análisis.

La mejoría en pacientes con MC y HFEM fue también significativa después de 1 año de tratamiento.

- El estudio COMPEL, en el que participó el grupo de Winner⁵⁸, (NCT01516892), fue un estudio abierto, multicéntrico y de 108 semanas de duración que evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de la BTX-A en adultos con migraña crónica.

Se administró BTX-A (155 U) cada 12 semanas. Se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad, en general y por ciclo de tratamiento. Los eventos adversos emergentes del tratamiento informados entre tratamientos sucesivos se atribuyeron al tratamiento anterior.

Resultados: De 716 pacientes inscritos, 373 pacientes (52,1%) completaron el estudio y 343 (47,9%) se retiraron; 481 pacientes (67,2%) recibieron 60 semanas de tratamiento y 402 (56,1%) recibieron 108 semanas de tratamiento.

Treinta y dos pacientes (4,5%) interrumpieron el estudio después de experimentar eventos adversos emergentes del tratamiento.

La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento generalmente disminuyó con el tratamiento repetido: primer ciclo, 24,2%; cuarto ciclo, 18,4%; noveno ciclo, 12,2%. El dolor de cuello (2,7%), la ptosis palpebral (1,8%), la rigidez

musculoesquelética (1,4%), el dolor en el lugar de la inyección (1,3%) y el dolor de cabeza (1,3%) fueron los eventos adversos emergentes del tratamiento más comunes después del primer ciclo. Setenta y cinco pacientes (10,5%) informaron eventos adversos graves emergentes del tratamiento, 13 (1,8%) se retiraron. 131 pacientes (18,3%) notificaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, uno de los cuales se consideró grave. La BTX-A redujo significativamente la frecuencia de los días de cefalea en 10,7 (6,4) días por período de 28 días ($p < 0,0001$) en la semana 108.

El estudio concluye que globalmente, el tratamiento con BTX-A fue bien tolerado durante 108 semanas. La incidencia general de eventos adversos del tratamiento y los eventos individuales más comunes disminuyeron con la administración repetida de del fármaco

- *Castrillo et als*⁵⁹ realizaron un estudio prospectivo en 2018, de pacientes con MC que recibieron BTX- A durante 16 meses.

La eficacia se evaluó en función de la reducción del número de días de dolor de cabeza, la intensidad del dolor y los efectos secundarios. Utilizaron el análisis de varianza de dos vías (ANOVA) para evaluar los efectos del tratamiento según el factor tiempo; estudiando la correlación entre los efectos del tratamiento y otras variables mediante un modelo de regresión lineal para establecer los marcadores clínicos de buena respuesta al tratamiento.

Incluyeron 69 pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos de MC. Se les administró una media de 2 infiltraciones. La edad media fue de 43 años; El 88,4% eran mujeres. El número de días de cefalea y la intensidad del dolor disminuyeron significativamente ($p < 0,005$); las mejoras se mantuvieron en el tiempo. Encontraron una correlación negativa entre la reducción de la intensidad del dolor y el número de tratamientos antes de utilizar la toxina botulínica, así como un efecto beneficioso a medio plazo; indicando que la aportación temprana consigue unos mejores beneficios

- *Blumenfeld* y su grupo⁶⁰ en 2018 efectuaron un estudio prospectivo internacional, multicéntrico y abierto a largo plazo. Los adultos con MC recibieron 155 U de BTX-A (31 puntos concretos en 7 músculos de la cabeza / cuello) cada 12 semanas (± 7 días) durante 9 ciclos de tratamiento (108 semanas).

El resultado primario fue la reducción del día del dolor de cabeza a las 108 semanas;

Los resultados secundarios fueron la reducción del día del dolor de cabeza a las 60 semanas y el cambio en la puntuación de la prueba de impacto del dolor de cabeza. La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron revisando la frecuencia y la naturaleza de los eventos adversos (EA). Los EA se determinaron en cada visita a través del autoinforme del paciente, general no dirigido y, para EA específicos, interrogatorio dirigido y examen físico. Los análisis de subgrupos de seguridad y eficacia incluyeron, pero no se limitaron a, pacientes con o sin tratamiento preventivo oral concomitante y abuso de medicación aguda al inicio del estudio.

Los pacientes inscritos (N = 716) tenían entre 18 y 73 años y la mayoría eran mujeres (n = 607, 84,8%). Al inicio del estudio, los pacientes informaron un promedio de 22,0 (DE = 4,8) días de dolor de cabeza por mes. El 52,1% de los pacientes (n = 373) completaron el estudio. A las 60 y 108 semanas, se observó una reducción significativa en los días de dolor de cabeza (- 9,2 días y - 10,7 días, respectivamente, P <0,0001). También se demostraron mejoras significativas (P <0,0001) en las puntuaciones de HIT-6 (- 7,1 puntos de cambio en la semana 108). 131 pacientes (18,3%) informaron ≥ 1 eventos adversos emergentes del tratamiento; el dolor de cuello informado con mayor frecuencia (n = 29, 4,1%). Un paciente informó un evento adverso grave relacionado con el tratamiento (erupción). No se reportaron muertes.

El estudio COMPEL proporcionó evidencia clínica de la eficacia y la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la BTX-A para la prevención del dolor de cabeza en aquellos con MC que han sido tratados cada 12 semanas durante 2 años (9 tratamientos) con inyección de dosis fija en sitio fijo.

- Wieckiewicz M. et al⁶¹ realizaron una revisión sistemática de 288 estudios desde enero de 2007 hasta agosto de 2017 de acuerdo con el protocolo de investigación.

Se incluyeron once artículos. Las principales razones de exclusión fueron el diseño del estudio y el tema de investigación mencionado solo en la introducción.

La mayoría de los estudios informaron una correlación significativa entre el uso de BTX-A y una reducción en la intensidad y la gravedad del dolor

Entre los trabajos que analizaron en este trabajo cabe destacar los de De Ru y col. que realizaron un estudio en un grupo de 10 pacientes (en su mayoría mujeres) que padecían CT frontal localizada; utilizando una sesión de inyecciones de BTX-A e informaron que todos los pacientes tenían menos dolor durante aproximadamente dos meses después de la inyección. Además, este tipo de tratamiento no pareció tener efectos secundarios duraderos. En otro estudio realizado en 2011, se informaron hallazgos similares. En ambos estudios, el lugar de inyección fue el músculo corrugador supercilis.

Erdemoglu y col. realizaron un estudio cuyo objetivo era investigar la eficacia y seguridad a largo plazo de BTX-A para MC refractaria. El trabajo se realizó sobre 28 pacientes (en su mayoría mujeres). Estas recibieron una sesión de inyecciones de BTX-A en los puntos gatillo ubicados dentro de los músculos frontal, esplenio de la cabeza, trapecio, occipital y temporal. Los investigadores informaron una reducción en la frecuencia e intensidad del dolor durante 1 año.

Pihut y col. reportaron hallazgos similares en un estudio realizado en un grupo de 42 pacientes con dolor del músculo masetero relacionado con disfunción de la articulación temporomandibular y dolor de cabeza de tipo tensional.

En algunos estudios, propusieron inyectar puntos gatillo con BTX en más de una sesión. Dowson y cols. realizaron un estudio en un grupo de 24 pacientes (en su mayoría mujeres) que recibieron tres dosis de inyecciones de BTX-A en intervalos de 8 a 12 semanas. Informaron mejoras significativas en la discapacidad relacionada con el dolor de cabeza, el dolor y la función emocional, la frecuencia del dolor de cabeza y un menor uso de medicamentos después del tratamiento con BTX-A.

Mathew y col. intentaron evaluar las predicciones de respuesta a la BTX en pacientes con cefalea crónica diaria. Este investigador examinó a 71 pacientes con migrañas crónicas y 11 pacientes con Cefaleas tensionales. Los pacientes recibieron al menos dos inyecciones a intervalos de 12 a 15 semanas. Un mayor porcentaje de pacientes con migraña crónica respondió a la BTX-A que los pacientes con Cefaleas tensionales, aunque fue eficaz en ambas condiciones.

Venancio y cols. llevaron a cabo un estudio en un grupo de 45 (en su mayoría mujeres) que padecían dolores miofasciales y dolores de cabeza. Entre los pacientes seleccionados, el 25% presentó cefalea tensional, el 15% migraña y el 60% cefalea

mixta. Los pacientes se dividieron en tres grupos: (1) punción seca como grupo de control, (2) inyección de lidocaína, (3) inyección de toxina botulínica. A cada paciente se le inyectó en uno a tres puntos gatillo ubicados según el dolor de cabeza. Los investigadores demostraron que las sustancias probadas tenían efectos deseables sobre los trastornos estudiados, aunque la BTX debería reservarse para los casos en los que los efectos no se pueden lograr utilizando otros métodos,

También hubo estudios que tuvieron en cuenta una comparación con un grupo de control inyectado con un placebo. Hamdy y cols. informaron una mejora significativa después de 1 mes de la inyección de BTX-A con respecto a la insensibilidad al dolor de cabeza después de realizar un estudio en un grupo de 28 pacientes egipcios (en su mayoría mujeres). Fueron asignados en dos grupos; uno recibió 100 U de BTX-A y el otro grupo recibió un placebo. Los puntos sensibles inyectados se identificaron a partir de puntos sensibles potenciales en los músculos frontal, temporal, esternocleidomastoideo, trapecio, esplenio de la cabeza y semiespinoso.

En el seguimiento a largo plazo, no existió cefalea crónica en ninguno de los pacientes.

*Ashkenazi y cols*⁶² efectuaron una revisión realizada en el año 2013 en el que los autores indican o señalan las pautas más habituales de utilización de la BTX-A en el tratamiento profiláctico de la migraña crónica, el tipo de migraña más grave y debilitante, en adultos.

No se encontraron que fuese eficaz para la migraña episódica o el dolor de cabeza tensional. Los estudios no controlados sugerían la eficacia de la toxina para el dolor de cabeza asociado con la distonía craneocervical.

La técnica de inyección adecuada y la selección adecuada de los pacientes son esenciales para lograr resultados positivos después del tratamiento BTX-A

La forma de inyección recomendada combina un sitio fijo / dosis fija y sigue los enfoques del dolor, con la toxina inyectada en múltiples sitios de la cabeza y el cuello, en una dosis total de 155U-195U.

El tratamiento se administraba a intervalos de 12 semanas en promedio.

Los autores tras revisar la literatura concluían sobre la a eficacia de la BTX-A para el tratamiento de la migraña crónica

Su larga duración de acción y su perfil de efectos adversos favorables la convierten en una opción de tratamiento viable para los pacientes con cefalea adecuada. Además, el fármaco puede ser particularmente adecuado para pacientes que no pueden tolerar, o no cumplen, la ingesta diaria de fármacos preventivos para el dolor de cabeza por vía oral.

- *Jackson y cols.*⁶³ realizaron una búsqueda en MEDLINE, EMBASE, bibliografías de revisiones sistemáticas publicadas y los registros de ensayos Cochrane entre 1966 y el 15 de marzo de 2012. Se revisaron los criterios de inclusión y exclusión de cada estudio. Los dolores de cabeza se clasificaron como migraña episódica (<15 dolores de cabeza por mes) o crónica (≥ 15 dolores de cabeza por mes) y dolores de cabeza diarios o tensionales episódicos o crónicos.

Analizaron ensayos controlados aleatorios que comparan la toxina botulínica A con placebo u otras intervenciones para los dolores de cabeza en adultos.

Los análisis agrupados sugirieron que la toxina botulínica A se asoció con menos dolores de cabeza por mes entre los pacientes con dolores de cabeza diarios crónicos (1115 pacientes, -2,06 dolores de cabeza por mes; IC del 95%, -3,56 a -0,56; 3 estudios) y entre los pacientes con migrañas crónicas (n = 1508, -2,30 dolores de cabeza por mes; IC del 95%, -3,66 a -0,94; 5 estudios).

No hubo una asociación significativa entre el uso de la toxina botulínica A y la reducción del número de migrañas episódicas (n = 1838, 0,05 dolores de cabeza por mes; IC del 95%, -0,26 a 0,36; nueve estudios) o dolores de cabeza crónicos de tipo tensional (n = 675, -1,43 dolores de cabeza por mes; IC del 95%, -3,13 a 0,27; 7 estudios).

En ensayos individuales, la toxina botulínica A no se asoció con menos migrañas por mes versus valproato (diferencia de medias estandarizada [DME], -0,20; IC del 95%, -0,91 a 0,31), topiramato (DME, 0,20; IC del 95%, -0,36 a 0,76) o amitriptilina (DME, 0,29; IC del 95%, -0,17 a 0,76). La toxina botulínica A se asoció con menos cefaleas tensionales crónicas por mes en comparación con las inyecciones de metilprednisolona (DME, -2,5; IC del 95%, -3,5 a -1,5). En comparación con el placebo, la toxina

botulínica A se asoció con una mayor frecuencia de blefaroptosis, rigidez de la piel, parestesias, rigidez de cuello, debilidad muscular y dolor de cuello.

Los autores concluyen que la toxina botulínica en comparación con el placebo se asoció con un beneficio para los dolores de cabeza diarios crónicos y las migrañas crónicas, pero no se asoció con menos migrañas episódicas o dolores de cabeza crónicos de tipo tensional por mes.

Los trabajos analizados señalan que parece que existe una clara reducción de los días de aparición de migrañas, así como en la disminución de la intensidad del dolor; siendo significativo este resultado entre seis meses y un año. (Nivel de evidencia A)

Se indica que estos tratamientos, para ser efectivos, deben ser al menos cada 12 semanas durante, al menos, 2 años (con inyecciones fijas, misma dosis y mismos lugares de punción).

El uso de BTX-A se asocia, además, a una mejora clara en el estado de ánimo y calidad de vida.

Algunos trabajos no obstante no encuentran diferencias significativas entre su uso y el de valproato o topiramato.

En cuanto a la cefalea tensional se necesitan más estudios para evaluar la utilidad de la toxina botulínica en esta patología.; ya que no se asoció con menos episodios o intensidad del dolor por mes.

Se desaconsejan las inyecciones realizadas con la técnica a ciegas, ya que tienen una menor efectividad y asocian un mayor número de complicaciones: (debilidad muscular, ptosis, paresia facial, etc.), y aconsejan el uso de la ecográfica para obtener unos mejores resultados.

5.2. DOLOR ARTICULACION TEMPOROMANDIBULAR

Como aspectos mas destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

- El grupo de *Kaya*⁶⁴ realizó en 2021 un estudio con 40 pacientes con bruxismo fueron divididos en dos grupos. Un grupo (N:20) fue tratado con férula oclusiva y el otro grupo (N:20) recibió inyección de toxina botulínica del músculo masetero.

Los participantes de ambos grupos fueron evaluados en términos de dolor, movimiento funcional y cambio máximo de la fuerza de mordida a las 2 semanas, 6 semanas, 3 meses y 6 meses. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para examinar las diferencias entre dos grupos independientes. Mientras que la prueba de Friedman se utilizó para las diferencias entre los grupos dependientes, la prueba de Wilcoxon se utilizó para las diferencias entre dos mediciones repetitivas.

Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para examinar la relación entre variables categóricas. Resultados: Cuando se evaluó el dolor, ambos métodos fueron efectivos en la reducción del dolor, aunque la inyección de toxina botulínica era menos efectiva para reducir el dolor.

La fuerza máxima de mordida disminuyó en la segunda y sexta semanas y aumentó en el tercer y sexto mes en pacientes que recibieron toxina botulínica. En los pacientes que utilizaron férulas, no hubo cambios hasta el tercer mes y se observó un aumento en el sexto mes.

De acuerdo con estos resultados, los autores concluyen que la toxina botulínica en dosis bajas puede considerarse como un tratamiento alternativo en pacientes que no puedan utilizar férula oclusiva por diferentes motivos

- Las guías clínicas canadienses revisadas por La Fleur y cols⁶⁵. Las causas de Dolor Témporo Mandibular (TMD) incluyen mala alineación estructural, trauma articular, enfermedad psiquiátrica, postura de la cabeza y el cuello uterino. El TMD afecta entre el 5 y el 10% de la población adulta y se asocia con dolor y disfunción que pueden afectar la calidad de vida y reducir la productividad laboral individual. Los enfoques de tratamiento han incluido medicamentos (analgésicos, relajantes musculares, antiinflamatorios no esteroideos), fisioterapia (ejercicios, masajes), láser, intervenciones psicológicas, aparatos oclusales, cirugía e inyecciones en puntos gatillo (anestésicos locales, corticoides, toxina botulínica).

La toxina botulínica tipo A es una neurotoxina que inhibe la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la unión neuromuscular con el objetivo de reducir la contracción excesiva del músculo diana. Ningún producto de toxina botulínica ha recibido la aprobación de Health Canada para el manejo de TMD.

Se requiere evidencia para respaldar las decisiones de cobertura para la toxina botulínica en las jurisdicciones canadienses. Un informe anterior de CADTH examinó una amplia gama de intervenciones para TMD. El informe tenía como objetivo resumir la evidencia con respecto a la efectividad clínica de la toxina botulínica e identificar las guías de práctica clínica y la evidencia sobre la rentabilidad.

- *Shandilya et als*⁶⁶. Realizaron un estudio que incluyó a 20 pacientes con anquilosis de la articulación Temporo-mandibular (ATM). Los pacientes se subdividieron en grupos de control e intervencionistas. El grupo de intervención recibió inyecciones intramusculares de BTX-A en los músculos masticadores antes de la cirugía.

El grupo control recibió solución salina.

Los 20 pacientes fueron evaluados en su grado de dolor y movilidad articular activa en las visitas de seguimiento a la 1 semana y 1, 3 y 6 meses mediante un cuestionario.

Se realizaron comparaciones entre grupos para ambos grupos. También se realizaron estudios electromiográficos (EMG) del músculo masticador individual en cada paciente antes de la inyección y 1 y 3 meses después de la inyección.

El grupo de BTX-A mostró mejores resultados con respecto al dolor durante los ejercicios de apertura de la boca y mejoras en la apertura de la boca. Todos los pacientes del grupo mostraron una disminución transitoria en el valor de microvoltios en los estudios EMG de sus músculos masticadores con la inyección de BTX-A.

Los autores concluyen que la inyección de BTX-A puede ser un complemento útil y sencillo del tratamiento quirúrgico de la anquilosis de la ATM para la reducción del dolor durante la fisioterapia posoperatoria.

- *Thambar et als*.⁶⁷ efectuaron una revisión en 2020 para evaluar críticamente la evidencia existente con el uso de la BTX-A en el tratamiento de los trastornos de la articulación temporomandibular (DTM) y el dolor miofascial masticatorio.

Se realizó una búsqueda en PubMed, Scopus, Embase y Cochrane CENTRAL, para encontrar estudios relevantes desde los últimos 30 años hasta finales de julio de 2018.

Incluyeron 7 estudios con nivel alto de evidencia

Tres mostraron una reducción significativa del dolor entre los grupos de BTX-A y placebo y uno mostró una diferencia clínica, pero no significativa. En uno que comparó la BTX-A con otro tratamiento novedoso, el dolor miofascial se redujo por igual en ambos grupos, y en los dos restantes no hubo diferencias significativas en la reducción del dolor entre los grupos de BTX y control.

De los cuatro estudios que evaluaron la apertura de la boca, dos informaron que la BTX-A había producido una ligera mejoría; uno informó que no mejoró y el otro un empeoramiento de la condición.

No les fue posible realizar un metanálisis debido a la considerable variación en los diseños de los estudios, la heterogeneidad entre los grupos y las diferentes herramientas de evaluación utilizadas.

A pesar de mostrar beneficios, se carece de consenso sobre el beneficio terapéutico de la BTX-A en el manejo de la TMD miofascial.

- *Machado* y su grupo⁶⁸ realizaron una revisión sistemática que investigó la efectividad y la seguridad de la toxina botulínica tipo A (BTX-A) para los trastornos temporomandibulares dolorosos.

Realizaron búsquedas de ensayos controlados aleatorios (ECA) en diez bases de datos, desde el inicio hasta el 12 de febrero de 2019 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS, BBO, Web of Science, Scopus, ClinicalTrials.gov, OMS y OpenGrey).

Se incluyeron 12 ECA que compararon BTX-A versus intervenciones inactivas o activas.

La BTX-A fue ligeramente más eficaz que el placebo para la reducción del dolor al mes: diferencia media -1,74 puntos (escala 0-10), intervalo de confianza del 95% -2,94 a -,54, 3 ECA, 60 participantes, I-cuadrado (I²) = 0%. Sin embargo, no hubo diferencias significativas a los 3 y 6 meses.

La BTX-A fue más eficaz que el tratamiento convencional y la terapia con láser para la reducción del dolor a los 1, 6 y 12 meses, pero menos eficaz que la manipulación facial para la reducción del dolor a los 3 meses.

La BTX-A no se asoció con un aumento significativo en el riesgo de eventos adversos. La calidad de la evidencia fue baja y los resultados son insuficientes para apoyar el uso de BTX-A para los trastornos temporomandibulares dolorosos.

Los autores concluyen que se necesitan ECA de alta calidad para aumentar la confianza en las estimaciones.

La BTX-A para los trastornos temporomandibulares dolorosos parece ser bien tolerada. Para la reducción del dolor, BTX-A es ligeramente más eficaz que el placebo solo al mes; tratamiento convencional y láser de baja intensidad a los 1, 6 y 12 meses.

- *Awan y cols*⁶⁹ realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, EMBASE, Scopus y Web of Science en busca de ensayos clínicos aleatorios hasta febrero de 2018 para responder a una pregunta "¿Cuál es la eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento del dolor miofascial temporomandibular?"

Incluyeron un total de siete estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Dos estudios mostraron una mejora significativa en el dolor miofascial temporomandibular.

Un estudio mostró la misma eficacia de la BTX-A en comparación con la manipulación facial, mientras que los estudios restantes no informaron ninguna diferencia significativa entre la BTX-A y el grupo de control. Debido a la heterogeneidad en la metodología y la evaluación de resultados, no se pudo realizar un metanálisis.

Los autores concluyen que la eficacia terapéutica de la BTX-A no estaba clara, y aconsejan realizar ensayos controlados aleatorios con mejores criterios metodológicos para evaluar la efectividad real de toxina botulínica.

- *Ghavimi et als*⁷⁰ realizaron en 2019 un estudio para evaluar la efectividad en la disfunción de la articulación temporomandibular (TMD) que incluía desde problemas en el sistema masticatorio, incluida la articulación temporomandibular.

61 pacientes recibieron una inyección de 50 unidades de toxina botulínica en los músculos maseteros mediante una técnica de inyección extraoral. Los resultados de la inyección se evaluaron en términos de la intensidad del dolor mediante EVA,

evaluaciones clínicas del clic articular a través de la palpación y determinando la distancia entre incisivos.

Los pacientes se sometieron a exámenes de seguimiento a intervalos de 1 semana, 3 meses y 6 meses después de la inyección. Los datos se analizaron con pruebas estadísticas adecuadas.

La comparación de la gravedad del dolor y los clics articulares a diferentes intervalos mostró disminuciones en estos parámetros a lo largo del tiempo, con diferencias significativas entre los intervalos de tiempo ($P < 0,05$). La comparación de la apertura de la boca a diferentes intervalos mostró aumentos en la apertura de la boca con el tiempo. Los autores concluyen su estudio indicando que la inyección de toxina botulínica se puede utilizar en pacientes con TMD con resultados efectivos.

- *De la Torre* y su grupo⁷¹ revisaron las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane, Scielo y Lilacs. desde 1980 hasta marzo de 2016. Se incluyeron estudios controlados aleatorios (ECA), estudios prospectivos y de antes y después que aplicaron BTX-A en los músculos masetero y / o temporal.

En esta revisión se incluyeron tres ECA y dos estudios con 904 citas identificadas. Los cinco artículos trataban del bruxismo del sueño y presentaban un tamaño de muestra pequeño. Ninguno de ellos tenía que ver con el bruxismo despierto. Dos ensayos clínicos aleatorios fueron doble ciego, con un grupo de control que utilizó solución salina. Dos estudios utilizaron polisomnografía / electromiografía para el diagnóstico del bruxismo del sueño, mientras que otros se basaron en la anamnesis y el examen clínico.

Todos los estudios que utilizaron evaluaciones subjetivas para el dolor y la rigidez de la mandíbula mostraron resultados positivos para el tratamiento con BTX-A

Por el contrario, los dos estudios que utilizaron evaluaciones objetivas no demostraron ninguna reducción en los episodios de bruxismo, sino una disminución en la intensidad de las contracciones musculares.

Los autores concluyen que, a pesar de la escasez de trabajos sobre el tema, la

BTX-A parece ser una posible opción de manejo del bruxismo del sueño, minimizando los síntomas y reduciendo la intensidad de las contracciones musculares, aunque son necesarios más estudio.

- *Thomas et als*⁷² en 2017 realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes que se sometieron a artroscopia de ATM con BTX-A o sin su administración (grupo de control) para artritis de ATM y dolor miofascial refractario, en la Universidad de Michigan desde 2011 hasta 2014.

Se administraron inyecciones intramusculares de toxina en los sitios de máxima sensibilidad dentro de los músculos masetero y temporal. 50-75 UI.

La cohorte de estudio incluyó a 52 pacientes (30 en el grupo BTX- y ,22 en el grupo control), de los cuales 48 (92,3%) eran mujeres. El seguimiento medio fue de $5,56 \pm 1,41$ meses. Los pacientes del grupo BTX-A tuvieron una disminución significativamente mayor en la puntuación media del dolor ($p = 0,04$) en la EVA en comparación con el grupo de control (puntuación, 3,24 para el grupo toxina, puntuación, 1,13 para el grupo control).

En el análisis de regresión multivariante, el tratamiento con BTX-A fue significativo ($P = .084$) y la puntuación de dolor preoperatorio ($P = .0007$) se correlacionó significativamente con el cambio en el dolor observado.

Para los autores El uso de BTX-A pareció correlacionarse con una disminución clínicamente superior en la puntuación del dolor en comparación con el grupo de control, e indican que el uso de toxina botulínica podría ser útil como modalidad de tratamiento.

Los trabajos analizados señalan que la inyección de BTX-A puede ser un complemento útil y sencillo del tratamiento quirúrgico de la anquilosis de la ATM para la reducción del dolor durante la fisioterapia posoperatoria.

No parece demostrar beneficios y se carece de consenso sobre su beneficio terapéutico en el manejo del DTM, aunque hay autores que si concluyen que el uso de BTX-A pareció correlacionarse con una disminución clínicamente superior en la puntuación del dolor en comparación con el grupo de control, e indican que el uso de toxina botulínica podría ser útil como modalidad de tratamiento.

De hecho, hay países como el Canadá en que no ha recibido la aprobación de Health Canada para el manejo del DTM, pues no hay evidencia suficiente al respecto

Se aconseja realizar ensayos controlados aleatorios con mejores criterios metodológicos para evaluar la efectividad real de toxina botulínica en esta afección.

En cuanto al Bruxismo, la inyección de toxina botulínica no parece mejorar significativamente el dolor, aunque puede ser una buena alternativa en pacientes que no puedan utilizar férula oclusiva por diferentes motivos.

5.3. NEURALGIA DEL TRIGEMINO

El grupo de Chen⁷³ efectuó un estudio experimental con ratones macho C57BL / 6 se dividieron en 3 grupos: el grupo no tratado, el grupo Neuralgia del trigémino (TN) tratado con Suero fisiológico (SF) y el grupo TN tratado con BTX-A.

Midieron los niveles de expresión de ARNm o proteínas de receptores tipo toll (TLR), marcadores de activación de la glía y factores proinflamatorios en el núcleo caudalis del trigémino (TNC) se comprobaron mediante inmunofluorescencia y transferencia de Western.

Encontraron que la inyección subcutánea unilateral de BTX-A en la almohadilla del bigote en el lado ipsilateral de ratones atenuó significativamente la hipersensibilidad al dolor mecánico bilateral

Los resultados de la inmunotinción confirmaron que la inyección de BTX-A inhibía significativamente la activación de la microglía en el TNC ipsilateral en ratones. La deficiencia de TLR2 también alivió la hipersensibilidad bilateral al dolor mecánico y la regulación positiva de la expresión de MyD88 en el TNC de ratones dIoN-CCI.

Estos resultados indicaron que la inyección unilateral de BTX-A atenuó la hipersensibilidad al dolor mecánico y los comportamientos similares a la ansiedad en ratones dIoN-CCI.

Los efectos analgésicos de BTX-A pueden estar asociados con la inhibición de la neuroinflamación mediada por TLR2 en el TNC., lo que resulta muy prometedor para conocer los mecanismos implicados.

*Zhang et als*⁷⁴. reclutaron 47 pacientes con NT clásica y tratados con BTX-A. Al final un total de 45 pacientes y 30 controles sanos completaron el estudio.

El objetivo era valorar las concentraciones plasmáticas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) después del tratamiento con BTX-A

Estas concentraciones, mediana [rango intercuartílico {IQR}] = 28,86 [14,75-61,23] pg / ml) fueron significativamente más bajas que antes del tratamiento (mediana [IQR] = 55,38 [22,59-71,67] pg / ml, P <0,001). Las concentraciones plasmáticas de CGRP en

los que respondían satisfactoriamente después del tratamiento con BTX-A (mediana [IQR] = 28.02 [12.78-57.28] pg / mL) fueron significativamente más bajas que antes del tratamiento (mediana [IQR] = 50.57 [24.30-70.09] pg / mL, $P < 0,001$). En los no respondedores, no hubo diferencias significativas entre los niveles antes y después del tratamiento ($P = 0,938$). La edad, el sexo, la puntuación VAS, la toma / no toma de carbamazepina y el número de ramas del nervio trigémino involucradas no tuvieron una influencia significativa en la diferencia media entre las concentraciones plasmáticas de CGRP. La concentración de CGRP antes del tratamiento no era un factor predictivo en el resultado del tratamiento.

Concluyeron que los niveles de CGRP disminuyen significativamente en pacientes con NT clásico después del tratamiento con BTX-A, aunque los niveles plasmáticos previos de CGRP no se pueden utilizar para predecir la respuesta a BTX-A. Este estudio indica que es probable que CGRP esté involucrado en la fisiopatología de la NT clásica.

- *Rubis y cols.*⁷⁵ realizaron una búsqueda bibliográfica en PubMed y Cochrane library en inglés desde enero de 2010 hasta febrero de 2020. Como criterios de inclusión fijaron: estudios de texto completo en idioma inglés, en los que se presentó una escala de evaluación visual (EVA), y se compararon los resultados en la NT entre administrar BTX-A y solución salina.

La revisión incluyó 4 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo con un seguimiento de 8 a 12 semanas para observar cambios en la EAV y en la frecuencia de los ataques de TN.

La EVA media del grupo BTX-A disminuyó aproximadamente un 68% y la del grupo placebo disminuyó aproximadamente un 21,6% después de la terapia. La frecuencia media de ataques de NT en 3 estudios del grupo BT-A disminuyó en un 85%, mientras que en placebo solo en un 15,9%.

Los autores concluyen que la de inyección de toxina botulínica tipo A es un método seguro y eficaz en el manejo de la neuralgia del trigémino. No se encontraron diferencias entre las dosis de toxina botulínica tipo A. La máxima eficacia se observó entre las 6 semanas y los 3 meses posteriores al procedimiento. Los efectos secundarios fueron en su mayoría asimetría facial después de la inyección y dolores de cabeza.

- *Serrera-Figallo et als.*⁷⁶ realizaron búsquedas sistemáticas en la base de datos MedLine en busca de artículos de investigación publicados entre 2014 y 2019.

La búsqueda incluyó las siguientes patologías: bruxismo, luxación de la ATM, distonía orofacial, dolor miofascial, enfermedad de las glándulas salivales, espasmo orofacial, parálisis facial, sialorrea, síndrome de Frey y neuralgia del trigémino.

Encontraron tres trabajos relevantes sobre neuralgia del trigémino.

En ellos, la aplicación de BTX-A redujo los síntomas de manera suficientemente eficiente como para satisfacer a los pacientes.

No identificaron la aparición de efectos secundarios importantes en la literatura revisada.

- *Zhang et als.*⁷⁷ realizaron un estudio retrospectivo con 152 pacientes con NT tratados con BTX-A. Se analizaron: el tiempo de inicio y la duración del efecto terapéutico, así como los efectos secundarios

Estos se diferenciaron por sexo, edad, curso de la enfermedad, número de ramas y dosis inyectada.

Un total de 136 pacientes mostraron una mejoría de los síntomas en las 2 semanas posteriores al tratamiento con BTX-A según se evaluó mediante una escala analógica visual (EVA). El efecto de la BTX-A se mantuvo durante los 6 meses iniciales del seguimiento y se demostró que persistía hasta por 28 meses. El sexo femenino, el curso corto de la enfermedad y la dosis alta de inyección (> 70 unidades) se asociaron con puntuaciones VAS más bajas a largo plazo.

Los pacientes que recibieron inyecciones de dosis media o alta a corto plazo (50-70 unidades) tenían más probabilidades de curarse por completo. Los pacientes con un curso medio de la enfermedad (1-10 años) o múltiples ramas tenían más probabilidades de presentar asimetría facial.

Según el análisis estratificado, las pacientes femeninas con un curso medio de la enfermedad (1 a 10 años) mostraron una mayor incidencia de efectos secundarios y los pacientes masculinos lograron mejores resultados del tratamiento con dosis altas de BTX-A.

La BTX-A alivió eficazmente a los pacientes con NT tanto a corto como a largo plazo.

- El grupo de Ostrowski [H⁷⁸](#) revisó en 2019 la literatura al respecto, en la base de datos PubMed y la Main Medical Library de los últimos 18 años. Se obtuvieron cuarenta y tres ítems; después de la verificación, se incluyeron siete artículos.

El objetivo del estudio era analizar las pautas existentes sobre el tratamiento de la neuralgia del trigémino con toxina botulínica tipo A en pacientes que eran refractarios a la terapia con medicamentos o que no desean someterse a un tratamiento quirúrgico.

Concluyeron que la terapia con BTX-A era un método seguro y eficaz para tratar la neuralgia del trigémino.

-*Wu Set als.*⁷⁹ Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con un total de 104 pacientes que estaban recibiendo la inyección de BTX-A para la NT clásica, refractaria a tratamientos médicos, entre agosto de 2013 y octubre de 2016. Evaluaron escala VAS, frecuencia de ataques de dolor por día, así como la respuesta general de los pacientes a El tratamiento y los efectos secundarios

El tratamiento fue efectivo en un total de 87 pacientes; 41 afirmaron que su dolor estaba completamente controlado, mientras que 46 informaron un alivio adecuado del dolor, totalizando 83,7%.

Los autores indicaron que su estudio sugiere que el éxito del tratamiento fue mayor en pacientes de 50 años o más (OR = 3,66, IC del 95%: 1,231-10,885). Los análisis univariantes y multivariantes demostraron que la edad del paciente se asoció de forma independiente con el resultado del tratamiento (OR = 1,72, IC del 95%: 1,063-2,282), siendo ≥ 50 años un predictor significativo del alivio del dolor (P = 0,020 y P = 0,033, respectivamente). Diecisiete pacientes (16,3%) informaron efectos secundarios leves.

Concluyen que una inyección local de BTX-A puede ser un tratamiento seguro y eficaz para la NT clásica que dura varios meses. La BTX-A es una estrategia que vale la pena probar en particular para pacientes de mediana edad y ancianos que no pueden tolerar los efectos secundarios de los medicamentos y no son candidatos a descompresión microvascular.

- *Muñoz Lora et als*⁸⁰ Efectúan una revisión utilizando los criterios de la Academia Estadounidense de Neurología sobre los ensayos clínicos controlados en el bruxismo, trastornos temporomandibulares y dolor neuropático del trigémino.

El uso de BTX-A lo señalan efectivo para el tratamiento de la neuralgia del trigémino (categoría A)

- *Moore et als*⁸¹ realizaron búsquedas en Medline y en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) para obtener publicaciones relevantes en inglés. Se buscó en la lista de referencias de todos los artículos otras publicaciones relevantes. Se incluyeron todos los estudios que cumplieron con los siguientes criterios:

Población de adultos con exacerbación aguda de los síntomas primarios de NT;
administración de cualquier medicamento o intervención con el objetivo principal de aliviar el dolor dentro de las 24 h.

Identificaron 17 estudios que informaron resultados inmediatos del tratamiento agudo en la NT. La evidencia indicaba que las siguientes intervenciones pueden ser beneficiosas: anestésico local, principalmente lidocaína (mucosa oftálmica, nasal u oral, inyección en el “punto gatillo”, infusión intravenosa, bloqueo nervioso); anticonvulsivo, fenitoína o fosfenitoína (infusión intravenosa); agonista de la serotonina, sumatriptán (inyección s.c., nasal). Otras intervenciones referenciadas con pruebas muy limitadas incluyen el antagonista del receptor de N-metil-d-aspartato (infusión de sulfato de magnesio) y la toxina botulínica (inyección en el punto gatillo).

Concluyeron que la BTX-A se muestra efectiva en este tipo de afecciones mediante infiltración en punto gatillo

- Sridharan K y colaboradores⁸² efectuaron una revisión de los principales trabajos publicados hasta 2018 y notificaron una reducción significativa de los síntomas de la neuralgia del trigémino (NT) después de la inyección de toxina botulínica en los puntos gatillo

El metaanálisis también remarcaba la utilidad en e tratamiento de la NT refractaria, también y que se asoció con beneficios significativos en comparación con el placebo.

Una revisión sistemática anterior que evaluó los estudios prospectivos sobre la toxina botulínica en la NT observó una respuesta terapéutica que variaba entre el 70% y el 100% sin ningún evento adverso importante significativo. Aunque la toxina botulínica está aprobada solo para el tratamiento de la migraña crónica, los efectos analgésicos de

la toxina botulínica en la NT ya se notificaron por primera vez en 1998. Desde entonces, se habían realizado numerosos estudios observacionales y no aleatorizados y cuatro ensayos clínicos controlados aleatorizados se han realizado con toxina botulínica en TN refractaria.

Los autores llevaron a cabo un análisis secuencial de ensayos para evaluar la eficacia de la toxina botulínica a partir de las estimaciones de tres ensayos clínicos aleatorizados.

El riesgo relativo (intervalos de confianza del 95%) de los pacientes con alivio del dolor fue la variable de resultado. Observaron estimaciones agrupadas estadísticamente significativas a favor de la toxina y el análisis secuencial del ensayo confirmó la existencia de pruebas adecuadas de la utilidad terapéutica de la toxina botulínica. Aunque no existe un consenso de expertos sobre el uso de la toxina botulínica en la NT refractaria debido a la falta de estudios de seguimiento sólidos y a largo plazo y datos de rentabilidad, el uso del agente parece efectivo.

*Meng et als*⁸³ realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, EMBASE y Cochrane para identificar ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararan el tratamiento con BTX-A con solución salina para aliviar el dolor neuropático. Evaluaron las puntuaciones de dolor hasta 24 semanas después del tratamiento. Los resultados secundarios fueron horas de sueño, cuestionario de calidad de vida Short Form-36 (SF-36) y eventos adversos.

Incluyeron doce ECA (n = 495). Las puntuaciones de dolor en el grupo de BTX-A fueron significativamente más bajas en comparación con el grupo de solución salina a las 4 semanas (diferencia de medias [DM] = -1,64, IC del 95% [-3,21, -0,07], P = 0,04), 12 semanas (DM = -1,49, IC del 95% [-2,05, -0,93], P <0,00001) y 24 semanas (DM = -1,61, IC del 95% [-2,81, -0,40], P = 0,009). No hubo diferencias significativas en las horas de sueño, el cuestionario SF-36 o la incidencia de dolor por inyección o hematoma entre los dos grupos. No se observaron eventos adversos graves asociados con BTX-A. Catorce de 108 pacientes (12,9%) con neuralgia del trigémino experimentaron una asimetría facial leve después del tratamiento con BTX-A.

Los autores indicaron que, según la evidencia actual, la BTX-A era una opción eficaz y segura para el tratamiento de la neuralgia.

- *Castilo et als*⁸⁴ efectuaron una revisión de casos clínicos y series de casos, estudios abiertos y ensayos clínicos aleatorizados que examinan el uso de la toxina botulínica para la neuralgia del trigémino refractaria a fármacos publicados en la literatura.

La administración de toxina botulínica demostró ser una estrategia terapéutica segura y eficaz en pacientes con neuralgia del trigémino idiopática refractaria a fármacos, pero quedan muchas preguntas sin respuesta sobre el papel preciso de la toxina botulínica en el tratamiento de esta enfermedad.

- El grupo de Sandrini⁸⁵ efectuó una búsqueda en la base de datos MEDLINE del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2016; obteniendo 84 ensayos controlados aleatorios (ECA) y 36 metanálisis o revisiones sistemáticas (TABLA VIII)

TABLA XVIII

Evidence for the use of BoNT-A in chronic pain conditions

Condition	Subjects	Studies	Comparator	Outcome ^a	Ref.
EM	1838	9	Placebo	n.s.	18
CM	1508	5	Placebo	HEPM: -2.30 [95% CI: -3.7, -0.9]	18
	59	1	Topiramate	n.s.	18
	72	1	Amitriptyline	n.s.	18
CDH	1115	1	Placebo	HEPM: -2.1 [95% CI: -3.6, -0.6]	18
Any TTH	59	1	Valproate	n.s.	18
	21	1	Steroids	HEPM: -2.5 [95% CI: -3.5, -1.5]	18
Chronic TTH	675	7	Placebo	n.s.	18
TMD	145	4	Placebo	Meta-analysis not performed	22
	30	1	Manipulation	n.s.	22
CNP ^b	371	8	Placebo	Little or no difference	23
CCH	32	1	Placebo	Little or no difference	23
Whiplash	96	3	Placebo	n.s.	24
TN	178	4	Placebo	PPD: -29.8 [95% CI: -38.5, -21.1]	8
Diabetic NP	76	2	Placebo	0-10 VAS: -2.0 [95% CI: -3.1, -0.8]	27
Peripheral NP	68	1	Placebo	0-10 NRS: -0.8 [95% CI: -1.0, -0.6]	26
Spinal NP	40	1	Placebo	Significant VAS reduction	28
Myofascial	332	8	Placebo	n.s.	24
PSSP	86	5	Placebo	0-10 VAS: -1.2 [95% CI: -2.4, -0.1]	29
ASP	40	1	Placebo	0-10 VAS: -2.0 [95% CI: -3.7, -0.3]	29
LE	274	4	Placebo	ES: -0.5 [95% CI: -0.9, -0.1]	31
LBP	131	3	Mixed ^c	Meta-analysis not performed	33
Ankle OA	75	1	HA	n.s.	34
PF	133	3	Placebo	n.s.	35
	136	2	Steroids	Pain relief: -0.7 [95% CI: -1.0, -0.3]	35
BPS	317	6	Placebo	0-10 VAS: -1.7 [95% CI: -3.2, -0.3]	38

Here are reported chronic pain conditions for which at least one meta-analysis or systematic review was available. *ASP* Arthritic shoulder pain, *BoNT-A* Botulinum neurotoxin type A, *BPS* Bladder pain syndrome, *CCH* Chronic cervicogenic headache, *CDH* Chronic daily headache, *CI* Confidence interval, *CM* Chronic migraine, *CNP* Chronic neck pain, *EM* Episodic migraine, *ES* Effect size, *HA* Hyaluronic acid, *HEPM* Headache episodes per month, *LBP* Low back pain, *LE* Lateral epicondylitis, *NP* Neuropathic pain, *NRS* Numerical rating scale, *n.s.* Not significant, *OA* Osteoarthritis, *PF* Plantar fasciitis, *PPD* Paroxysms per day, *PSSP* Post-stroke shoulder pain, *TMD* Temporomandibular disorders, *TN* Trigeminal neuralgia, *TTH* Tension type headache, *VAS* Visual analogue scale

^aResults of the comparison between BoNT and comparator

Tabla XVIII: Sandrini G, De Icco R, Tassorelli C, Smania N, Tamburin S. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia. *J Headache Pain*. 2017

En base a la evidencia revisada señalaron que el uso de BTX-A era efectiva en el tratamiento profiláctico para la MC y ERA útil en otros tipos de dolor craneal, facial y cervical, así como en pacientes con NT, NP periférico y espinal y en algunos tipos de dolor secundario a enfermedades musculoesqueléticas .

Las inyecciones de BTX-A eran eficaces para aliviar el dolor de la TN.

Su efecto sobre los diferentes mecanismos del dolor que coexisten en el mismo paciente, junto con su perfil de efectos secundarios favorables y el alivio del dolor de larga duración después de una sola inyección, cuando son efectivos, hacen de esta, un fármaco de usos múltiples para el tratamiento del dolor en una variedad de condiciones neurológicas y no neurológicas.

- *Türk et al*⁸⁶ realizaron un ensayo clínico en el que a un total de 27 pacientes les inyectaron 100 Unidades de BTX-A a nivel maxilar y mandibular.

La puntuación de la escala analógica visual y la frecuencia del dolor se evaluaron antes del tratamiento y en la primera semana, segundo y sexto mes después del tratamiento. Los pacientes con una reducción $\geq 50\%$ en la puntuación media de dolor en el segundo y sexto mes se definieron como respondedores.

La BTX-A redujo significativamente la intensidad del dolor y la frecuencia de los ataques de dolor en la primera semana, segundo y sexto mes después del tratamiento. Al segundo mes, el 74,1% de los pacientes, al sexto mes, el 88,9% de los pacientes respondieron al tratamiento. El cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes no experimentaron ningún dolor al sexto mes. El período medio de recurrencia fue $87,7 \pm 20,4$. La BTX-A fue bien tolerada y mostró pocos eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Los autores señalaron que inyección a nivel maxilar y mandibular era un método muy eficaz. Además, en caso de recurrencia, después de cada inyección, la intensidad del dolor y la frecuencia de los ataques disminuyeron.

- *Morra et al*⁸⁷ realizaron una búsqueda electrónica en 10 bases de datos y motores de búsqueda electrónicos para acceder a publicaciones relevantes. Todos los artículos en todos los idiomas que informaban sobre la eficacia y seguridad de BTX-A en el tratamiento de la NT se incluyeron para una revisión sistemática y un metanálisis.

Se identificaron un total de cuatro ECA (n = 178) para el metanálisis final. El efecto general favoreció a BTX-A versus placebo en términos de proporción de respondedores (cociente de riesgos RR = 2,87, intervalo de confianza del 95% IC [1,76, 4,69], p

<0,0001) sin heterogeneidad significativa detectada ($p = 0,31$; $I(2) = 4\%$). La frecuencia de paroxismos por día fue significativamente menor para el grupo BTX-A (diferencia de medias $DM = -29,79$, IC del 95% $[-38,50, -21,08]$, $p < 0,00001$) sin heterogeneidad significativa ($p = 0,21$; $I(2) = 36\%$).

Los autores concluyeron que, a pesar de los datos limitados, estos resultados sugieren que la BTX-A puede ser una opción de tratamiento eficaz y segura para los pacientes con NT.

- *Oh HM y cols*⁸⁸ realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y OvidSP desde 1966 hasta mayo de 2015. Se evaluaron los niveles de evidencia de acuerdo con las guías de la Academia Estadounidense de Neurología. Estudios recientes habían sugerido que la inyección de BTX-A era un tratamiento eficaz para la neuralgia posherpética y para la neuralgia del trigémino y la neuralgia postraumática. Los autores confirmaron este hecho en su revisión

- *El grupo de Hu*⁸⁹ efectuó una revisión sistemática de la eficacia terapéutica y la seguridad de BTX-A en la neuralgia del trigémino.

Realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE, Cochrane Library Clinical Trials y Web of Science desde enero de 1966 hasta marzo de 2013 con los términos "toxina botulínica" Y "neuralgia del trigémino", y se rastrearon referencias de artículos relacionados.

Se identificaron cinco estudios prospectivos y un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. La respuesta se logró en aproximadamente el 70-100% de los pacientes, y la intensidad y la frecuencia media del dolor se redujeron en aproximadamente un 60-100% a las 4 semanas después del tratamiento en la mayoría de los estudios. No se informaron eventos adversos importantes.

Los estudios disponibles, hasta esa fecha, mostraron ya que la BTX-A podía ser eficaz en el tratamiento de la neuralgia del trigémino.

La de inyección de toxina botulínica tipo A es un método seguro y eficaz en el manejo de la neuralgia del trigémino. (Nivel de evidencia A)

No se encontraron diferencias entre las diferentes dosis de toxina botulínica tipo A utilizada, aunque parece ser que los pacientes masculinos lograron mejores resultados del tratamiento con dosis altas de BTX-A.

La máxima eficacia se observó entre las 6 semanas y los 3 meses posteriores al procedimiento con una respuesta terapéutica que variaba entre el 70% y el 100%; aunque el efecto de la BTX-A se mantuvo durante los 6 meses iniciales y se demostró que persistía hasta por 28 meses en algunos casos.

Los efectos secundarios fueron en su mayoría asimetría facial después de la inyección y dolores de cabeza. Las mujeres con un curso medio de la enfermedad (1 a 10 años) mostraron una mayor incidencia de efectos secundarios.

En cuanto a los mecanismos de acción, diversos estudios experimentales indicaron que sus efectos analgésicos pueden estar asociados con la inhibición de la neuroinflamación mediada por TLR2 en el TNC; además de que los niveles de CGRP disminuyen significativamente en pacientes con NT clásico después del tratamiento con BTX-A.

5.4. NEUROPATICO GENERAL CENTRAL Y PERIFÉRICO

Como aspectos mas destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

*Lusivieto et als*⁹⁰ realizaron una revisión que analizaba los hallazgos experimentales recientes sobre la eficacia potencial de la BTX-A para favorecer la regeneración nerviosa después de una lesión traumática en el sistema nervioso periférico, como en el caso de lesión de los nervios periféricos, como el nervio ciático, y en el sistema nervioso central, como se trata en caso de la lesión de la médula espinal.

En todos los trabajos revisados, aportan una evidencia alta, a favor de su uso

La toxina botulínica en un contexto médico relevante para el tratamiento terapéutico de la Lesión medular espinal (LME) se ha venido usando para el tratamiento de las complicaciones urológicas relacionadas con el traumatismo espinal a nivel lumbosacro. Dado que las funciones de la vejiga están reguladas por inervaciones lumbosacras, se ha demostrado que las inyecciones en el músculo detrusor son efectivas para eliminar el mecanismo obstructivo, reducir la hiperactividad neurogénica del detrusor, aumentar la capacidad de la vejiga y reducir la incontinencia de urgencia, asegurando el vaciado de la vejiga y la incontinencia urinaria en pacientes con lesión de la médula espinal⁹¹

Otro uso terapéutico establecido de la toxina botulínica en la LME se refiere a la terapia farmacológica de la espasticidad, una complicación que a menudo se asocia con un traumatismo espinal caracterizado por una contracción muscular anormal de las extremidades ⁹²⁻⁹⁵

La inyección de BTX-A en músculos específicos mejora la movilidad al contrarrestar la espasticidad en pacientes con lesiones de la médula espinal ⁹⁶⁻¹⁰⁰

La espasticidad, además, suele ir acompañada de un estado de dolor concomitante en los pacientes con LME, el 60-70% de los cuales experimentan dolor nociceptivo y neuropático¹⁰¹⁻¹⁰²

Aunque la correlación entre la espasticidad, la función locomotora y el dolor no es lineal y pueden estar involucrados múltiples factores, la inyección de BTX-A se ha convertido en un tratamiento de primera línea para la espasticidad, y la mejora de la

esta, que a menudo puede asociarse también con una mejora de la locomoción y dolor [103-104](#).

A diferencia de las muchas evidencias sobre los resultados positivos del uso de BTX-A para el tratamiento de la espasticidad asociada a SCI (pero no solo), hasta ahora no se han reportado evidencias de efectos directamente sobre la regeneración espinal después de SCI.

Dos estudios experimentales analizaron el efecto de esta, sobre la regeneración espinal y la recuperación funcional después de traumatismos espinales [105-106](#), aunque aún no se han determinado aspectos concluyentes.

- *de ICo y cols* [107](#) Efectuaron tratamiento con BTX-A a diez pacientes con accidente cerebrovascular, 10 con esclerosis múltiple y 5 con lesión de la médula espinal. Fueron probados con escalas clínicas (inventario de escala de dolor neuropático (NPSI), escala de calificación numérica (NRS), escala de Ashworth modificada (MAS) y con el reflejo de ausencia nociceptiva en las extremidades inferiores para explorar el umbral de suma temporal espinal al inicio y 30 días después.

Dosis de 50 a 200 unidades en los músculos de las extremidades inferiores de acuerdo con la distribución de la espasticidad. No se encontraron diferencias significativas al inicio para las características neurofisiológicas entre los grupos.

Después de la inyección BTX-A, registraron una reducción significativa en las puntuaciones MAS y NRS.

Los autores indican que en su estudio la BTX-A inyectada periféricamente modula la excitabilidad de las vías nociceptivas de la médula espinal

-*Park y cols* [108](#), presentan dos series de casos con tamaños de muestra muy pequeños para evaluar el efecto de BTX-A sobre el dolor neuropático en pacientes con LME.

Se inyectó BTX-A por vía subcutánea en múltiples puntos en el área del dolor urente y la alodinia. El efecto se evaluó mediante la escala analógica visual (EVA) y los cambios clínicos.

En un trabajo de dos casos, un paciente recibió 100 unidades de BTX-A.

Una semana después de la inyección, la puntuación EVA disminuyó de 8-10 a 2-3 puntos, y la frecuencia de dolor espontáneo severo se redujo en un 80%.

El segundo paciente recibió 80 unidades; La sensibilidad de la piel y el dolor ardiente espontáneo se redujeron significativamente después de aproximadamente 10 días, y este efecto duró aproximadamente tres meses.

Otros estudios sobre el dolor neuropático asociado a la LME informaron sobre los efectos de la BTX-A en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 40 pacientes con dolor neuropático asociado a la LME. Los pacientes fueron tratados con inyecciones subcutáneas de BTX-A (200 unidades) o solución salina normal y se evaluaron la puntuación VAS, la versión coreana del cuestionario McGill Pain Questionnaire de formato corto y la evaluación de la calidad de vida WHOQoL-BREF a las cuatro y ocho semanas.

Estos trabajos demostraron que la BTX-A es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático crónico intratable en pacientes con LME era afectiva.

TABLA XIX. METANALISIS DE PARK ET ALS.

Summary of studies of botulinum toxin (BTX) for central neuropathic pain.

Author, Year	Study Design	Sample Size (N)	Diagnosis	Injection Site/Dose	Follow up	Pain Measure	Results
Jabbari, 2003 [55]	Case series	2	SCI	Subcutaneous injection at the site of allodynia/BTX-A 16–20 U/site		VAS	Pain was decreased; frequency of severe spontaneous pain was reduced
Han, 2014 [56]	Case report	1	SCI	Subcutaneous injection in the painful foot/BTX-A	Week 4	VAS	Pain severity and the frequency of burst was reduced
Han, 2016 [57]	Double-blind, randomized controlled study	40	SCI	Subcutaneous injection/BTX-A 200 U	Week 4, 8	VAS (100 mm), McGill Pain Questionnaire	Pain was reduced significantly in BTX-A treated group
Yelnik, 2007 [58]	Double-blind, randomized controlled study	20	stroke	Subscapularis muscle/BTX-A 500 U/injection + physical therapy	Week 1, 2, 4	verbal scale (10 point)	Pain improvement with BTX-A from first week
Marco, 2007 [59]	Double-blind, randomized controlled study	31	stroke	Pectoralis major muscle/BTX-A 500 U/injection + TENS for 6 weeks	Week 1, 4, 12, 24	VAS (100 mm)	Significantly greater pain improvement from the first week in BTX group
Kong, 2007 [60]	Double-blind, randomized controlled study	17	stroke	Pectoralis major, biceps brachii muscles/BTX-A 500 U	Week 4, 8, 12	VAS (0–10)	No difference in shoulder pain
Lim, 2008 [61]	Double-blind, randomized controlled study	29	stroke	Infraspinatus, pectoralis and subscapularis muscles + IA saline injection; IA triamcinolone (40 mg) injection + saline to the same muscles/BTX-A 100 U	Week 2, 6, 12	NRS	Significantly greater pain improvement in the BTX-A-treated at 12 weeks
Boer, 2008 [62]	Double-blind, randomized controlled study	22	stroke	Subscapular muscle/BTX-A 50 U, twice	Week 6, 12	VAS (vertical 100 mm)	No significant changes in pain

SCI: Spinal cord injury; CRPS: Complex regional pain syndrome; VAS: Visual analog scale; NRS: Numeric rating scale; IA: Intra-articular; LANSS: Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs; LSB: Lumbar sympathetic block; TP: Tibialis posterior; FDL: Flexor digitorum longus; FHL: Flexor hallucis longus.

Summary of studies of botulinum toxin (BTX) for central neuropathic pain.

Shaw, 2011 [63]	Double-blind, randomized controlled study	333	stroke	Elbow, wrist and finger flexor muscles/ BTX-A, 4 times/injection + physical therapy 4 weeks	Week 4, 12, 48	verbal scale, NRS	Significant decrease at 12 months in the BTX group
Castiglione, 2011 [8]	Pilot study	5	stroke	IA shoulder joint/BTX-A 500 or 100 units	Week 2, 8	VAS	Decreased pain at 2 and 8 weeks after BTX-A injection
Marciniak, 2012 [64]	Double-blind, randomized controlled study	21	stroke	Pectoralis major ± teres major muscles/BTX-A 140–200 units	Week 2, 4, 12	VAS	Decreased pain scores at 4 weeks
Choi, 2016 [65]	Retrospective, unblinded, uncontrolled study	6	stroke	Subscapularis muscle/BTX-A	Week 1, 2, 4, 8	PI-NRS	Pain improvement with BTX-A injection
Carroll, 2009 [66]	Double-blind, randomized controlled study	18	CRPS	LSB/Bupivacaine 0.5% + 75 units of BTX-A	Week 4	VAS (10 cm)	The rate of pain return was significantly lower after LSB with BTA
Safarpour, 2010 [67]	Double-blind, randomized controlled study Uncontrolled, unblinded, open-label study	14 (6 control)	CRPS	Intradermally and subcutaneously into the allodynic area/ 5 units per site (total 40–200 units)	Week 3, 8	Brief pain inventory, PIQ, McGill pain questionnaire, QST, patients satisfaction scale	No significant response after injection; study terminated prematurely because of intolerance
Kharkar, 2011 [68]	Retrospective, unblinded, uncontrolled study	37	CRPS	Upper limb girdle muscles/BTX-A 10–20 units per muscle (total 100 units)	Week 4	Likert scale (11 point)	43% decrease in local pain scores
Safarpour, 2010 [69]	Case series	2	CRPS	Trigger point in the proximal muscle/BTX-A 20 units per site	□	VAS (1–10)	Alleviate both myofascial pain syndrome and the distal allodynia, discoloration and, tissue swelling Able to decrease daily

SCI: Spinal cord injury; CRPS: Complex regional pain syndrome; VAS: Visual analog scale; NRS: Numeric rating scale; IA: Intra-articular; LANSS: Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs; LSB: Lumbar sympathetic block; TP: Tibialis posterior; FDL: Flexor digitorum longus; FHL: Flexor hallucis longus.

Tabla XIX Park J, Chung ME. *Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain. Toxins (Basel). 2018*

Otro aspecto analizado fue el dolor central posterior al ictus que se produce después de un episodio cerebrovascular, incluida la lesión del tronco encefálico, el tálamo y la corteza cerebral, y puede afectar a la mitad del cuerpo. Varios autores han descrito el dolor central post-ictus como un síndrome de dolor neuropático central.

El dolor de hombro posterior a un ictus es una enfermedad frecuente con una tasa de incidencia que oscila entre el 21% y el 72%. Varios estudios han examinado los efectos de la BTX en el tratamiento del dolor de hombro posterior a un accidente cerebrovascular, pero los resultados son contradictorios y, por lo tanto, sigue siendo difícil sacar conclusiones.

Yelnik y col. realizaron un ECA doble ciego del efecto de la BTX sobre el dolor de hombro posterior a un accidente cerebrovascular en 20 pacientes. A diez pacientes se les inyectaron 500 unidades de BTX-A en el músculo subescapular y a 10 pacientes del grupo de control se les administró una inyección de placebo en el mismo músculo.

Todos los participantes se sometieron a rehabilitación, incluidos ejercicios de estiramiento. El dolor mejoró en el grupo de inyección de BTX-A a la semana, y las puntuaciones de dolor utilizando una escala verbal de 10 puntos a las cuatro semanas mostraron una diferencia significativa entre los dos grupos. Marco y col. informaron un ECA doble ciego para evaluar el efecto de la BTX-A. En 14 pacientes, se inyectaron 500 unidades en los músculos pectorales mayores y se inyectó un placebo a 15 pacientes del grupo de control. Se aplicó estimulación nerviosa eléctrica transcutánea durante seis semanas. Después de una semana, el dolor durante el movimiento del hombro disminuyó en ambos grupos, pero la puntuación EVA en el grupo de inyección de BTX-A disminuyó de manera más significativa y esta tendencia continuó hasta los seis meses. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el rango de movimiento del hombro o espasticidad entre los dos grupos.

- Kong y col. realizaron un ECA doble ciego de 17 pacientes. Se inyectaron quinientas unidades de BTX-A en los músculos pectoral mayor y bíceps braquial en el grupo experimental y se inyectó solución salina normal en la misma región en el grupo de control. Las puntuaciones de la EVA a las 4, 8 y 12 semanas después de la inyección no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. La mediana de la puntuación inicial de la EVA de los pacientes fue de 6 y la puntuación disminuyó de 2 a 3 puntos en ambos grupos.

Lim y col. informaron sobre un ECA doble ciego de 29 pacientes. En el grupo experimental, se inyectaron 100 unidades de BTX-A en los músculos infraespinoso, pectoral y subescapular, junto con solución salina intraarticular.

Por el contrario, el grupo de control recibió una inyección intraarticular de triamcinolona (40 mg) y se inyectó solución salina en los músculos descritos anteriormente. La escala EVA a las 12 semanas se redujo en $4,2 \pm 0,4$ puntos en el grupo de inyección intramuscular de BTX-A y en $2,5 \pm 0,8$ puntos en el grupo de inyección de triamcinolona intraarticular. La inyección intramuscular de BTX-A fue superior a la inyección intraarticular de triamcinolona ($p = 0,051$).

Boer y col. realizaron un ECA doble ciego de 22 pacientes. Inyectaron 100 unidades de BTX-A en el músculo subescapular en el grupo experimental e inyectaron solución

salina en el grupo de control. Las puntuaciones de la EVA no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos a las 6 y 12 semanas.

-Shaw y col.] informaron los efectos de la BTX-A sobre la espasticidad, la función y el dolor en pacientes con espasticidad de la extremidad superior después de un accidente cerebrovascular. Este estudio fue un ECA multicéntrico llamado BoTULS. La calificación de dolor y la escala de dolor evaluadas al mes y a los tres meses no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos, pero la calificación de dolor evaluada a los 12 meses mostró una disminución significativa en el grupo de inyección de BTX-A.

Marciniak y col. evaluaron los efectos de la BTX mediante la inyección de 140 a 200 unidades de BTX-A o solución salina en un músculo pectoral mayor, con o sin un músculo redondo mayor. A las cuatro semanas, las peores calificaciones de dolor disminuyeron en ambos grupos, pero no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos.

Se cree que el dolor de hombro posterior a un accidente cerebrovascular es causado por múltiples factores, incluidos tanto el sistema nervioso como los factores mecánicos. El dolor de hombro posterior al accidente cerebrovascular puede estar asociado con la espasticidad, pero es difícil determinar si la espasticidad actúa como un mecanismo para causar dolor de hombro posterior al accidente cerebrovascular, si aumenta con el dolor de hombro o ambos. Es bien sabido que la mejoría de la espasticidad puede asociarse con una mejoría del dolor, pero la correlación entre espasticidad y dolor no es lineal y pueden estar implicados múltiples factores. Varios estudios han sugerido un origen musculoesquelético para el dolor de hombro posterior a un accidente cerebrovascular. Afecciones musculoesqueléticas, como subluxación, tendinitis y “capsulitis adhesiva”.

Esclerosis múltiple:

Se encuentran disponibles varios ECA doble ciego de los efectos de la BTX-A sobre la hiperactividad y la espasticidad del detrusor asociadas con la EM. También existe un informe preliminar sobre los efectos de la BTX sobre la disfagia espástica, la

mioquimia, el espasmo tónico y la oftalmoplejía internuclear. Sin embargo, no se ha realizado ningún ECA para evaluar si la BTX-A es eficaz para el dolor relacionado con la EM.

En un estudio prospectivo abierto reciente de 131 pacientes con espasticidad, el 19% eran pacientes con EM y el 60% informó de una reducción significativa del dolor relacionado con la espasticidad después del tratamiento con BTX-A.

(ver tabla XIX)

- El grupo de Wnag¹⁰⁹ efectuaron una revisión en Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, Excerpta Medica Database, PsychINFO, Allied and Complementary Medicine Database, y Chinese Biomedical Literature Database, y China National Knowledge Infrastructure desde el principio hasta el 1 de marzo de 2020, sin limitaciones de idioma y estado de publicación.

El estudio avaló la eficacia y seguridad basándose en la evidencia actual de BTX-A para el tratamiento de NPP en pacientes con lesión de la médula espinal (LME).

-Li and cols.¹¹⁰ efectuaron un ensayo clínico con 44 pacientes con LME que presentaban dolor neuropático. Se dividieron al azar en el grupo BTX-A y el grupo de placebo, cada grupo de 21 pacientes. Los sujetos del grupo de intervención recibieron BTX-A (inyección subcutánea de 200 U, una vez al día) en el área dolorosa, mientras que los del grupo de placebo recibieron un placebo de solución salina.

Este estudio se realizó entre diciembre de 2014 y noviembre de 2016. El resultado se midió mediante la escala analógica visual (EVA). Los resultados secundarios se midieron mediante el cuestionario breve de McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) y el cuestionario de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQOL-BREF). Todas las medidas de resultado se realizaron antes y después de 4 y 8 semanas de intervención.

Cuarenta y un participantes completaron el estudio. La intervención con BTX-A mostró una mayor eficacia que el placebo para disminuir la puntuación EVA después de la semana 4 y la semana 8 de tratamiento. También se encontraron diferencias significativas en el SF-MPQ y el WHOQOL-BREF entre los 2 grupos.

- *Schuler A*¹¹¹ presenta un caso clínico de una mujer caucásica de 47 años con antecedentes de melanoma invasivo en la parte superior del brazo izquierdo y que presentaba dolor en la cicatriz de la escisión, que describió como una sensación de "hormigueo" que alternaba con un dolor sordo y profundo. Anteriormente había probado lidocaína tópica, esteroides tópicos e intralesionales y gabapentina oral sin mejoría. Administraron 50 UI de BTX-A por vía intradérmica a intervalos de 1-1,5 cm dentro e inmediatamente alrededor del perímetro de la cicatriz.

En el seguimiento de 1 semana, informó una disminución del 10% en su dolor.

Cuatro semanas después del procedimiento, informó una disminución del 50% en el dolor con el suavizado de la superficie de la cicatriz, que duró más de 5 meses.

*Puentes et als.*¹¹² informaron de 4 casos clínicos de dolor neuropático, refractarios al tratamiento conservador (meralgia parestésica, dolor posquirúrgico y 2 cicatrices quirúrgicas). Periódicamente se infiltró toxina botulínica tipo A subcutánea sobre la zona dolorida. Todos los pacientes experimentaron una mejoría subjetiva del dolor y una mejoría medida por la escala analógica visual. El alivio del dolor comenzó a los 5-21 días y continuó hasta 1,5-3 meses, y hasta 9 meses en un paciente. El dolor que reapareció fue de menor intensidad en 3 pacientes y se redujo en área en 2 pacientes.

- *Park et als*¹¹³. analizaron en 2017 la evidencia experimental y clínica del mecanismo por el cual la BTX-A actúa sobre varios tipos de dolor neuropático.

Realizaron búsquedas en la base de datos de PubMed desde 1988 hasta mayo de 2017. Comprobaron con alto grado de evidencia que el uso de las inyecciones de BTX-A era efectivo en la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética, la neuralgia del trigémino y el dolor neuropático intratable, como el dolor post toracotomía pulmonar y la lesión de la médula espinal.

- El grupo de Eitner¹¹⁴ realizó un ensayo controlado aleatorio (ECA) a 46 pacientes con dolor neuropático periférico

El alivio del dolor neuropático fue significativo después de inyecciones subcutáneas de toxina botulínica A durante 24 semanas en comparación con placebo.

No se produjeron efectos adversos relevantes durante el tratamiento.

*Mitta and cols.*¹¹⁵ realizaron una revisión sobre la evidencia de su uso en el dolor neuropático de acuerdo con las directrices publicadas de la Academia Estadounidense de Neurología.

Los datos indicaron que el tratamiento con BTX-A es eficaz (nivel de evidencia A) en la neuralgia posherpética y la neuralgia del trigémino. Probablemente sea eficaz (nivel B) en la neuralgia postraumática y la neuropatía diabética dolorosa. Los datos sobre el síndrome de dolor regional complejo, el síndrome del túnel carpiano, la neuralgia occipital y el dolor del miembro fantasma son preliminares y están a la espera de la realización de ensayos clínicos ciegos y aleatorizados.

*Moon y cos.*¹¹⁶ en 2016 trataron con éxito dos pacientes mediante bloqueo de los nervios periféricos guiado por ecografía utilizando BTX-A para el NPH y PDN intratables.

Un paciente tenía NPH en la extremidad superior izquierda y el otro paciente tenía PDN en la otra extremidad.

Dosis: 50 unidades de Botox administradas en el plexo braquial y el plexo lumbar, respectivamente, bajo ultrasonido.

Su dolor disminuyó significativamente durante aproximadamente 4-5 meses.

Los autores señalaron que el bloqueo nervioso guiado por ecografía con BTX-A puede ser una modalidad analgésica eficaz en un dolor neuropático crónico intratable, especialmente cuando el tratamiento convencional no logra un alivio adecuado del dolor.

La inyección de BTX-A en músculos específicos mejora la movilidad, al contrarrestar la espasticidad, en pacientes con lesiones de la médula espinal. En diversos estudios se informa de una mejoría hasta en un el 60-70% del dolor nociceptivo y neuropático, con una duración en muchos casos superior a seis meses. (Nivel de evidencia A)

La BTX-A inyectada periféricamente modula la excitabilidad de las vías nociceptivas de la médula espinal.

Los diferentes trabajos demostraron que la BTX-A es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático crónico (nivel de evidencia A) en la neuralgia posherpética y la neuralgia del trigémino (nivel B); asimismo existe un alto grado de evidencia en su uso en la neuropatía diabética y el dolor neuropático que no responde a otras terapias.

También parece efectiva en la espasticidad de la Esclerosis ya que un 60% de los que recibieron el tratamiento informaron de una reducción significativa del dolor relacionado con esta afección.

En dolores de cicatrices postquirúrgicas, también se demostró su efectividad (una disminución del 50% en el dolor), que duró más de 5 meses.

Es de destacar la amplia variabilidad de las diferentes dosis utilizadas ante las mismas patologías.

5.5. NEURALGIA POSTHERPETICAS

Como aspectos mas destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

Wen B y su grupo¹¹⁷, efectuaron un metanálisis para analizar la evidencia en el manejo de la neuralgia postherpética refractaria a otros tratamientos.

Los autores indicaron que el uso de toxina botulínica tipo A y la radiofrecuencia pulsada (PRF) fueron las dos intervenciones individuales más efectivas.

Concluyeron que la administración regular de fármacos anti-neuropáticos acompañada de terapias intervencionistas en una etapa temprana es la mejor opción para tratar a los pacientes con NPH.

- *Hu y cols*¹¹⁸ realizaron un estudio sobre trece pacientes con NPH y se trataron con BTX-A.

Los efectos de la BTX-A sobre el dolor se midieron con la escala analógica visual (EVA) 1, 2, 4, 8, 12 y 16 semanas después de la administración.

En comparación con las puntuaciones previas al tratamiento, las puntuaciones de dolor de la EVA disminuyeron 2 semanas después del tratamiento en todos los pacientes. Todos los pacientes sintieron diversos grados de alivio del dolor, pero se mantuvieron cómodos. En comparación con los analgésicos orales, las puntuaciones de la EVA fueron significativamente diferentes a las 2, 4, 8, 12 y 16 semanas después del tratamiento ($p < 0,05$). Estos resultados demostraron que la administración subcutánea de BTX-A disminuía claramente el dolor en pacientes con NPH.

- *Li et als*¹¹⁹ efectuaron un metaanálisis con el objetivo de investigar la seguridad y eficacia de la administración local de toxina botulínica (BTX-A) frente a lidocaína en el tratamiento de la neuralgia postherpética.

Realizaron una búsqueda sistemática en la Cochrane Library, PubMed, Embase, Chinese National Knowledge Infrastructure, Wanfang, Chongqing VIP Information Co. y Chinese Biomedical Literature Database para identificar ensayos controlados aleatorios (ECA) que comparan BTX-A y lidocaína en el tratamiento de post -neuralgia herpética.

Los resultados primarios fueron las puntuaciones de dolor en la escala analógica visual (EVA) al 1, 2 y 3 meses después del tratamiento y la tasa efectiva. Los resultados secundarios fueron las puntuaciones en el cuestionario de dolor de McGill y la tasa de eventos adversos. Se incluyeron un total de 7 ECA con 752 pacientes. La puntuación de dolor de la EVA fue significativamente menor al mes [diferencia media (DM) = - 2,31; IC del 95%: -3,06, -1,56; P <0,00001], 2 meses (DM = -2,18; IC del 95%: -2,24, -2,11; P <0,00001) y 3 meses (DM = -1,93; IC del 95%: -3,05, -0,82; P = 0,0007) después del tratamiento, la tasa efectiva fue significativamente mayor (odds ratio = 2,9; IC del 95%: 1,71, 4,13; P <0,0001) y las puntuaciones en el cuestionario de dolor de McGill fueron significativamente más bajas (DM = -10,93; IC del 95%: -21,02 , -0,83; Z = 2,12; P = 0,03) en los pacientes que recibieron BTX-A para la neuralgia postherpética en comparación con los que recibieron lidocaína. No hubo diferencias en la tasa de eventos adversos entre tratamientos.

Para los autores, la BTX-A es una opción de tratamiento segura y eficaz para la neuralgia postherpética.

-Halb y cols¹²⁰ efectuaron una revisión bibliográfica sistemática con las palabras clave "botulinum" y "neuropathic" que incluyera artículos originales en que se utilizara por vía subcutánea o intradérmica para el tratamiento de la neuralgia postherpética.

La búsqueda arrojó 212 resultados. Después de una selección de títulos y resúmenes, el número se redujo a 11 publicaciones relevantes (5 informes de casos o series y 6 estudios prospectivos).

Los resultados de la literatura mostraron que la BTX-A era una opción terapéutica eficaz para la neuralgia postherpética. En todos los estudios se demostró un efecto significativo sobre el dolor y también sobre variables secundarias relevantes orientadas al paciente, como la calidad de vida y especialmente la calidad del sueño. El único efecto secundario informado fue el dolor durante la administración.

-Ding y cols ¹²¹ realizaron un ensayo clínico en 2017 con un grupo de 58 pacientes afectados de HPN

Valoraron la puntuación visual analógica (EVA), la escala de dolor de neuropatía (NPS), la puntuación de la escala de calidad de vida (SF-36), el grado de gravedad de las crisis de HPN, la duración de las crisis, la frecuencia de las crisis y el uso de

analgésicos antes y después del tratamiento. Utilizamos el paquete de software SPSS13 para el análisis estadístico. Los valores se expresaron mediante media \pm desviación estándar. $P < 0.05$ indicó una diferencia significativa y $P < 0.01$ indicó diferencia significativa.

Los pacientes mostraron una frecuencia, la duración y la gravedad del dolor fueron significativamente menores después del tratamiento ($P < 0,01$). El uso de analgésicos se redujo después del tratamiento ($P < 0,01$) y observaron muy pocas reacciones adversas asociadas con la inyección de BTX-A.

Para Ding y cols. El uso de BTX-A para el tratamiento de la neuralgia postherpética produjo resultados muy prometedores con muy pocas reacciones adversas, y la consideran una muy buena elección especialmente en pacientes que no responden bien a los analgésicos.

-*Shackleton et als.*¹²² realizaron búsquedas en tres bases de datos: Medline, Web of Science y Cochrane Library. La búsqueda se limitó a ensayos controlados con placebo, aleatorizados en inglés. Al final incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre neuralgia postherpética y neuralgia del trigémino.

Los resultados agrupados mostraron una diferencia en la intensidad del dolor postratamiento de -3,009 (intervalo de confianza del 95%: -4,566 a -1,453; $P < 0,001$) a favor de la BTX-A en comparación con el placebo en el manejo de la NPH. De los seis estudios, cinco tenían un riesgo de sesgo poco claro y uno mostró un riesgo alto.

En la NPH. BTX-A podría ser un tratamiento alternativo para aquellos pacientes que no pueden controlar su dolor médicamente o que necesiten de una terapia complementaria.

-*Gadien y cols*¹²³ presentaron un caso clínico de una mujer de 72 años con migraña crónica recibió inyecciones de BTX-A durante 3 años sin incidentes. Tenía antecedentes de zóster torácico con posterior neuralgia postherpética. En agosto de 2013, 48 horas después de recibir las inyecciones de BTX, desarrolló una erupción dolorosa en la distribución V1 derecha compatible con herpes zoster oftálmico. Una semana después, la erupción se resolvió sin tratamiento.

A raíz del caso, efectuaron una revisión de la literatura e identificaron 65 casos de reactivación del zóster después de procedimientos menores. Estos casos suelen darse en pacientes jóvenes sin factores de riesgo específicos. Los brotes ocurren característicamente al nivel de exposición al trauma local.

Los autores indican que la aparición de un herpes zoster puede ser una complicación potencial de la administración de BTX-A para la migraña crónica en adultos.

*Apalla et als.*¹²⁴, efectuaron un ensayo clínico con treinta adultos diagnosticados de PHN

Los pacientes fueron evaluaron de su grado de dolor mediante la escala analógica visual (EVA) y la calidad del sueño mediante un cuestionario de 5 ítems. El resultado fue la reducción en la puntuación EVA, considerándose clínicamente significativa una reducción superior al 50%. Los resultados secundarios fueron la reducción en la puntuación del sueño y el mantenimiento de la puntuación EVA después del tratamiento, con más del 50% de mantenimiento considerado clínicamente significativo.

Al concluir el estudio trece pacientes del grupo BTX-A lograron una reducción de al menos un 50% en la puntuación de la EVA, en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron placebo (NNT = 1,2, IC del 95%, 2-1; ARR = 0,87, IC del 95%, 055-096; P <0,001). Los pacientes con BTX-A mostraron una reducción significativa en las puntuaciones de dolor de la EVA entre el inicio y la semana 2, que persistió durante un período medio de 16 semanas. Los pacientes con BTX-A mostraron una reducción significativa en las puntuaciones de sueño entre el inicio y la semana 2, que permaneció sin cambios hasta la semana 16 (P <0,001). El tratamiento fue bien tolerado.

*Schelerth*¹²⁵ lideró el grupo que elaboró las guías alemanas de la Sociedad Alemana de Neurología sobre dolor neuropático. En relación a la neuralgia postherpética, E indicaron que los datos sugerían que la BTX-A es eficaz con una reducción demostrable del dolor del 30%. Hay mucha variabilidad en la dosificación de 50 a-200 UI
(**TablaXX**)

Los autores señalan que La toxina botulínica se puede considerar para el tratamiento del dolor neuropático de cualquier etiología

TABLA XX

Botulinum toxin for postherpetic neuralgia.

Study Design	Number of Patients	Method of Injection (Total Volume)	Result
Randomized, double-blind, placebo-controlled	60	Subcutaneous BoNT 5 U, 0.5% lidocaine, 0.9% saline per site	Significantly VAS pain score was decreased and sleep time improved
Randomized, double-blind, placebo-controlled	30	Divided into chessboard 5 U per site	50% VAS reduction of 13 patients
Case report	1	Fan pattern injection 100 U	VAS decrease from 10 to 1 Lasted for 52 days
Case series	3	Divided into chessboard 5 U per site (100 U)	VAS decrease and continued to 2 months

Tabla XXI: Schlereth T. Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). Neurol Res Pract. 2020 Jun

En todos los estudios se demostró, en su aplicación subcutánea, un efecto significativo sobre el dolor y también sobre variables secundarias relevantes orientadas al paciente, como la calidad de vida y especialmente la calidad del sueño. El único efecto secundario informado fue el dolor durante la administración.

(Nivel de evidencia B).

Parece que el inicio temprano de su administración es mas efectivo y debe ser simultaneo a la administración de fármacos anti-neuropáticos.

Se han descrito casos de reactivación del herpes zóster después de procedimientos menores infiltrativos. Estos casos suelen darse en pacientes jóvenes sin factores de riesgo específicos. Los brotes ocurren característicamente al nivel de exposición al trauma local.

5.6. NEUROPATIA DIABETICA

Como aspectos mas destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

- *Wang et als.*¹²⁶ realizaron un estudio retrospectivo para comparar la eficacia y seguridad de la inyección intravesical de 100 U BTX-A en 48 pacientes con disfunción vesical asociada a DM tipo 2 refractaria.

Durante el período de seguimiento de 6 meses, se observaron tasas de éxito similares entre los grupos diabéticos y no diabéticos (DM, 56% versus no DM, 61%, $p = 0,128$). La tasa de desaparición de la hiperactividad del detrusor demostrada por estudios videourodinámicos también fue similar en ambos grupos (DM, 56,3%, versus no DM, 47,8%, $p = 0,41$). Sin embargo, los pacientes con DM tuvieron eventos adversos con mayor frecuencia como grandes volúmenes de orina residual posmiccional y debilidad general que el grupo sin DM.

Una hipótesis, que establecían, es que la DM de fase temprana provocase una función vesical compensada y la DM de fase tardía provoca una función vesical descompensada. Como resultado, todavía se recomienda la inyección intravesical de BTX-A en pacientes con disfunción vesical asociada a DM.

- *Taheri et als.*¹²⁷ en 2020 realizaron un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado en pacientes diabéticos (N: 141), entre 40 y 70 años con polineuropatía en miembros inferiores que fueron asignados aleatoriamente a uno de estos tres grupos: 1. El grupo D1 recibió 150 unidades de BTX-A en un pie y solución salina normal al 0,9% en el otro. pie, 2. El grupo D2 recibió 150 unidades de BTX-A en ambos pies, 3. El grupo N recibió solución salina normal al 0,9% en ambos pies. Todas las inyecciones se realizaron por vía intradérmica utilizando jeringas de insulina en 20 puntos diferentes del pie. Se utilizaron la escala analógica visual (EVA) y la escala de dolor neuropático (NPS) para comparar los grupos.

Se obtuvo una clara mejoría en escala EVA, la intensidad del dolor, la sensación aguda y caliente, la sensación sensible y desagradable.

Sin embargo, la mejora de las sensaciones de frío y calor ($p = 0,114$) no mostró una diferencia significativa entre los grupos de inyección de BTX-A y placebo.

La administración intradérmica de BTX-A fue eficaz para mejorar la EVA y todos los elementos de NPS en pacientes con polineuropatía diabética, excepto la sensación de frío y calor

El trabajo de Lachans et als.¹²⁸ fue un metanálisis de dos estudios que utilizaron BTX-A en el tratamiento del dolor neuropático.

Se realizaron búsquedas electrónicas en las bibliotecas MEDLINE / PubMed, EMBASE y Cochrane utilizando los términos "neurotoxina botulínica" y "dolor neuropático". Solo se incluyeron los ensayos terapéuticos de clase I y clase II, según la clasificación de la Academia Estadounidense de Neurología. El objetivo primario fue valorar la diferencia en la escala analógica visual (EVA) de la preintervención y la postintervención después de 1 mes. Los datos se analizaron en busca de sesgos y heterogeneidad siguiendo las pautas Cochrane y PRISMA.

Se analizaron dos estudios sobre PDN en el metanálisis que mostraron una mejora de 1,96 puntos EVA (IC del 95%, -3,09 a -0,84; puntuación Z = 3,43, P <0,001) después del tratamiento con BTX-A. Esto corresponde a una mejora clínicamente significativa del "cambio mínimo en el dolor". Los efectos adversos de la infección en el lugar de la inyección no fueron estadísticamente significativos (P = 0,49).

Los estudios sugieren que existía una correlación entre la BTX-A y la mejora de las puntuaciones de dolor en la PND.

- *Chen y cols.*¹²⁹ trataron a dieciocho pacientes con polineuropatía diabética dolorosa se sometieron a 2 períodos consecutivos de tratamiento de 12 semanas

Un grupo: solución salina (control) y luego BTX-A (cohorte SB, n = 9)

El grupo B: BTX-A seguida de solución salina (cohorte BS, n = 9).

La percepción sensorial se evaluó de acuerdo con el umbral táctil [TT, fuerza logaritmizada (g) de los filamentos de von Frey] y el umbral de dolor mecánico [PT, peso logaritmizado (g) de las jeringas ponderadas] en las semanas 1, 4, 8 y 12 después del tratamiento.

En la cohorte SB o BS, hubo una disminución en el TT y el PT después del tratamiento con BTX-A, pero no con solución salina.

En el análisis que fusionó ambas cohortes (n = 18), el uso de BTX-A dio como resultado una disminución significativa en TT y PT en las semanas 1, 4, 8 y 12 (todas $P < 0,05$ frente a solución salina).

La BTX-A mejoró la percepción del dolor táctil y mecánico en la polineuropatía diabética dolorosa.

*Bach-Rojecky et als.*¹³⁰ analizaron la actividad antinociceptiva de la toxina botulínica tipo A (BTX-A) en un modelo de dolor neuropático diabético en ratas.

Las ratas Wistar macho se hicieron diabéticas mediante una única inyección intraperitoneal de estreptozotocina (80 mg / kg).

La sensibilidad a los estímulos mecánicos y térmicos se midió con la prueba de la presión de la pata y la placa caliente, respectivamente.

La prueba de formalina se utilizó para medir la sensibilidad a los estímulos químicos.

Los animales diabéticos con umbrales de dolor más bajos en al menos un 25% en comparación con el grupo no diabético se consideraron neuropáticos y se les inyectó BTX-A por vía subcutánea (3, 5 y 7U / kg) o intratecalmente (1U / kg). La sensibilidad mecánica y térmica se midió en varios momentos. Después de la aplicación periférica, BTX-A (5 y 7U / kg) redujo la hipersensibilidad mecánica y térmica no solo en el lado ipsilateral, sino también en el lado contralateral.

El efecto antinociceptivo comenzó 5 días después de la inyección de BTX-A y duró al menos 15 días.

Cuando se aplicó por vía intratecal, BTX-A (1U / kg) redujo la hiperalgia diabética en 24 h, lo que respalda la suposición de transporte axonal retrógrado de BTX-A desde el sitio periférico de inyección al sistema nervioso central.

Los resultados demostraban la reducción duradera del dolor después de una sola inyección de BTX-A en los animales con neuropatía diabética.

La reducción del dolor bilateral después de la aplicación unilateral de la toxina y la efectividad de la dosis más baja con el inicio más rápido después de la inyección intratecal sugieren la participación del sistema nervioso central en la acción antinociceptiva de BTX-A en diabéticos dolorosos.

La utilización de BTX-A consigue una clara mejoría en escala EVA, la intensidad del dolor, las disestesias.

También logró mejorar la percepción del dolor táctil y mecánico en la polineuropatía diabética dolorosa.

No parece influir sobre la desregulación de la sensación.

(Nivel de evidencia B)

En la génesis de esta afección, y mediante el uso de BTX-A se ha postulado que la respuesta que se produce tras su administración intratecal sugiere la participación del sistema nervioso central en la acción antinociceptiva de BTX-A en diabéticos dolorosos.

5.7. Distrofia simpática refleja. Síndrome regional complejo (DSR- SDR)

Como aspectos más destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

- *El grupo de Schlereth*¹²⁵. Realizaron una revisión de la evidencia en estudios randomizados y series de casos e indican que la toxina botulínica se puede considerar para el tratamiento del dolor neuropático de cualquier etiología, pero solo como un fármaco de tercera elección en el dolor focal y limitado, en su uso, en un centro especializado. (tabla XV)

TABLA XXI SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

Total, pacientes 84

Botulinum toxin for complex regional pain syndrome (CRPS).			
Study Design	Number of Patients	Method of Injection (Total Volume)	Result
Case series	2	Intramuscular Trigger point 20 U per site	Reduction of CRPS pain and myofascial pain
Randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled, and open-label extension	14 (8 BoNT group, 6 control group)	Intradermal, subcutaneous Allodynia area 5 U per site (40–200 U)	No difference between BoNT group and placebo group, terminated study early.
Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover	9 (18 cases)	Lumbar sympathetic block 75 U BoNT + 0.5% bupivacaine/0.5% bupivacaine	Longer duration of pain reduction (BoNT vs. control/71 days vs. 10 days)
Case series	2	Lumbar sympathetic block 5000 U BoNT-B + 0.25% levobupivacaine	VAS and CRPS symptoms were reduced.
Prospective, open case series	11	Affected site, 25–50 U per site (300 U)	All patients had improved VAS, allodynia, hyperalgesia, and skin color after 6 to 12 weeks
Retrospective, uncontrolled, unblended	37	Affected site, 10–20 U per site (100 U)	The 97% patients reduced pain. (average pain reduction of 43%)

Tabla XXI: Schlereth T. Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). Neurol Res Pract. 2020 Jun

*Bellon et al*¹³¹, presentaron un caso de SDRC tratado con inyección intraarticular de BTX-A – en paciente que padecía este síndrome.

Inyectaron 100 UI diluida en 2 cc de suero fisiológico al 0,9% en la articulación glenohumeral. La puntuación de dolor de la escala analógica visual (EVA) y el Cuestionario de dolor de McGill (MPQ) se evaluaron en T0 (línea de base), T1 (un mes después) y T2 (cuatro meses después). Se monitorizaron clínicamente los trastornos cutáneos autonómicos y tróficos. El dolor disminuyó en T1, con un efecto duradero en T2, asociado con una mejora del rango de movimiento (ROM).

No se informó ninguna mejoría en términos de trastornos cutáneos autonómicos y tróficos ni en T1 ni en T2.

Estos hallazgos apoyaron un posible papel antinociceptivo de BTX-A en el manejo del dolor por distrofia refleja y que fue relacionado con la inhibición de la liberación de neurotransmisores del dolor.

*Iolascon Get al.*¹³², realizaron una revisión en bases de datos y los autores discuten los puntos clave sobre las definiciones de CRPS, los criterios de diagnóstico y las dificultades, las hipótesis fisiopatológicas y las estrategias de tratamiento con especial referencia a la farmacoterapia. El trabajo se basó en una búsqueda bibliográfica utilizando PubMed, mientras que también se examinaron las pautas disponibles para el manejo de CRPS.

Concluyeron que, de acuerdo con la calidad de la evidencia encontrada, las intervenciones farmacológicas para el SDRC parecen ser más efectivas aún más cuando actúan sobre los mecanismos periféricos, particularmente sobre el dolor nociceptivo, y cuando se aplican temprano en la enfermedad, mientras que hay evidencia confiable sobre los mecanismos centrales; En esta revisión se admite el papel importante que desempeña la aplicación temprana de toxina botulínica.

- *El grupo de Lessard*¹³³ realizó en 2018 un estudio prospectivo de 20 pacientes (12 hombres y 8 mujeres); la edad media fue de 50 (rango, 33-64). Las lesiones que provocaron SDRC incluyeron 6 amputaciones (2 reimplantes de brazos, 4 amputaciones de dedos), 4 lesiones por aplastamiento, 4 lesiones penetrantes con cuerpos extraños y 2 laceraciones complejas.

Los pacientes recibieron un promedio de 8.85 sesiones de tratamiento (rango, 4-12). Todos los pacientes recibieron 10 UI de Botox por centímetro cuadrado, con una dosis máxima de 100 unidades en sesión. Así, si el área de hipersensibilidad era mayor de 10 cm², dividieron las 100 unidades por el área para determinar el número de unidades inyectadas en cada centímetro cuadrado. Se reconstituyeron 100 UI de Botox con 2 ml de solución salina normal y se inyectaron con una aguja de calibre 30.

- *El trabajo de Buonocore et als*¹³⁴, describió el caso de una mujer de 47 años que desarrolló un síndrome de dolor regional complejo tipo II con dolor neuropático severo después de una sección iatrogénica del nervio tibial en el tobillo. El dolor y la discapacidad empeoraron progresivamente con el tiempo, alteraron notablemente la deambulación y no se aliviaron a pesar de varios tratamientos analgésicos. Después de la inyección de toxina botulínica (BTX-A) (100 UI) en los músculos de las piernas, cuyos tendones pasan a través del túnel del tarso (junto con el nervio tibial), su dolor disminuyó y su capacidad para caminar mejoró. Este caso sugiere una nueva función terapéutica de la toxina botulínica en el tratamiento del dolor neuropático periférico causado por potenciales ectópicos provocados por el movimiento.

La reducción media del dolor en la EVA fue de 2,05 puntos, con un porcentaje medio de reducción del dolor del 22,94%. Hubo, por tanto, una mejora significativa en las puntuaciones de dolor en los pacientes que recibieron BTX-A (P <0,01).

-*Park et als*¹³⁵. Realizaron búsquedas en la base de datos de PubMed desde 1988 hasta mayo de 2017 e indicaron que el uso de BTX-A es efectiva para la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética, la neuralgia del trigémino y el dolor neuropático intratable, como el dolor posterior a un accidente cerebrovascular y la lesión de la médula espinal.

-*Finnerup et al*¹³⁶ Entre abril de 2013 y enero de 2014, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor realizó una revisión sistemática y un metanálisis de estudios aleatorios doble ciego de farmacoterapia oral y tópica para el dolor neuropático, incluidos estudios publicados en pares. revistas revisadas desde enero de 1966 y ensayos inéditos recuperados de ClinicalTrials.gov y sitios web de compañías farmacéuticas. Se utilizó el número necesario a tratar (NNT) para el alivio del dolor del

50% como medida primaria y se evaluó el sesgo de publicación; El NNT se calculó con el método de efectos fijos de Mantel-Haenszel.

Incluyeron 229 estudios en el metanálisis. El análisis del sesgo de publicación sugirió una exageración del 10% de los efectos del tratamiento. Los estudios publicados en revistas revisadas por pares informaron mayores efectos que los estudios no publicados ($r(2) = 0.093$, $p = 0.009$). Los resultados de los ensayos fueron en general modestos: en particular, los NNT combinados fueron 6.4 (IC del 95%: 5.2-8.4) para los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, incluida principalmente duloxetina (nueve de 14 estudios); 7.7 (6.5-9.4) para pregabalina; 7.2 (5.9-9.21) para la gabapentina, incluida la gabapentina de liberación prolongada y enacarbil; y 10.6 (7.4-19.0) para parches de capsaicina de alta concentración. Los NNT fueron más bajos para los antidepresivos tricíclicos, los opioides fuertes, el tramadol y la toxina botulínica A, e indeterminados para los parches de lidocaína. Según GRADE, la calidad final de la evidencia fue moderada o alta para todos los tratamientos, excepto los parches de lidocaína; la tolerabilidad y seguridad, y los valores y preferencias fueron más altos para los fármacos tópicos; y el costo fue menor para los antidepresivos tricíclicos y el tramadol. Estos hallazgos permitieron una fuerte recomendación de uso y propuesta como tratamiento de primera línea en el dolor neuropático de antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, pregabalina y gabapentina; una recomendación débil de uso y propuesta como segunda línea para parches de lidocaína, parches de alta concentración de capsaicina y tramadol; y una recomendación débil para su uso y propuesta como tercera línea para los opioides fuertes y la toxina botulínica A. Los agentes tópicos y la toxina botulínica A se recomiendan solo para el dolor neuropático periférico.

- *Intiso et als.*¹³⁷ efectuaron en 2015 una revisión para evaluar los efectos de la BTX-A en el SRC, así notificaron que el primer trabajo sobre su eficacia para reducir el dolor fue el de *Jabbari et al*¹³⁸

El estudio describía a dos pacientes que sufrían de un dolor urente insoportable a nivel cervical que interfería con el sueño y las actividades de la vida diaria. Fueron tratados con 100 y 80 U de BTX-A, respectivamente. La neurotoxina se administró por vía subcutánea en múltiples puntos (16 a 20 sitios) en dosis de 5 U para el sitio sobre el área de ardor y alodinia. Ambos obtuvieron una mejora significativa en la EVA durante al

menos tres meses. La inyección repetida de BTX-A produjo un beneficio durante un período de 2 a 3 años.

Posteriormente Han et al¹³⁹, describieron el caso de un paciente con dolor neuropático post-traumático que se quejaba de un dolor ardiente y agudo localizado en las extremidades inferiores, predominantemente por encima de los tobillos. Fue tratado con 200 U de BTX-A que se inyectó por vía subcutánea en 10 de los sitios más dolorosos de cada planta en dosis de 10 U por sitio. Se observó un alivio significativo del dolor a las cuatro y ocho semanas después de la inyección

Se considera con evidencia de eficacia de nivel B; pudiendo estar presente en cualquiera de las entidades que se mencionan en la TABLA XVI aunque se aconseja que antes de comenzar la terapia con BTX-A, se realice una evaluación cuidadosa de las limitaciones funcionales, los objetivos y los resultados esperados.

TABLA XXII

- Neuropatías dolorosas periféricas focales o multifocales
herpes zóster agudo, neuralgia posherpética
- Posmastectomía, dolor postoracotomía o dolor de cicatriz
- Dolor del miembro fantasma, dolor después de una lesión nerviosa
- Neuropatía postraumática
- Neuralgia del trigémino, neuralgia glossofaríngea, neuralgia occipital
- Dolor radicular agudo y crónico, así como el síndrome de dolor posdiscectomía,
- Síndromes de atrapamiento de nervios
- Mononeuropatía diabética

-Neuroma de Morton

-Neuropatía isquémica

-Síndrome de Bannwarth (infección por Borrelia)

-Neuritis idiopática del plexo, lesión del plexo después de radiación o tumor

-Polineuropatías periféricas dolorosas (ver también la directriz DGN “polineuropatía”)

Metabólico

-Diabetes, hipotiroidismo y deficiencia de vitaminas (especialmente vitamina B12)

- Terapia antirretroviral, quimioterapia (cisplatino, oxaliplatino, taxanos, tiouracilo, vincristina), disulfiram, antibióticos (etambutol, isoniazida, nitrofurantoína, cloranfenicol, metronidazol), talidomida, oro.

-Ingesta de alcohol, acrilamida, arsénico, clioquinol, dinitrofenol, óxido de etileno, pentaclorfenol, talio

- Amiloidosis, enfermedad de Fabry, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatías autónomas sensoriales hereditarias (HSAN), eritromelalgia primaria

-Paraneoplásico (especialmente carcinoma bronquial), mieloma múltiple

-Infecciones

-Enfermedades autoinmunes

-Polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré),

-Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), neuropatía vasculítica

-Neuropatía por VIH, lepra

-Polineuropatías de otra etiología

También en dolor neuropático central de origen:

-Vascular

-Isquémico (por ejemplo, ínsula, tálamo, tronco encefálico), hemorragia, malformaciones vasculares

-Inflamatorio

-Esclerosis múltiple, abscesos, mielitis

-Trauma

-siringomielia

- Síndrome de "dolor mixto"

- dolor de espalda crónico

Tabla XXI: Intiso D, Basciani M, Santamato A, Intiso M, Di Rienzo F. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation. Toxins (Basel). 2015

-Intiso et al¹³⁷. también describieron el caso de un paciente joven con lesión en la médula espinal (LME) postraumática y una úlcera en la nalga que era difícil de tratar debido a espasmos dolorosos severos del glúteo mayor que dificultaban la cicatrización de la úlcera.

Aplicaron BTX-A en glúteo mayor izquierdo y la zona muscular alrededor de la úlcera se (150 U y 60 U) en cada punto de infiltración, respectivamente, para un total de 660UI

de BTX-A. El uso permitió un mejor cuidado de la úlcera por presión, que había cicatrizado seis meses después de la infiltración inicial. En este caso, aunque la BTX-A se utilizó principalmente para promover el cuidado de la úlcera, rompió el círculo vicioso de la espasticidad y los estímulos dolorosos aferentes de la úlcera que no cicatrizaban, en parte debido a las contracturas inducidas por la espasticidad

En la revisión que efectuaron, también describieron los casos mas novedosos en aplicación de la BTX-A hasta la fecha y con grado de evidencia y recomendación, como en el caso de:

Dolor en trastornos del sistema nervioso periférico en Diabetes de larga evolución

Las enfermedades y alteraciones del Sistema Nervioso periférico (SNP) que requieren rehabilitación, y múltiples tratamientos, incluyen un amplio espectro de neuropatías motoras y sensoriales de origen infeccioso, vascular, inmunológico, traumático, metabólico, tóxico, iatrogénico y hereditario.

Entre estas, las neuropatías más comunes que muestran Neuropatía Periférica (NP) se encuentra la neuralgia del trigémino, la neuralgia postherpética y la Neuropatía diabética dolorosa crónica.

En relación a esta última el número de personas con diabetes en todo el mundo, actualmente alrededor de 374 millones. Un amplio espectro de neuropatías puede complicar la diabetes mellitus. Estos trastornos incluyen neuropatía sensorial distal sintomática leve, así como neuropatía radicular de plexos incapacitante grave. La polineuropatía sensitivomotora diabética (PDN) es la complicación más frecuente en diabéticos y se presenta en el 10% -54% de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 . En la población general, la prevalencia oscila entre el 9,6% al 78%

Un tercio de los pacientes con polineuropatía sensitivomotora diabética desarrollan polinerutopatía diabética, y este trastorno es más prevalente en la diabetes tipo 2 que en la diabetes tipo 1. La neuropatía diabética (ND) puede promover la discapacidad por varias causas que incluyen trastornos del equilibrio, cambios morfológicos del pie, aparición de llagas en el pie, disfunción de las extremidades inferiores y trastornos de la marcha.

Se han utilizado muchos fármacos, incluidos antidepresivos, carbamazepina, gabapentina y opioides. Más recientemente, se ha introducido el uso de agentes tópicos como los parches de lidocaína y la capsaicina en dosis altas, sin embargo, los agentes mencionados parecen ser poco efectivos, o no apropiados, debido a los efectos secundarios y de alivio del dolor de larga duración

Por tanto, se ha propuesto la BTX-A para tratar este tipo de dolor el dolor. Los estudios en animales han demostrado que, en ratas diabéticas con alodinia, la inyección subcutánea unilateral de BTX-A en la región dolorosa de una extremidad afectada mejora la alodinia en ambas extremidades. Esta respuesta puede reflejar un efecto analgésico central de la neurotoxina

Se realizaron, a este respecto, dos ensayos controlados aleatorios doble ciego, con BTX-A

El estudio de *Yuan et als*¹⁴⁰ fue el primer estudio cruzado de que investigó la BTX-A en sujetos con PDN. Dieciocho sujetos recibieron 50 U intradérmicos de BTX-A que se distribuyeron por el dorso del pie, de acuerdo con un patrón de cuadrícula que cubría un total de 12 (3 × 4) sitios a una dosis de aproximadamente 4 U para el punto de inyección. Apreciaron una reducción significativa de la puntuación EVA en 0,83 ± 1,11 a la semana, 2,22 ± 2,24 a las 4 semanas, 2,33 ± 2,56 a las 8 semanas y 2,53 ± 2,48 a las 12 semanas (p <0,05) después de la inyección en el grupo de BTX-A, en comparación a los hallazgos respectivos para un grupo de placebo de 0,39 ± 1,18, -0,11 ± 2,04, 0,42 ± 1,62 y 0,53 ± 1,57 se observó, en los mismos puntos de tiempo.

Posteriormente, Gashemi et als¹⁴¹ publicaron un estudio doble ciego en 40 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El dolor se evaluó mediante el cuestionario DN4, la escala de dolor neuropático (NPS) y la EVA. El grupo de BTX-A recibió inyecciones intradérmicas de 100 U de BTX-A (Dysport) en el dorso del pie en 12 sitios (8-10 U para el sitio) de acuerdo con un patrón de distribución de cuadrícula.

Se observaron puntuaciones NPS significativas para todos los ítems (p <0,001) No se produjeron efectos secundarios en los pacientes tratados con BTX-A.

Neuralgia postraumática.

El dolor neuropático puede complicar las lesiones nerviosas posquirúrgicas y postraumáticas. Se han publicado dos ensayos sobre el uso de BTX-A en la neuralgia postraumática (NPT)¹⁴²⁻¹⁴³

De estos, sólo este último se consideró representativo y con nivel de evidencia aceptable. Este estudio fue el primer ensayo sobre el efecto de BTX-A en la neuropatía postraumática dolorosa y consistió en un ensayo RC doble ciego, se realizó en Veinticinco pacientes y con resultados satisfactorios.

Síndrome de dolor regional complejo y distonía dolorosa

Varios síntomas están asociados con el dolor en el síndrome regional complejo (CPRS), incluidas las anomalías sensoriales autónomas, tróficas y motoras. La IASP reconoce CPRS de tipo I y II. Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos que producen esta condición incapacitante, aunque se han sugerido disfunción inflamatoria, vasomotora y neuroplasticidad anormal

Aproximadamente el 25% de los pacientes con CPRS tipo I pueden presentar distonía tónica focal ¹⁴⁴ Surgen controversias sobre el mecanismo subyacente de los trastornos del movimiento asociados, incluidos los psicogénicos o un origen de la asociación genética HLA¹⁴⁵⁻¹⁴⁶ con neuropatía del SNP de las fibras pequeñas caracterizada por la disfunción de las fibras C y A δ ¹⁴⁷

Se han utilizado ortesis como férulas o yesos para prevenir la deformidad y la función de soporte, pero a menudo son ineficaces e incluso pueden aumentar los movimientos involuntarios ¹⁴⁸

Investigaron retrospectivamente a 37 sujetos con CRPS. Las puntuaciones de dolor se registraron en una escala Likert de 11 puntos, donde 0 indica "sin dolor" y 10 el "peor dolor imaginable". Los participantes con espasmo o distonía en los músculos de la cintura de las extremidades superiores fueron remitidos para tratamiento con BTX-A.

La BTX se inyectó guiada por EMG en los músculos específicos de la cintura y el cuello de las extremidades superiores.

La dosis total de BTX-A utilizada fue de 100 U en cada paciente. Se observó un alivio significativo del dolor en casi todos los pacientes tratados: la puntuación media del

dolor disminuyó un 43% ($8,2 \pm 0,8$ a $4,5 \pm 1,1$, $p < 0,001$). El efecto de la BTX-A sobre el alivio del dolor podría deberse a la reducción del mecanismo de dolor mantenido simpáticamente. Los autores postularon que el alivio del dolor después de la inyección intramuscular de BTX-A fue multifactorial, incluido el alivio de la inflamación neurogénica y la relajación de los músculos distónicos.

No se informó en ninguno de estos trabajos de ningún evento adverso grave en el tratamiento del dolor neuropático aparte del dolor leve en el sitio de la inoculación, incluso si las dosis de BTX-A, normalmente inyectadas para tratar la espasticidad muscular, se usaron en trastornos como PSSP y PLP. Un paciente tuvo una caída del cuello transitoria después de las inyecciones de BTX-A en el tratamiento de CRPS.

Las dosis bajas de BTX-A, inyectadas en la PDN, podrían explicar la falta de eventos adversos. Antes de realizar inyecciones de BTX-A con fines terapéuticos, se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios esperados para cada paciente.

- El grupo de Choi [et al](#)¹⁴⁹ trató a E2 pacientes con síndrome de dolor regional complejo (SDRC) en Extremidades inferiores, administraron 5 ml de levobupivacaína al 0,25% mezclada con BTX-B 500 UI bajo control radioscópico. Dos meses después la intensidad del dolor y la puntuación de la evaluación de Leeds de síntomas y signos neuropáticos (LANSS) fue significativa

La alodinia y la frialdad desaparecieron y el color de la piel volvió a la normalidad. Los autores consideran que el BTX-B puede producir un efecto de bloqueo simpático eficaz y duradero en pacientes con SDRC y lo plantean como una alternativa en aquellos pacientes que poseen anticuerpos contra BTX-A y, por tanto, resistentes a su acción.

La toxina botulínica se puede considerar efectiva para el tratamiento de la DSR de cualquier etiología, pero mas con dolor periférico que central.

Su mecanismo de acción parece relacionado en estos casos con la inhibición de la liberación de neurotransmisores del dolor y el subsiguiente alivio de la inflamación neurogénica y la relajación de los músculos distónicos.

Se aconseja la aplicación temprana y combinada con la medicación desde el inicio.

La inyección repetida de BTX-A produjo un beneficio durante mas de nueve semanas y en algunos casos puede llegar a un período de 2 a 3 años.

(Nivel de evidencia B).

El uso de el BTX-B puede producir un efecto de bloqueo simpático eficaz y duradero en pacientes con SDRC y se debe plantear como una alternativa en aquellos pacientes que poseen anticuerpos contra BTX-A y, por tanto, resistentes a su acción.

5.8. DOLOR MIOFASCIAL GENERAL

Como aspectos mas destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

- *La Asociación China para el Estudio del Dolor* organizó a expertos CAO et als¹⁵⁰ para formular un Consenso de especialistas chinos en dolor sobre el diagnóstico y tratamiento de MPS. Revisaron la literatura nacional y extranjera relevante sobre la definición, epidemiología, patogénesis, manifestación clínica, criterios diagnósticos y tratamientos de MPS. El consenso tiene como objetivo normalizar el diagnóstico y el tratamiento de MPS y ser utilizado por médicos de primera línea, incluidos los médicos del dolor, para tratar a los pacientes con MPS.

Determinaron que la formulación más común de toxina botulínica aplicada para MPS es el tipo A y B (en caso de rechazo de la A). La dosis sugerida para un único punto gatillo en los músculos es de 5 U, con una dosis total de 15 U a 35 U en un intervalo de 2 semanas.

- *Diep et al.* en 2019¹⁵¹ evaluaron un grupo de pacientes, entre agosto de 2018 y agosto de 2019, afectados de distonía cervical con contracción muscular sostenida o intermitente del cuello, que causaba dolor y movimientos repetitivos anormales, posturas o ambos. Refirieron que hubo diferencias significativas entre las medias de la primera inyección y la última inyección (SD) para las unidades de inyección (primera inyección: $186,47 \pm 133,82$, $n = 29$; segunda inyección: $258,82 \pm 118,77$, $n = 36$; $p = 0,005$), puntuación PGIC (primera inyección : $52,00 \pm 23,60$, $n = 28$; segunda inyección: $64,80 \pm 23,60$, $n = 28$; $p = 0,007$), puntuación de discapacidad TWSTRS (primera inyección: $17,57 \pm 6,79$, $n = 21$; segunda inyección: $9,81 \pm 4,35$, $n = 21$; $p < 0,001$) y la puntuación de dolor TWSTRS (primera inyección: $14,61 \pm 3,08$, $n = 21$; segunda inyección: $9,05 \pm 3,49$, $n = 19$; $p < 0,001$). Las puntuaciones de dolor se acercaron a la significación ($p = 0,09$) entre las puntuaciones de la primera inyección ($6,63 \pm 2,07$, $n = 16$) y las puntuaciones de la última inyección ($5,04 \pm 2,44$, $n = 14$). No se encontraron diferencias significativas para el tiempo hasta el efecto máximo y la duración de la respuesta total.

Los autores señalaron que la BTX-A es un tratamiento de primera línea y demostraron la seguridad y ausencia de efectos secundarios reseñables.

- *De la Torre et als*¹⁵². evaluaron la seguridad y eficacia de tres dosis diferentes de BTX-A para el dolor miofascial persistente (MFP). Se asignaron al azar cien mujeres en cinco grupos (n = 20): aparato oral (OA), solución salina (SS) y tres grupos de BTX-A con diferentes dosis. La intensidad del dolor y el umbral del dolor por presión se evaluaron hasta 24 semanas después del tratamiento. También se evaluaron los efectos adversos relacionados con la contracción muscular, el rendimiento masticatorio, el grosor muscular y el volumen del hueso mandibular. Los cambios a lo largo del tiempo se compararon dentro y entre grupos

No se encontraron diferencias entre BTX-A y OA en el último seguimiento. Una disminución transitoria en el rendimiento masticatorio ($p < 0.05$) y la contracción muscular ($p < 0.0001$), y una disminución en el grosor del músculo ($p < 0.05$) y el volumen óseo de la apófisis coronoides y condilares ($p < 0.05$) se encontraron como efectos adversos relacionados con la dosis. efectos de BTX-A. Independientemente de la dosis, la BTX-A fue tan eficaz como OA en MFP.

-*Montes-Carmona et als*¹⁵³. Realizaron un estudio sobre Dolor miofascial masticatorio (MMPS) que es un síndrome de dolor común que se caracteriza por desencadenarse en puntos gatillo (PG) en determinadas áreas de intensa sensibilidad localizadas cuando se contraen los músculos de la masticación.

Incluyeron y aleatorizaron 60 pacientes en 3 grupos de estudio (n = 20 en cada grupo). Los tres grupos presentaron distribuciones medias de edad similares (grupo de solución salina (SS) = 42,95 años, rango = 35,94-49,96; grupo de lidocaína (LD) = 45,40 años, rango = 38,64-52,16; y grupo BTX-A = 42,40 años, rango 37,21-47,59).

Observaron una clara mejoría en los MMPS refractarios, con una reducción significativa del dolor en los músculos masticatorios tras la inyección de BTX-A en los casos de afectación de la musculatura masetera que persistió hasta seis meses

- *El grupo de Chang*¹⁵⁴ realizó una revisión en PubMed. e incluyeron un total de 19 estudios clínicos. Observaron que las inyecciones de BTX-A intramuscular fueron útiles en pacientes con accidente cerebrovascular y dolor de hombro hemipléjico. En el dolor

de la articulación del hombro, las inyecciones lograron un período de alivio del dolor más prolongado que las inyecciones de corticosteroides.

De manera similar, se observó un efecto más duradero de la BTX-A intramuscular que las inyecciones de solución salina en el dolor miofascial del hombro.

Dado que no todos los estudios incluidos podrían proporcionar la Clase I de evidencia basada en los criterios de eficacia utilizados por la Academia Estadounidense de Neurología, se necesitan ensayos clínicos controlados en un mayor número de pacientes para verificar la validez de estos hallazgos en el futuro.

- Ahmed y cols¹⁵⁵. realizaron una búsqueda sistemática integral de 3 bases de datos, EMBASE, CENTRAL y Medline. La búsqueda se componía de palabras para describir "dolor miofascial" e "inyecciones". Realizaron un metanálisis que comparaba las inyecciones de anestésico local y BTX-A en estos períodos de semanas de seguimiento: 0 (inmediatamente después de la inyección), 1 a 2, 3 a 4, 5 a 6, 7 a 8, 9 a 10, 11 a 12, 16, 18, 24 semanas con anestésicos locales y BTX-A como subgrupos. También se realizaron análisis de subgrupos que compararon la efectividad de las inyecciones de anestésicos locales y las inyecciones de BTX-A en diversas ubicaciones de los músculos y compararon la efectividad de las sesiones de inyección única versus múltiples.

En total, se incluyeron 33 estudios. Los metanálisis revelaron que las inyecciones de anestésicos locales fueron más efectivas que la BTX-A para mitigar la intensidad del dolor. Varias sesiones de inyección de anestésicos locales fueron más beneficiosas que una sola sesión.

-Safarpour et als¹⁵⁶ efectuaron una revisión sobre los niveles de evidencia en el uso de la BTX-A en diferentes síndromes de dolor utilizando los criterios de eficacia recomendados por el Subcomité de Evaluación y Terapéutica de la Academia Estadounidense de Neurología.

Para el síndrome de dolor miofascial, el nivel de evidencia es U (indeterminado) debido a resultados contradictorios. Se necesitan más estudios de alta calidad (Clase I).

- Kim y su grupo¹⁵⁷ en 2018 realizaron un estudio con 12 pacientes confirmar la eficacia y seguridad de la inyección de BTX-A en pacientes con síndrome de dolor miofascial cervical y de cintura escapular.

Hubo diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de dolor después de 12 semanas en comparación con el valor inicial ($p < 0,0001$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas después de la inyección ($p = 0,88$) o después de 6 semanas en comparación ($p = 0,06$) con el valor inicial. Los valores de la escala de calificación del dolor fueron $5,1 \pm 0,3$, $4,8 \pm 0,4$, $4,2 \pm 1,2$ y $2,6 \pm 1,3$ al inicio, después de la inyección, 6 semanas y 12 semanas, respectivamente (Figura 1). La proporción de pacientes cuyas puntuaciones de dolor mejoraron en un 30% o más fue del 8,33% después de la inyección, del 41,7% a las 6 semanas y del 75% a las 12 semanas.

Hubo una mejora estadísticamente significativa en la discapacidad utilizando el Índice de discapacidad del cuello después de 6 semanas ($p = 0,01$) y 12 semanas ($p = 0,001$) en comparación con el valor inicial. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas después de la inyección ($p = 0,37$) en comparación con el valor inicial. Los valores del Índice de discapacidad del cuello fueron $32,1 \pm 11,9$, $33,3 \pm 32,3$, $23,4 \pm 14,7$ y $17,8 \pm 13,6$ al inicio, después de la inyección, a las 6 y 12 semanas, respectivamente (Figura 2).

La inyección de BTX-A mejoró el dolor y la calidad de vida después de 12 semanas en pacientes con síndrome de dolor crónico miofascial cervical y de cintura escapular.

Chaurand et al.¹⁵⁸ Realizaron un estudio sobre 11 pacientes a los que se les diagnosticó dolor miofascial masetero y temporal. La escala visual analógica para algometría de dolor y presión se realizó inicialmente, después de 1 mes de terapia conservadora (grupo de control) y después de 1 mes de inyecciones de BTX-A (grupo de estudio). Los datos se analizaron estadísticamente (análisis de varianza y prueba de Wilcoxon) para determinar las diferencias entre grupos. Tanto la terapia conservadora como las inyecciones de BTX mostraron una reducción en las puntuaciones de dolor y un aumento en el umbral del dolor en comparación con el valor inicial. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- El grupo de Abboud WA¹⁵⁹, analizó retrospectivamente las historias clínicas de 25 pacientes afectados de trastornos temporomandibulares (TMD) consecutivos tratados con botulinum tipo A. Se logró una reducción significativa del dolor en el 69,2% de los pacientes con dolor miofascial localizado y en el 16,7% de los pacientes con dolor miofascial referido ($p = 0,015$). El setenta y siete por ciento de los pacientes con dolor miofascial localizado refirió usar menos analgésico durante el período de seguimiento, mientras que solo el 25% de los pacientes refirieron dolor miofascial ($P = 0.017$).

Los pacientes con dolor miofascial localizado se beneficiaron de las inyecciones de toxina botulínica, pero los pacientes con dolor miofascial referido respondieron mal a este tratamiento.

Zhou et al¹⁶⁰ realizaron una revisión bibliográfica utilizando los términos "toxina botulínica", "dolor miofascial", "puntos gatillo", "puntos gatillo miofasciales", "dolor crónico". Los estudios se consideraron elegibles para su inclusión si eran ensayos controlados, aleatorios y doble ciego que evaluaban la eficacia de las inyecciones de BTX-A en los puntos gatillo para la reducción del dolor, y si la selección del punto gatillo en el ensayo incluía dolor referido y / o respuesta local de contracción. Se excluyeron los estudios abiertos, informes de casos y otros estudios no aleatorios.

Se encontraron ocho ensayos de acuerdo con los criterios anteriores. Hay ensayos clínicos bien diseñados para respaldar la eficacia de las inyecciones de puntos gatillo con BTX-A para MPS. Encontraron evidencia de su efectividad

La formulación más común de toxina botulínica aplicada para el dolor miofascial general es el tipo A. La B solo se utiliza en caso de rechazo a la anterior.

La dosis para cada punto gatillo en los músculos es de 5 UI, con una dosis total de 15 UI a 100 UI en intervalos de 2 semanas, según el área a tratar (hay autores que llegan a 200UI); demostrando una mayor efectividad en la distonía cervical con contracción muscular severa.

La inyección de BTX-A mejoró el dolor y la calidad de vida después de 12 semanas en pacientes con síndrome de dolor crónico miofascial cervical y de cintura escapular.

Los pacientes con dolor miofascial localizado se beneficiaron de las inyecciones de toxina botulínica, pero los pacientes con dolor miofascial referido respondieron mal a este tratamiento.

En grupos musculares masticatorios no parece mostrar tanta efectividad, aunque algunos autores no lo mantienen.

Se observa que su acción es mas efectiva y duradera aplicada en forma intramuscular y en puntos gatillo que intrarticular.

No se dispone de evidencia significativa.

5.9. DOLOR PELVICO CRÓNICO (DPC. CCP)

Como aspectos mas destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

-*Chuang et als*¹⁶¹ tras efectuar una revisión sistemática en 2020 concluyeron que efectos secundarios de la inyección de BTX-A en CPP son raros y autolimitados. Debido a la naturaleza reversible de BTX-A, la reinyección parece ser necesaria

-*Bautran y cols*¹⁶² realizaron un estudio abierto en 30 pacientes, con dismenorrea severa y dolor pélvico en situación de fracaso terapéutico. Se administraron inyecciones de toxina botulínica uterina mediante la realización de una histeroscopia.

Las dosis fueron de 200 UI y se distribuyeron uniformemente en la pared miometrial anterior y posterior bajo control histeroscópico, como ya hemos mencionado.

Las puntuaciones medias de la EVA mejoraron significativamente a las 8-12 semanas de seguimiento para dismenorrea, dispareunia profunda y dolor pélvico fuera de la menstruación.

Las puntuaciones de calidad de vida mejoraron drásticamente.

A los 6 meses, 12 pacientes (40%) recibieron nuevas inyecciones por la reaparición del dolor. Pero 14 pacientes (47%), aún mejoraron y no requirieron repetir la inyección en ese momento.

No apareció ningún caso de efecto secundario reseñable

- *Meister et als*¹⁶³ analizaron ensayos controlados aleatorios desde febrero de 2018 hasta septiembre de 2019. Se trataba de estudios de cohortes y series de casos con más de 10 participantes. Se incluyeron en total nueve estudios

Observaron una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor informadas por el paciente a las 6 semanas después de la inyección de toxina botulínica (diferencia media, 20,3; intervalo de confianza del 95%, 11,7-28,9) y continuó durante las últimas 12 semanas (diferencia media, 19,4; confianza del 95% intervalo, 14,6-24,2).

- Luo et al¹⁶⁴ en 2020 realizaron una búsqueda en MEDLINE, EBM Reviews, PubMed, CINAHL, TRIP Database, EMBASE y Web of Science

Se incluyeron estudios que evaluaban la eficacia de la toxina botulínica para el dolor pélvico crónico en mujeres adultas, con 10 o más mujeres evaluadas, publicados en inglés hasta el 13 de enero de 2020.

Se incluyeron 17 artículos en la revisión final: 5 ensayos controlados aleatorios y 12 estudios observacionales

Todos los estudios observacionales concluyeron que la toxina botulínica fue un tratamiento eficaz para el dolor pélvico crónico, con el mayor cambio en la escala analógica visual de 8,69 al inicio a 3,07 a los 24 meses después de la inyección

El efecto adverso más común fue el dolor localizado transitorio en el lugar de la inyección (6% -88%). No hubo eventos graves reportados

-Desrosier et al¹⁶⁵ realizaron un estudio sobre diversas actuaciones con toxina botulínica

En un estudio de 2004, 12 pacientes con un historial mínimo de 2 años de dolor pélvico crónico e hipertonicidad del suelo pélvico se sometieron a la inyección de 40 UI de toxina botulínica A en los músculos elevadores del ano bilaterales. La escala analógica visual (EVA) y la manometría muscular mostró una mejoría a las 4 semanas, que se mantuvo en la evaluación de 12 semanas.

También se realizó un ensayo controlado aleatorio doble ciego en el que un grupo de mujeres recibieron inyecciones en el suelo pélvico de 80 UI de Botox (n = 30) frente a solución salina (n = 30) Se observó una mejora significativa en las puntuaciones de la EVA y la manometría muscular en el grupo Botox

Asimismo, en un estudio retrospectivo de 31 pacientes que recibieron inyecciones de Botox de 100 a 300 UI para el dolor. Los resultados primarios fueron el dolor autoinformado en la palpación muscular y la mejoría de los síntomas. El dolor medio observado con la palpación del elevador fue significativamente menor a las 6 semanas (P <0,0001) después de la inyección y permaneció significativamente disminuido a las 12 semanas (P <0,0001). Dentro de la cohorte, el 58% optó por repetir la inyección, con una mediana de tiempo para repetir la inyección a los 4 meses. Los efectos secundarios

adversos incluyeron retención urinaria de novo (10,3%), incontinencia fecal (6,9%) y estreñimiento y / o dolor rectal (10,3%), todos los cuales se resolvieron espontáneamente.

En 2013, un estudio prospectivo de *Nesbitt-Hawes et als*¹⁶⁶ evaluaron la administración de inyecciones sucesivas de toxina botulínica A en mujeres con trastornos del suelo pélvico. Treinta y siete pacientes recibieron inyecciones de 100 UI de toxina botulínica A en los músculos puborrectal y pubococcígeo, y el 30% recibió 2 o más inyecciones. Las puntuaciones de la EVA y la presión vaginal medidas por manometría se evaluaron a las 0, 4, 12 y 26 semanas. Tanto las inyecciones únicas como las repetidas demostraron una reducción estadísticamente significativa de la dispareunia ($P = 0,001$) medida por las puntuaciones de la EVA, pero la mejora de la presión vaginal solo se observó en el grupo de inyecciones múltiples ($P = 0,02$). No se observaron diferencias en las tasas de dismenorrea.

En 2015, *Morrissey et al*¹⁶⁷ seleccionaron pacientes con dolor pélvico crónico y disfunción del piso pélvico de tono muscular alto que no habían logrado recibir inyecciones de Botox (dosis máxima de 300 UI) mediante la guía electromiográfica, lo que permitió la localización específica de la espasticidad en los músculos del piso pélvico

La manometría vaginal demostró una disminución significativa de la presión en reposo y las presiones máximas de contracción ($P < 0,05$). Los efectos adversos después de las inyecciones incluyeron estreñimiento (28%), incontinencia urinaria de esfuerzo (4,8%) e incontinencia fecal (4,8%).

Chen et als.¹⁶⁸ analizaron 8 estudios para valorar el dolor sexual y CPP con un total de 290 pacientes incluidos con dosis que oscilaron entre 40 y 300 UI de BTX-A (Ver tablas XIX y XX)

TABLA XXIII

Dolor pélvico crónico en mujeres:

Study of BoNT-A for pelvic floor muscle pain in CPPS women.

Study	Javis [14]	Adelowo [36]	Nesbitt-Hawes [37]	Halder [38]	Morrissey [30]
Numbers	12	29	37 (single injection: 26; multiple injection: 11)	50	21
Age	31.1 (18–55)	55 (38–62)	Single injection: 30 Multiple injection: 31 (21–52 years)	44.5	35.1 (22–50)
Study Model	Prospective cohort study	Retrospective cohort study	Prospective cohort study	Retrospective case series	Prospective pilot open-label study
Follow-Up	12 weeks	Visit 1: <6 weeks post-injection Visit 2: ≥6 weeks post injection	26 weeks	6 weeks (2–192 weeks)	6 months
Criteria	Objective hypertonicity of PFM and 2-year history of CPP at least	Refractory myofascial pelvic pain	Objective overactivity of PFM and a two-year history of pelvic pain	CPP, trigger points of pelvic floor on examinations, and failure (with subsequent discontinuation) of one treatment modality at least including outpatient physical treatment and/or oral analgesics	CPP and HTPFD who have failed conventional therapy
Dose of BoNT-A	40 U	100–300 U	100 U	–	Up to 300 U
Injection Sites	Bilateral puborectalis and pubococcygeus muscles	PFMs (coccygeus, iliococcygeus, pubococcygeus, puborectalis, obturator and	Puborectalis and pubococcygeus muscles	Multiple areas of the perineum	Spastic PFM trigger points and deeper PFMs (pubococcygeus, iliococcygeus, coccygeus, and obturator internus)

CPP: chronic pelvic pain. PFM: pelvic floor muscle. HTPFD: high-tone pelvic floor dysfunction GRA: global response assessment. FSDD: Female Sexual Distress Scale.

Tabla XXIII Chen CL, Meng E. Can Botulinum Toxin A Play A Role in Treatment Of Chronic Pelvic Pain Syndrome In Female Patients? -Clinical and Animal Evidence. Toxins (Basel)

TABLA XXIV

Cistitis intersticial / síndrome de vejiga dolorosa (IC / BPS), endometriosis, síndrome del intestino irritable o adherencias pélvicas

Study of BoNT-A for IC/BPS women.

Reference	Study Design	Diagnosis	Numbers	Age	Follow-Up	BoNT-A Dose	Assessment	Outcomes
Kuo HC [41]	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	IC/BPS refractory to conventional treatment	60 (52 women, 8 men)	50.8	8 weeks	100U (cystoscopic hydrodistention plus intravesical injections of 100 U BoNT-A)	Pain VAS, 3-day voiding diary, ICSI, ICPI, VUDS, GRA	<ul style="list-style-type: none"> Δ pain VAS of BoNT-A group vs. control group: -2.6 vs. -0.9 ($p = 0.021$). 8 weeks after BoNT-A injection, ICSI, ICPI, OSS, GRA, and FBC all showed significant improvement in both groups. At 3 months, GRA in BoNT-A group vs. saline group: 62% vs. 15% ($p = 0.028$).
Kuo HC [42]	Prospective interventional study	IC/BPS refractory to conventional treatment	81 (71 women, 10 men)	Women: 48; Men: 48.2	24 months	100 U (injected into bladder walls at posterior and lateral sites) followed by cystoscopic hydrodistention and repeated injections every 6 months up to 4 times	Pain VAS, 3-day voiding diary, ICSI, ICPI, VUDS, GRA	<ul style="list-style-type: none"> It showed significant improvement in ICSI, ICPI, VAS, FBC, and daytime frequency after repeated treatment of BoNT-A with different injections. It showed better success rates in patients with 3 ($p = 0.050$) and 4 ($p = 0.0242$) repeated injections of BoNT-A, compared to those with a single injection. Dysuria after each injection: 30%. UTI after each injection: 4.9–19%.

GRA: global response assessment. VAS: visual analog scale. OSS: O'Leary-Sant symptom score. ICSI: O'Leary-Sant symptom indexes. ICPI: O'Leary-Sant problem indexes. UDS: Urodynamic study. VUDS: videourodynamic study. FBC: functional bladder capacity. NGF: nerve growth factor. SNAP-25: 25-kD synaptosomal-associated protein. VEGF: vascular endothelial growth factor. QoL: quality of life.

TABLA XXIV: Chen CL, Meng E. Can Botulinum Toxin A Play A Role In Treatment Of Chronic Pelvic Pain Syndrome In Female Patients? -Clinical and Animal Evidence. Toxins (Basel).

Los autores concluyen en base a los estudios analizados que la inyección de BTX-A pareció tener efectos beneficiosos a largo plazo para la actividad sexual en pacientes con síndrome de dolor sexual.

Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego y estudios en animales bien diseñados para respaldar la eficacia beneficiosa de la inyección de la toxina en pacientes femeninas con CPP.

Los eventos adversos comunes fueron flujo urinario lento, disminución de la presión del detrusor y disuria, así como disuria. Se apreciaron en muy pocos casos, retención de orina, incontinencia fecal, estreñimiento y dolor rectal después de la inyección.

-Karp *et al*¹⁶⁹ realizaron una búsqueda bibliográfica utilizando los términos "toxina botulínica", "dolor pélvico" y "vaginismo", realizaron una investigación en los diferentes motores de búsqueda y los agruparon como "trastornos de vaginismo / dolor vulvar" (V / VPD).

Al final treinta y ocho trabajos contenían información analizable donde los músculos del suelo pélvico se abordaron por vía transvaginal, transperineal o transglútea. La dilución de BTX-A varió ampliamente entre 100 a 300 UI

En conjunto, mejoraron del 58 al 100% de los pacientes con CPP y del 71 al 100% de los que tenían V / VPD.

Los eventos adversos graves (incontinencia / estreñimiento fecal transitorio, incontinencia / retención urinaria) fueron más frecuentes con dosis más altas.

-Tandon *et al*¹⁷⁰ administraron en 28 mujeres de 21-51 años 100 unidades de toxina botulínica en una situación de endometriosis documentada y refractaria a otros tratamientos.

Se administraban previamente 10 mg de diazepam oral y se aplicó crema de lidocaína al 4% en la mucosa vaginal sobre las áreas de espasmo. Inmediatamente antes de la inyección, se limpió la mucosa vaginal con un antiséptico para reducir el riesgo de infección.

Antes de la inyección el 85% tenían espasmos palpables en al menos cuatro de los seis músculos del suelo pélvico evaluados (mediana de 4 músculos, rango: 1-6). En el

seguimiento, el espasmo no fue detectable o estuvo menos extendido (≤ 3 músculos) en todos los participantes ($p = 0,0005$)

Antes de la inyección el 38% tenían una discapacidad mínima según el índice de discapacidad de Oswestry. 38% tenían una discapacidad moderada y 15% estaban gravemente discapacitadas

El 75% que informaron al menos una discapacidad moderada antes de la inyección experimentaron una mejoría (puntuación media de Oswestry: 24%, rango: 8% -38%, $p = 0,0033$)

La respuesta fue a menudo prolongada, y algunos pacientes experimentaron 6 o más meses de alivio.

El efecto secundario más común fue un dolor temporal en el lugar de la inyección que duró menos de 24 horas. Los pacientes no informaron retención urinaria relacionada con la inyección, estreñimiento o incontinencia de vejiga o de intestino

-*El estudio de Halder y cols*¹⁷¹. de 2017, fue un trabajo retrospectivo que abarcó desde julio de 2006 y noviembre de 2014.

Cincuenta mujeres cumplieron los criterios de inclusión

Administraron 200 unidades de BTX-A diluida en 20 ml. de solución salina estéril.

Después del tratamiento, las pacientes tuvieron puntuaciones medias de dolor pélvico más bajas (Escala EVA) ($3,7 \pm 4,0$ frente a $6,4 \pm 1,8$, $p = 0,005$) y menos puntos gatillo (44% frente a 100%, $p < 0,001$). El cincuenta y ocho por ciento de las pacientes (intervalo de confianza del 95%, 44–72) notaron una mejoría clara subjetiva en el dolor. Los autores concluyen que la inyección de Botox combinada con fisioterapia de liberación miofascial de tejidos blandos bajo anestesia puede ser eficaz en el tratamiento de mujeres con dolor pélvico crónico secundario.

-*Purwar et als*¹⁷² realizaron una revisión de los trabajos mas destacados publicados hasta esa fecha, y entre estos señalaron los de:

*Jarvis y col*¹⁷³: Estudio de cohorte prospectivo utilizando BTX-A en tres diluciones diferentes: 10; 20 y 100 UI en 12 mujeres. Las puntuaciones medias de la escala

analógica visual mejoraron significativamente para la dispareunia y la dismenorrea, con reducciones no significativas en el dolor pélvico no menstrual.

Las puntuaciones de calidad de vida (EQ-5D y SF-12) mejoraron desde el inicio en la semana 12, pero no alcanzaron significación estadística. Las puntuaciones de actividad sexual mejoraron notablemente, con una reducción significativa de la incomodidad (4,8 frente a 2,2; $p = 0,02$). Estos resultados no se vieron afectados por la dilución.

*Abbott y cols*¹⁷⁴: Estudio sobre mujeres que presentaban dolor pélvico crónico de más de 2 años de duración y evidencia de espasmo muscular del suelo pélvico en un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. En total, a 30 mujeres se les inyectaron 80 unidades de toxina botulínica tipo A en los músculos del piso pélvico, y 30 mujeres recibieron solución salina.

Preoperatoriamente se realizó manometría vaginal. Hubo un cambio significativo con respecto al valor inicial en el grupo de toxina botulínica tipo A para la dispareunia (puntuación de la escala analógica visual [EVA] 66 frente a 12; $p < 0,001$) y el dolor pélvico no menstrual (puntuación de la EVA 51 frente a 22; $p + 0,009$). En el grupo de placebo, solo la dispareunia se redujo significativamente desde el inicio (64 frente a 27; $p + 0,043$). Los autores concluyeron que los resultados muestran una mejora en ambos grupos a lo largo de los 6 meses de estudio, y que las mujeres del grupo de toxina botulínica generalmente informan una mejor calidad de vida. En este ensayo, los pacientes del grupo BoNT no sufrieron un aumento en los eventos adversos en comparación con los que recibieron inyecciones de solución salina, aunque parece haber un efecto transitorio y leve sobre los esfínteres pélvicos.

*Adelowo y cols*¹⁷⁵ Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en 29 pacientes. Las pacientes recibieron una inyección de BTX-A (100 a 300 unidades en solución salina) en el elevador sobre los puntos sensibles del paciente. En total, 15 pacientes recibieron inyecciones repetidas. Los autores utilizaron diferentes dosis de botox en diferentes sitios. Informaron que después de la primera inyección, la mayoría de las mujeres encontraron una disminución significativa en el dolor pélvico. Los efectos secundarios informados en este estudio fueron retención urinaria, incontinencia fecal, estreñimiento y dolor rectal; todo lo cual se resolvió espontáneamente. El seguimiento fue de hasta 7 meses

En un estudio prospectivo de *Morrissey et al.*¹⁷⁶ en 2015 la administración de BTX-A (300 UI en 10 ml de solución salina) se realizó bajo guía EMG. La manometría vaginal demostró una disminución significativa de las presiones en reposo y de las presiones máximas de contracción en las visitas de seguimiento a las 8, 12 y 24 semanas ($p < 0,05$). La evaluación digital del músculo del suelo pélvico (en una escala de 0 a 4) mostró una disminución de la sensibilidad en todas las visitas (media de 1,9, 1,7, 1,8, 1,9; $p < 0,001$) en comparación con el valor inicial (2,8). Los efectos adversos reportados después de la inyección incluyeron el empeoramiento de las siguientes condiciones preexistentes: estreñimiento (28,6%), incontinencia urinaria de esfuerzo (4,8%), incontinencia fecal (4,8%) e incontinencia urinaria de esfuerzo de nueva aparición (4,8%).

En un estudio de cohorte prospectivo realizado por el grupo de *Nesbitt-Hawes*¹⁷⁷ se administraron 100 UI de botox en 4 ml de solución salina normal en puborrectal y pubococcígeo. En total, 26 mujeres recibieron una sola inyección, mientras que 11 recibieron dos o más inyecciones. El seguimiento fue de hasta 123 semanas. Las inyecciones únicas y repetidas demostraron una reducción estadísticamente significativa de la dispareunia según las puntuaciones de la EVA de 54 a 30 en el grupo de inyección única y de 51 a 23 en el grupo de inyecciones múltiples ($p = 0,001$), dolor pélvico no menstrual EVA de 37 a 25 ($p = 0,04$), así como presiones vaginales.

La segunda inyección se realizó como mínimo 26 semanas después de la primera, y las inyecciones posteriores tuvieron un tiempo medio hasta la reinyección de 33,4 semanas. Sin embargo, con las inyecciones repetidas, la atrofia muscular sigue siendo una preocupación. Cuando se inyecta botox en un músculo hiperactivo, la paresia inducida produce una reducción del diámetro del músculo diana. Cuando el músculo objetivo es hipertrófico debido a una hiperactividad prolongada, la paresia inducida por el botox puede normalizar su tamaño.

La toxina botulínica tiene un efecto temporal, por lo que puede ser necesario repetir las inyecciones.

Pocos estudios han utilizado inyecciones repetidas si el paciente tiene algún beneficio después de la primera inyección. El momento de la inyección repetida y las dosis también variaron en los estudios. Los efectos secundarios informados de estos estudios fueron autolimitados, lo cual era alentador para los autores.

Se ha documentado y validado ampliamente el uso de la BTX-A en el tratamiento del dolor pélvico refractario y la dismenorrea severa. (Nivel de evidencia B)

Las EVA mejoraron significativamente a las 8-12 semanas de seguimiento para dismenorrea, dispareunia profunda y dolor pélvico fuera de la menstruación y las puntuaciones de calidad de vida mejoraron drásticamente.

El tratamiento llegó a ser efectivo, en algunos casos, entre 7 a 12 meses y con inyecciones repetidas, sobre los 4 meses.

También mostraron una evidente mejoría las pacientes con síndrome de dolor sexual. endometriosis documentada y dispareunia.

Los efectos adversos después de las inyecciones incluyeron estreñimiento (28%), incontinencia urinaria de esfuerzo (4,8%) e incontinencia fecal (4,8%). fueron retención y dolor rectal; En todos los casos estos se resolvieron espontáneamente.

La atrofia muscular sigue siendo una preocupación. Cuando se inyecta botox en un músculo hiperactivo, la paresia inducida produce una reducción del diámetro del músculo diana y es posible su atrofia.

5.10. PROSTATITIS

Como aspectos mas destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

-*Franco et al*¹⁷⁸ realizaron en 2019 una búsqueda en MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, que incluyesen registros de ensayos y actas de congresos, sin restricciones sobre el idioma de publicación o el estado de la publicación. La fecha de la última búsqueda de todas las bases de datos fue julio de 2019.

Se incluyeron 99 estudios únicos en 9119 hombres con prostatitis crónica severa en la que se evaluaron 16 tipos de intervenciones farmacológicas.

La inyección intraprostática causó una gran reducción en los síntomas de la prostatitis (puntuaciones NIH-CPSI MD -25,80; IC del 95%: -30,15 a -21,45), mientras que la inyección en el músculo del suelo pélvico no redujo los síntomas de la prostatitis (QoE baja). Ambas comparaciones utilizaron una inyección de placebo.

No se asoció una incidencia reseñable de eventos adversos

- *El grupo de Falahatkar*¹⁷⁹.realizó un estudio entre noviembre de 2011 y enero de 2013, a 60 hombres de ≥ 18 años con puntajes ≥ 10 en el Índice de síntomas de prostatitis crónica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH-CPSI) y puntajes en la subescala de dolor ≥ 8 , que fueron refractarios a 4-6 semanas de tratamiento médico

Se sometieron a una inyección intraprostática transuretral de BTX-A o solución salina normal en un estudio piloto prospectivo, doble ciego, aleatorizado. Las puntuaciones totales y de subescala del NIH-CPSI de los pacientes, la puntuación de síntomas (SS) de la Asociación Americana de Urología (AUA), la escala analógica visual (EVA) y las puntuaciones de calidad de vida (CdV) y las frecuencias de micción diurna y nocturna se evaluaron y compararon en línea de base y 1, 3 y 6 meses después de la inyección y también se compararon entre los dos grupos.

En el grupo de tratamiento con BTX-A en la evaluación a 1, 3 y 6 meses, las puntuaciones totales y de subescala del NIH-CPSI, y las puntuaciones de AUA-SS, VAS y QoL, junto con las frecuencias de micción diurna y nocturna, habían mejorado significativamente en comparación con valores de línea de base (P <0.05). Por el contrario, en el grupo de placebo, ninguno de estos valores mostró mejoría y los valores fueron significativamente diferentes de los del grupo de tratamiento. Aunque las diferencias entre los dos grupos en AUA-SS y las frecuencias de micción nocturna no

fueron significativas al mes de seguimiento, el análisis de medidas repetidas mostró una mejora significativa en cada uno de estos valores durante todo el período de seguimiento en el grupo BTX-A

La mejoría más destacada se relacionó con la puntuación de la subescala de dolor, que disminuyó en un 64,76, 75,63 y 79,97% a 1, 3 y 6 meses después del tratamiento en comparación con la línea de base, seguida por la puntuación de la EVA, que disminuyó en un 62,3, 72,4 y 82,1% en cada seguimiento, respectivamente. Solo dos pacientes desarrollaron hematuria macroscópica transitoria leve, que se trató de forma conservadora.

-*Gottsche et als.*¹⁸⁰ inyectaron BTX-A (100 UI) o solución salina normal en el cuerpo perineal y el músculo bulboesponjoso a 13 hombres con síntomas de Prostatitis Crónica (CPSI)

La evaluación de los síntomas se realizó mediante una Evaluación de Respuesta Global (GRA) y el Índice de Síntomas de Prostatitis Crónica (CPSI). Todos los sujetos fueron asignados al azar.

En el seguimiento de 1 mes hubo una tasa de respuesta del 30% para el tratamiento con BTX-A en comparación con el 13% para el placebo ($p = 0,0002$), según los resultados de GRA. La puntuación total de CPSI no alcanzó significación en el grupo tratado con BTX-A, en comparación con los controles. La puntuación del dolor CPSI alcanzó significación estadística en los pacientes con BTX-A en comparación con los controles ($p = 0,05$). Las inyecciones fueron bien toleradas. No hubo complicaciones por las inyecciones y ningún paciente informó efectos secundarios.

Los autores concluyeron que la inyección de BTX-A en el cuerpo perineal y el músculo bulbo esponjoso da como resultado una tasa de respuesta adecuada en comparación con el placebo para los síntomas generales asociados con la afección

La inyección intraprostática de BTX-A causó una gran reducción en los síntomas de la prostatitis, mientras que la inyección en el músculo del suelo pélvico no redujo de forma tan clara los síntomas. (Nivel de evidencia B)

Las frecuencias de micción diurna y nocturna mejoraron significativamente en comparación con valores de línea de base.

La mejoría más destacada se relacionó con la puntuación de la escala de dolor, llegando a durar más de seis meses.

Solo se documentó como efecto secundario la aparición de hematuria macroscópica transitoria leve, que se trató de forma conservadora.

5.11. OSTEOARTROSIS-OSTEOARTRITIS

Como aspectos mas destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

-*Yan et als*¹⁸¹. en 2020 realizaron un estudio con un total de 97 pacientes con síndrome piriforme refractario al tratamiento

Se evaluaron el efecto de la toxina botulínica a las 48 horas y la duración del efecto de la respuesta se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrado ponderada y el análisis de Kaplan-Meier ponderado.

La media sin dolor fue de 30 días para el grupo de Botox y de 1 día para el grupo sin Botox ($p = 0.059$ con IPTW, $p = 0.10$ sin IPTW)

El 61% de las inyecciones con BTX-A produjeron una respuesta positiva, mientras que solo el 32% de las inyecciones sin esta produjeron una respuesta positiva

-*Blanshan y cols*¹⁸² realizaron un metanálisis de seis ensayos controlados aleatorios que utilizaban BTX-A para el dolor osteoarticular. En total se estudiaron 684 pacientes.

Encontraron una disminución a corto plazo estadísticamente significativa de una puntuación de dolor en la escala visual analógica y una disminución a los 6 meses

Un metanálisis anterior, que incluyó algunos de los mismos estudios, encontró resultados similares. Las dosis de) administradas por articulación oscilaron entre 100 y 400 UI. (**ver tabla XXVI**)

Estos estudios utilizaron diferentes controles, desde triamcinolona hasta solución salina y un placebo no especificado. Algunos estudios utilizaron toxina botulínica diluida con lidocaína y se comparó con solución salina con lidocaína

En la mayoría de ellos se obtuvieron resultados significativos con el uso de BTX-A

TABLA XXV

Human trials of IA botulinum toxin (BoNT) for the treatment of arthritis pain.

Author/Year	Comparator	Number of Participants	Study Design/Primary Outcome	Joint Treated	Results
Najafi/2019 Uncontrolled, open-label	none	24	100 IU BoNT/A Knee pain at 4 weeks	Knee OA	Significantly reduced pain from baseline
Mendes/2019 Double-blind RCT	Triamcinolone (TC) and Saline	105	100 IU BoNT/A, 40 mg TC, saline 1:1:1 Pain VAS 4, 8, 12 weeks	Knee OA KL II and III	VAS pain NS at 12 weeks b/t 3 groups TC superior at 4 weeks
McAlindon/2018 RCT	Saline	176	400 IU/200 IU IA BoNT/A/saline 1:1:2 Pain	Knee OA	No significant difference in pain
Bao/2018 RCT	Saline and HA	60	100 IU BoNT/A, saline, HA 1:1:1 with exercise in all groups WOMAC and VAS pain	Knee OA KL II and III (one IV)	BoNT/A superior to HA and saline in pain, function
Arendt- Nielsen/2017 Double-blind RCT	Saline	121	200 IU BoNT/A, saline Pressure pain Thresholds, WOMAC, average daily pain and worst pain, Patient global impression of change at 16 weeks	Knee OA KL I, II, and III	Reduced pain sensitization, improved WOMAC, Patient global impression of change, and pain in the nociceptive group only (68)
Hsieh/2016 RCT	Education	46	100 IU IA BoNT/A Pain 1 week and 6 months	Knee OA	Significant improvement 1 week and 6 months
Sun/2014 RCT	Hyaluronate	75	100 IU BoNT/A, 2 mL Hyaluronate Pain VAS, ankle OA scale at 6 months	Ankle OA	Significant improvement up to 6 months in both groups
Joo/2013 RCT	Triamcinolone acetate (TA)	28	200 IU BoNT/A vs. TA 20 mg Pain NRS at 4 and 8 weeks	Shoulder adhesive capsulitis	No difference between the groups
Singh/2010 RCT	Saline	49	100 IU BoNT/A vs. Saline VAS, McGill, WOMAC at 2, 3, and 4	Painful TKA	Significantly increased % pts with clinically significant reduction in pain VAS

RCT—randomized controlled trial, HA—hyaluronan, OA—osteoarthritis, TKA—total knee arthroplasty, VAS—visual analog scale, NS—not significant, IA—intra-artic
WOMAC—Western Ontario McMaster Universities Arthritis Index, McGill—McGill Pain Questionnaire, SPADI—shoulder pain and disability index.

Tabla XXV Blanshan N, Krug H. *The Use of Botulinum Toxin for the Treatment of Chronic Joint Pain: Clinical and Experimental Evidence. Toxins (Basel).* 2020

-Shi et al¹⁸³. comprobaron los mecanismos de acción de la administración intraarticular de una única dosis eficaz de BTX-A (5U / 10 U) y comprobaron que 21 después de la inyección se habían reducido significativamente los comportamientos nociceptivos y disminuyó la sobreexpresión de proteínas y la inmunorreactividad para IBA-1 y P-p38MAPK en CFA inducida en rata. Simultáneamente, también se inhibió el aumento en la expresión de ARNm de TNF- α y ARNm de P2X4R inducida por inyección de CFA.

Estos resultados sugirieron que BTX-A era un agente terapéutico potencial para aliviar la neuroinflamación que ocurre en el dolor inflamatorio crónico al inhibir la activación de células microgliales y la liberación de TNF- α derivado de microglia.

Es probable que este efecto esté mediado por la inhibición de la activación de las vías de señalización P2X4R-P38MAPK en las células de la microglía espinal.

-Durán-Hernández, S et als¹⁸⁴. evaluaron el efecto sobre la percepción del dolor, funcionalidad y rigidez y cambios en la flexibilidad, rotación interna y externa, antes y 90 días después de la aplicación de BTX-A en pacientes con osteoartrosis de cadera

Se trató de un estudio clínico, experimental, longitudinal, abierto, con un total de 35 pacientes y 45 caderas tratadas. Se aplicaron 500 U en los músculos ilíaco, aductor corto y largo.

Se utilizó el test de Wilcoxon para comparar los puntajes de evaluación en los días 0-90, observándose la disminución del dolor referido ($p < 0,0001$), rigidez ($p < 0,002$), mejora de la función percibida ($p < 0,001$) y arcos de movilidad: flexión, rotación interna y externa ($p < 0,0001$).

Concluyeron que el uso de BTX-A era una opción conservadora y segura para el manejo de los síntomas y la contención física causados por la OA de cadera.

- Najafi S and cols¹⁸⁵. evaluaron la eficacia de una única inyección de BTX-A en la cavidad de la articulación de la rodilla para reducir el dolor en personas mayores. Reclutaron treinta participantes (24 mujeres) mayores de 50 años con osteoartritis de rodilla.

El diagnóstico de osteoartritis se basó en los hallazgos clínicos y radiológicos. Administraron 100 unidades UI diluida con 5 ml de solución salina normal.

Los resultados se midieron al inicio del estudio y a las 4 semanas después de la intervención. Las comparaciones dentro de los grupos basadas en las puntuaciones de resultado de la lesión de rodilla y la osteoartritis mostraron resultados favorables para el dolor y la rigidez de las articulaciones, los deportes, la gravedad de los síntomas, la calidad de vida y las actividades diarias (todos los valores de $p < 0,001$).

Además, las puntuaciones de intensidad del dolor, derrame articular, chasquido y bloqueo de la rodilla y flexión-extensión mostraron resultados beneficiosos significativos (todos los valores de $p \leq 0,005$).

Los autores concluyeron que el uso de BTX-A era un tratamiento inicial eficaz y seguro de la osteoartritis de rodilla con claras ventajas clínicas. La satisfacción de los pacientes, los efectos adversos mínimos además de la prescripción de dosis única hacen que la

toxina sea una opción para la terapia de primera línea de la osteoartritis, al menos a corto plazo en personas mayores.

-*Courseau M, et als.*¹⁸⁶ realizaron búsquedas a través de Pubmed, American College of Rheumatology y European League Against Rheumatism, hasta junio de 2016 y que abordan el tema de las inyecciones intraarticulares de BTX-A en pacientes con dolor articular refractario. Se incluyeron ensayos aleatorios.

Los periodos de seguimiento se fijaron en 1 o 2 meses y 6 meses después de administrar BTX-A y control para cada estudio.

De un total de 269 artículos seleccionados, se analizaron se incluyeron 6 estudios en el metaanálisis que involucró a un total de 382 pacientes.

Cuatro ensayos mostraron un efecto positivo de BTX-A en comparación con el control y 1 no encontró ningún efecto; la diferencia de medias ponderada global [intervalo de confianza (IC) del 95%] fue -1,10 (-1,62, -0,58) ($P < 0,0001$, $I = 63\%$). Entre los 4 ensayos con una dosis baja de BTX-A (100 U), que compararon a 1 o 2 meses, 3 ensayos mostraron resultados significativos con un efecto positivo de la inyección de BTX-A en comparación con el control; el cuarto estudio no logró encontrar ningún efecto. La diferencia de medias ponderada general (IC del 95%) fue de -0,95 (-0,02, -1,88) ($P = 0,05$, $I = 67\%$).

En los 2 ensayos que utilizaron una dosis alta de BTX-A (200 U) que compararon a 1 o 2 meses, hubo un efecto casi nulo de BTX-A, con una diferencia de medias ponderada general (IC del 95%) de 0,13 (-0,55, 0,81) ($P = 0,71$, $I = 0\%$).

Para los autores, las inyecciones intraarticulares de BTX-A tienen beneficios a corto plazo con una disminución estadísticamente significativa en la puntuación de dolor de alrededor de 1 punto en pacientes con dolor articular refractario. También se observó una disminución en la puntuación de dolor a los 6 meses, pero con un resultado no significativo.

- *Eleopra et als.*¹⁸⁷ realizaron un estudio multicéntrico prospectivo, aleatorizado, doble ciego reclutando a 46 pacientes ambulatorios con OA de cadera que fueron

aleatorizados 2: 1 al Grupo de Tratamiento (BTX-A: 400 UI: 31 pacientes), o al Grupo Placebo (15 pacientes). Se inyectaron los músculos aductores

Los criterios de valoración principales fueron la diferencia en la puntuación de cadera de Harris (HHS) y la escala analógica visual para el dolor (EVA) en la semana 4 entre los grupos (TG frente a PG). Los criterios de valoración secundarios fueron el cambio desde el inicio en el HHS, el dolor VAS, la escala del Medical Research Council para la fuerza muscular (MRC) y las puntuaciones de la escala Short Form (SF-36). Resulta

En el grupo BTX-A en la semana 4, la puntuación de HHS y VAS mejoraron significativamente en comparación con el grupo control

Los autores concluyeron que las inyecciones de toxina botulínica en la artrosis de cadera mejoraban el rango de movimiento y el dolor sin efectos secundarios significativos.

-*Bao et al*¹⁸⁸ realizaron un estudio clínico con sesenta participantes con osteoartritis de rodilla se asignaron al azar a 3 grupos: inyección de solución salina (control) (grupo A), toxina botulínica tipo A 100 UI (grupo B) o Hialurónico (grupo C).

Los resultados se evaluaron al inicio del estudio y al final de la cuarta y octava semana: La puntuación del cuestionario del índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster, la escala de dolor de escala analógica visual y la encuesta de salud de 36 ítems del estudio

Al final de la cuarta y octava semana, las puntuaciones en el cuestionario del índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster y en la escala analógica visual fueron más altas en el grupo de control. Hubo diferencias significativas en las puntuaciones del Resumen del componente físico-36 y del Resumen del componente mental-36 entre los 3 grupos ($p < 0,05$) al final de la cuarta y la octava semanas, pero no entre los grupos A (control) y C (hialurónico) en al final de la cuarta semana. No se observaron cambios en la resonancia magnética y las imágenes de rayos X de las rodillas afectadas después de la intervención.

Los autores concluyeron que el ejercicio terapéutico más la toxina botulínica tipo A o la inyección de ácido hialurónico pueden reducir significativamente el dolor y mejorar el

funcionamiento de la rodilla. La toxina botulínica tipo A más el ejercicio terapéutico parecía ser más eficaz.

-*McAlindon et als*¹⁸⁹. realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en adultos con artrosis de rodilla y una puntuación en el cuestionario painDETECT de ≤ 12 (que indica dolor nociceptivo). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 400 U o 200 U de BTX-A intraarticular o placebo (solución salina) en la rodilla

Fueron seguidos durante 24 semanas después del tratamiento. La medida de eficacia principal fue la puntuación de dolor de la escala de calificación numérica promedio diario para la rodilla del estudio durante 7 días en la semana 8. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron las puntuaciones de dolor y función física del índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster.

De los 176 pacientes inscritos, 158 completaron el estudio. La puntuación de dolor promedio diaria se redujo en aproximadamente dos puntos para todos los tratamientos (semana 8); la reducción se mantuvo durante todo el seguimiento, sin diferencias significativas entre los grupos entre BTX-A y el placebo (ambas dosis: 0,22 [intervalo de confianza (IC) del 95%: -0,33, 0,76]; 400 U: 0,42 [IC del 95%: - 0,26, 1,10]; 200 U: -0,03 [IC del 95%: -0,70, 0,64]).

Se encontraron resultados similares para todas las medidas de eficacia secundarias.

-*Gil et als*¹⁹⁰. realizaron un ensayo controlado aleatorio doble ciego, en 60 personas con Osteoartritis de mano(OA) con los criterios adaptados del American College of Rheumatology de 1990 para OA

Se aleatorizaron para recibir tratamiento con una férula mas una única inyección guiada por ultrasonido en la articulación TMC de 50 Unidades de BTX-A en1 ml de solución salina o entablillado +1 ml de solución salina.

El objetivo fue valorar el dolor desde el valor inicial de la base del pulgar en una escala de calificación numérica a los 3 meses después de la inyección.

Los resultados secundarios serán el cambio medio en el dolor en la base del pulgar al mes y a los 6 meses, el cambio medio en las limitaciones de actividad específicas de la mano evaluadas por la Escala de función de la mano de Cochin autoadministrada, la proporción de respondedores evaluados por la Osteoarthritis Research Society International - Criterios de medidas de resultado en reumatología (OMERACT) y consumo de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos evaluados mediante una escala autoadministrada de 4 clases a los 3 y 6 meses.

Los resultados fueron significativos en el grupo BTXA y consideran que la inyección intraarticular podría ser una opción terapéutica complementaria eficaz y segura para los pacientes con esta patología

- *Cogné et als*¹⁹¹ realizaron un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó las inyecciones de BTX-A con placebo en pacientes con dolor lumbar crónico 60 inclusiones (30 en cada grupo).

Administraron 200 unidades de Botox para inyecciones bilaterales

Este ensayo controlado aleatorio no encontró ninguna ventaja para las inyecciones de BTX-A frente a placebo en los músculos paravertebrales de pacientes con dolor lumbar a los 30, 90 y 120 días con respecto al alivio del dolor, discapacidad funcional, licencia por enfermedad, calidad de vida, consumo de antiálgicos orales, flexibilidad espinal y fuerza o resistencia isocinética.

-*Fishman et als*¹⁹² hicieron un estudio doble ciego y aleatorizado de 56 personas con síndrome piramidal que incluyó tratamiento con fisioterapia y BTX-A o placebo.

La puntuación media de la EVA de intervención disminuyó significativamente más en comparación con el placebo a las 2, 4, 6, 8, 10 y 12 semanas después de la inyección ($P < 0,0001$).

Concluyen que la BTX-A puede ser útil para tratar el síndrome piriforme.

-*Hsiet et als*,¹⁹³ realizaron un estudio con 46 pacientes con artrosis de rodilla sintomática (en su mayoría grados 2-3 de Kellgren-Lawrence).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: grupo de BTX-A(100UI) (n = 21) o grupo de control (Placebo.n = 20).

Los efectos a corto plazo (1 semana después del tratamiento) y a largo plazo (6 meses después del tratamiento) se evaluaron mediante una escala analógica visual del dolor (EVA) y cuestionarios sobre el estado funcional, incluidas las universidades de Lequesne y Western Ontario y McMaster (Índices WOMAC).

La comparación entre grupos reveló diferencias significativas con respecto a la puntuación EVA de dolor a la semana ($p < 0,001$) y a los 6 meses ($p = 0,001$) postratamiento. Se observaron resultados similares para la comparación entre grupos para los índices WOMAC y Lequesne a los 6 meses ($p < 0,05$) después del tratamiento. La puntuación de la EVA de dolor en el grupo BTX-A disminuyó significativamente de $5,05 \pm 1,12$ (pretratamiento) a $2,89 \pm 1,04$ a la semana ($p < 0,001$) y $3,45 \pm 1,70$ a los 6 meses después del tratamiento ($p < 0,001$) pero no en el grupo control ($p = 0,476$).

Los autores concluyeron que la toxina botulínica proporcionó alivio del dolor y mejoró las capacidades funcionales en pacientes con OA de rodilla tanto en el seguimiento a corto como a largo plazo.

Kaliman et als,¹⁹⁴ realizaron una búsqueda en MEDLINE, CINAHL, EMBASE, ISI Web of Science desde el inicio hasta noviembre de 2009.

Incluyeron estudios si usaban alguna formulación de toxina botulínica A para el tratamiento de la epicondilitis lateral crónica

Se realizó un metanálisis calculando los tamaños del efecto para cada estudio por separado para el dolor y la fuerza de prensión a los 3 meses después de la inyección. El impacto del sesgo fue evaluado de forma independiente por 2 autores.

La búsqueda encontró 10 estudios Cuatro de estos fueron ensayos controlados aleatorios que pudieron agruparse en un metanálisis.

Los resultados mostraron un efecto moderado para el dolor a favor de la toxina botulínica (tamaño del efecto $-0,5$, IC del 95%: $-0,9$, $-0,1$, $I(2) = 56\%$) a los 3 meses y ningún efecto para la fuerza de agarre.

Para los autores a literatura actual respalda el uso de inyecciones de toxina botulínica A en los músculos extensores del antebrazo (60 unidades) para el tratamiento de la epicondilitis lateral crónica resistente al tratamiento. se trata de una práctica mínimamente invasiva y se puede realizar de forma ambulatoria.

-Waseem Z et als¹⁹⁵. realizaron búsquedas en The Cochrane Library 2009, MEDLINE, EMBASE y CINAHL hasta agosto de 2009. Incluyeron ensayos controlados aleatorios publicados y no publicados

Se incluyeron tres ensayos aleatorios (N = 123 pacientes). Sólo un estudio incluyó pacientes con dolor lumbar crónico inespecífico; los otros dos examinaron subpoblaciones únicas.

Sólo uno de los tres ensayos tuvo un riesgo bajo de sesgo y demostró que las inyecciones de BTX-A redujeron el dolor a las tres y ocho semanas y mejoraron la función a las ocho semanas mejor que las inyecciones de solución salina.

El segundo ensayo mostró que las inyecciones de BTX-A fueron mejores que las inyecciones de corticosteroides más lidocaína o placebo en pacientes con ciática atribuida al síndrome piriforme.

El tercer ensayo concluyó que las inyecciones de BTX-A eran mejores que la acupuntura tradicional en pacientes con síndrome erector espinal.

El uso de BTX-A puede ser efectiva en problemas articulares de:

Rodilla. (Artrosis y osteoartritis), hombro, cadera, mano, síndrome piramidal, piriforme, ciático, afectación del erector espinal y epicondilitis. (Nivel de evidencia C)

Los tratamientos, además, pueden ser efectivos en varios meses.

Su uso mejora la movilidad al disminuir la rigidez y el dolor.

Se aconseja que se utilice en combinación con ejercicios de rehabilitación.

No se detectaron efectos secundarios significativos.

En estudios en ratas se ha descubierto el posible mecanismo de acción sobre el dolor inflamatorio crónico y que se basa en inhibir la activación de células microgliales y la liberación de TNF- α derivado de microglia.

Es probable que este efecto esté mediado por la inhibición de la activación de las vías de señalización P2X4R-P38MAPK en las células de la microglía espinal.

Es de destacar la amplia variabilidad de las dosis utilizadas en los diferentes estudios.

5.12. DOLOR POSTQUIRÚRGICO

Como aspectos mas destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

- Schlereth T et als ¹²⁵ efectuó una revisión de la literatura en que hallaron varios estudios con un total de 75 pacientes, en que se aplicó BTX-A de 20-190 UI (subcutánea o intramuscular), en todos los casos apareció una reducción significativa del dolor (tabla XXIV)

TABLA XXVI

Botulinum toxin for post-surgical neuralgia.			
Study Design	Number of Patients	Method of Injection (Total Volume)	Result
Randomized, double-blind, placebo-controlled	29 (4 Postherpetic neuralgia, 25 Post-traumatic, post-surgical neuropathy)	Intradermal (20–190 U)	Decrease VAS, neuropathic nature pain and improve in quality of life
Prospective, non-randomized, placebo-controlled	48 (22 BoNT, 26 control)	Intramuscular (100 U)	Post-operative pain and analgesic use was reduced
Case report	1	Subcutaneous Affected zone was drawn with divisions of approximately 1 cm ² , 2.5 U per site (100 U)	Improvement in pain was about 50% as measured on the VAS and persisted at 12 weeks
Pilot, prospective	8	Intramuscular, subcutaneous (100 U)	All patients had VAS improvement

Tabla XXVI: Schlereth T. Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract.* 2020

NEURALGIA POSTQUIRÚRGICA (Total pacientes: 76)

-Rashid et als¹⁹⁶, presentaron un caso de dolor refractario a tratamientos y que fue tratado con 100 UI de BTX-A subcutánea

El síndrome de dolor postoracotomía (PTPS) es una neuropatía traumática que puede afectar hasta al 50% de los pacientes que se someten a una toracotomía. Los pacientes a menudo son refractarios al tratamiento conservador y pueden requerir múltiples analgésicos para un control adecuado del dolor. Las inyecciones de toxina botulínica tipo A pueden proporcionar una alternativa para mejorar el manejo de los síntomas en estos pacientes

*Gabriel Aet als.*¹⁹⁷ realizaron un estudio sobre 30 pacientes que fueron sometidas a mastectomías con reconstrucción inmediata.

El grupo BTX-A (n = 15) recibió 40 unidades en cada músculo pectoral mayor a través de 4 inyecciones en serie y el grupo de placebo (n = 15) recibió 4 inyecciones en serie de SF 0.9 %.

Todos los pacientes fueron seguidos durante 1 año, y se registraron los datos demográficos, la EVA (puntuación visual analógica). La significación estadística se consideró $p < 0,05$.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a edad o complicaciones ($p = .46-.66$). H

Si hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la puntuación EVA que logró una mayor disminución del dolor en el grupo BTX-A ($p < .05$).

No hubo diferencias significativas en el uso de analgésicos en los primeros 3 días después de la cirugía; sin embargo, hubo una disminución significativa en el uso de estos de los 7 a 45 días en el grupo de BTX-A ($p < .05$). No hubo complicaciones asociadas con el uso de la neurotoxina.

Los autores indicaron que la infiltración del músculo pectoral mayor con neurotoxina en la reconstrucción inmediata puede ser beneficiosa para reducir el dolor y acelerar las expansiones.

*Fabregat et als*¹⁹⁸, en 2013 presentaron el caso clínico de un varón de 67 años que fue sometido a una segmentectomía de un nódulo pulmonar en el lóbulo inferior derecho. El paciente fue derivado para control del dolor persistente de 2 años de historia a lo largo de la cicatriz de la toracotomía con un componente predominantemente neuropático, y refractario a los tratamientos estándar.

Fue tratado con éxito con toxina botulínica subcutánea tipo A. (fraccionada con total 100 UI)

Los autores indicaban que, en su experiencia, las inyecciones subcutáneas fraccionadas de toxina botulínica pueden ser útiles para el tratamiento de diversas condiciones de dolor crónico localizado, incluido el dolor crónico post-toracotomía.

*Patti R et als*¹⁹⁹ trataron diez pacientes sometidos a fisurectomía y anoplastia con colgajo cutáneo de avance combinado con inyección intraesfínter de 30 UI de toxina botulínica. Se registró la curación completa, el alivio de los síntomas y las complicaciones inmediatas y a largo plazo.

En los 30 días posteriores a la operación, la intensidad y duración del dolor post-defecación se redujo significativamente a partir de la primera defecación.

Los autores indicaron que realizar fisurectomía combinada con inyección intraesfínter de toxina botulínica da como resultado una curación completa, un alivio total de los síntomas, y para ellos representa un procedimiento válido para prevenir la oclusión que puede suceder a este tipo de intervenciones.

La aplicación de BTX-A subcutánea o intramuscular supuso en todos los casos una reducción significativa del dolor. (Nivel de evidencia B)

Podría ser muy útil especialmente en las mastectomías con reconstrucción inmediata ya que disminuye significativamente el uso de analgésicos a lo largo de 45 días.

También es efectiva en el dolor post-toracotomías, refractarios a otros tratamientos, así como en las fisurectomías para favorecer defecación y mejorar el dolor.

No hubo complicaciones asociadas con el uso BTX-A en ninguno de los casos mencionados.

5.13. PARKINSON

Como aspectos más destacados en esta revisión destacamos los trabajos de:

-*Rukavina et als*²⁰⁰ Efectuaron una revisión en 2019 sobre diferentes modalidades en el tratamiento de la espasticidad y la nociocepción en pacientes con enfermedad de Parkinson, así como estrategias de tratamiento novedosas.

Entre las terapias farmacológicas no dopaminérgicas, la oxicodona / naloxona de liberación prolongada y la duloxetina pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor crónico en la enfermedad de Parkinson.

Las inyecciones de toxina botulínica (BTX-A) deben considerarse para el tratamiento del dolor distónico de la enfermedad de Parkinson.

-*Cardoso et als*²⁰¹. Efectuaron una revisión del uso de inyecciones de toxina botulínica en el tratamiento de síntomas y signos seleccionados de la enfermedad de Parkinson y otras formas de parkinsonismo.

Indicaron que existe un alto nivel de evidencia para el tratamiento de la sialorrea en el parkinsonismo con inyecciones de diferentes formas de toxina botulínica tipo A y toxina botulínica tipo B.

La debilidad motora podría condicionar su uso.

Las discinesias inducidas por levodopa son difíciles de tratar con inyecciones de toxina botulínica debido a su frecuencia y dirección variables.

La apraxia de la apertura del párpado, un signo que se observa con más frecuencia en la parálisis supranuclear progresiva, a menudo mejora después de las inyecciones de toxina botulínica.

Los datos recientes sugieren que, independientemente del mecanismo subyacente, el dolor en el parkinsonismo puede aliviarse con inyecciones de toxina botulínica.

-*Wagle et als*²⁰² revisaron también la evidencia en relación a esta enfermedad.

Indicaron que la terapia con toxina botulínica se emplea con frecuencia en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (EP). Puede mejorar eficazmente los síntomas de distonía cervical, blefaroespasma, sialorrea y vejiga hiperactiva. Se utiliza cada vez más para otras indicaciones relacionadas con la EP,

como la distonía de las extremidades, la distonía oromandibular, los temblores, el estreñimiento, la disfagia, la gastroparesia y la disfunción de la sudoración.

Solo tiene efectos secundarios locales y no interfiere con las terapias dopaminérgicas prescritas para la EP.

-Bruno *et al*²⁰³ efectuaron una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico clínico de EP idiopática y parkinsonismo atípico que recibieron tratamiento con inyecciones de BT-A en su centro entre 1995 y 2014

Se revisaron los registros de 160 pacientes. La principal indicación del tratamiento con BTX-A fue el dolor (50,6% de los casos). Otras indicaciones fueron el tratamiento del deterioro funcional resultante de distonía (26,25%), sialorrea (18,75%) y el deterioro y congelación de la marcha.

El 81% de todos los pacientes con EP informaron beneficios después de las primeras inyecciones de BTX-A. Este beneficio se mantuvo después de la última visita registrada sin diferencias significativas en el resultado en comparación con la primera inyección ($p = 0,067$). Se observaron resultados similares en pacientes con parkinsonismo atípico.

Los autores confirman la seguridad y eficacia de diferentes usos de la BTX-A en el tratamiento sintomático de pacientes con parkinsonismo incluso en estadios avanzados de la enfermedad, e indican que este tratamiento podría tener un papel seguro y útil en el tratamiento del dolor en esta población.

- Alvarado Gutierrez *et al*²⁰⁴ estudiaron a 6 pacientes con enfermedad de Parkinson y sialorrea; administrando BTX-A a dosis bajas (75 UI) aplicadas en la glándula parótida. Fue un estudio transversal, descriptivo en que aplicaron la escala de: *sialorrea clinical scale for Parkinson disease* (SCS-PD), que mide la severidad y frecuencia para salivación (DSFS), que fue valorada a las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16. Los pacientes registraban una media de 4 años de padecer sialorrea.

Concluyeron que dosis de 75 unidades de BTX-A eran efectivas para el control de la sialorrea, sin crear efectos adversos indeseables.

Este efecto comenzó desde la primera semana de la aplicación manteniéndose hasta 3 meses de inicio del tratamiento.

-Aoki et als²⁰⁵ aportaron en 2011 un resumen de la literatura existente para actualizar la hipótesis del mecanismo por el cual la toxina botulínica tipo A puede modular el dolor crónico. Los autores concluyeron, al igual que el grupo de Bruno et als. Sobre la eficacia de su uso en los trastornos motores y distonias de esta enfermedad

Las inyecciones de toxina botulínica (BTX-A) deben considerarse para el tratamiento de diferentes síntomas y signos de la enfermedad de Parkinson, como son:

El dolor distónico

Las discinesias inducidas por levodopa

Blefaroespasmos,

Sialorrea (nivel alto de evidencia)

Vejiga hiperactiva.

Además, se utiliza cada vez más para otras indicaciones relacionadas con la Enfermedad de Parkinson, como son la distonía de las extremidades, la distonía oromandibular, los temblores, el estreñimiento, la disfagia, la gastroparesia y la disfunción de la sudoración.

La dosificación es variable

5.14 DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA

-*Briand et als*²⁰⁶ describieron el caso de un paciente con dolor persistentes iniciado un mes después de la amputación transtibial, en su muñón.

La falta de respuesta a la medicación oral les llevó a intentar el uso de inyecciones de neurotoxina botulínica tipo A en los músculos afectados del muñón. Los ensayos de inyección, durante un período de dos años, dieron como resultado una mejora del trastorno del movimiento, un mayor tiempo de uso de la prótesis y un mayor nivel de satisfacción del paciente. los autores concluyeron que la inyección de toxina botulínica tipo A debe considerarse como un tratamiento alternativo para las mioclonías del muñón para mejorar el tiempo de uso de la prótesis y su comodidad.

-*El grupo de Alviar*²⁰⁷ realizó en 2016 es una versión actualizada de la revisión Cochrane original publicada en el número 12, 2011 con el objetivo de resumir las pruebas de la efectividad de las intervenciones farmacológicas en el tratamiento del dolor de miembro fantasma.

Realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL, la Biblioteca Cochrane), MEDLINE y Embase en busca de estudios relevantes, desde 2011 hasta abril de 2016.

Incluyeron ensayos aleatorios que estudiaran la efectividad de las intervenciones farmacológicas en comparación con placebo, otro tratamiento activo o ningún tratamiento establecido. Se consideraron los siguientes resultados: cambio en la intensidad del dolor, la función, el sueño, la depresión o el estado de ánimo, la calidad de vida, los eventos adversos, la satisfacción con el tratamiento y los retiros del estudio. Se incluyeron 14 estudios (10 con bajo riesgo de sesgo y 4 con riesgo de sesgo incierto en general) con un total de 269 participantes La BTX- A no mejoró la intensidad del dolor del miembro fantasma durante los seis meses de seguimiento en comparación con la lidocaína / Metilprednisolona.

-*Wu et als*²⁰⁸. efectuaron un estudio en pacientes amputados (n = 14) con dolor de miembro fantasma refractario a otros tratamientos.

Los amputados del estudio fueron asignados al azar para recibir 1 inyección de Botox versus la inyección de lidocaína.

Cada paciente fue evaluado al inicio del estudio y cada mes después de la inyección durante 6 meses.

Resultados: Todos los pacientes completaron el protocolo de tratamiento sin efectos secundarios reseñables.

No se obtuvo una mejoría significativa con las inyecciones de BTX-A vs. las inyecciones de Lidocaína, aunque la mejoría si duró 6 meses en los amputados en que fracasaron en los tratamientos establecidos

No parece que la administración de BTX-A suponga una mejoría significativa en comparación con la aplicación de otros tratamientos infiltrativos, aunque en todo caso se obtiene una leve respuesta que en algún caso duró hasta 6 meses en aquellos amputados en que fracasaron los tratamientos convencionales.

6. CONCLUSIONES

1- Aunque existe un uso creciente de Toxina Botulínica A (BTX-A) en la práctica clínica, la información para orientar la elección y el momento de su aplicación, revisada la bibliografía existente, sigue siendo limitada.

2- Actualmente, las dosis de BTX-A inyectadas varían ampliamente y se basan más en la propia experiencia del médico y la opinión de expertos, que en la existencia de unos protocolos o guías definidas por las diferentes Sociedades Científicas.

3- La vía de administración es diferente para cada trabajo, aunque muchas veces se trate de la misma afección. La mayoría de los tratamientos son subcutáneos o intradérmicos, aunque también se inyecta por vía intramuscular o en los tejidos circundantes. En todo caso se aconseja, cuando proceda, el uso de la ecografía para su aplicación.

4- La comparación de diferentes vías de inyección podría optimizar el uso de BTX-A para el tratamiento del dolor. En este sentido su uso oral o tópico puede ser una posibilidad para la próxima generación de terapias con toxina botulínica en el tratamiento del dolor crónico refractario a otras terapias.

5- Uno de sus beneficios, dado que la BTX-A tiene una duración de efecto que varía desde unas pocas semanas hasta seis meses, requiere una administración menos frecuente que otros medicamentos. Aún así, es más efectiva si se repiten las dosis en intervalos amplios de tiempo.

6- Existe evidencia de nivel A para su uso en migrañas crónicas refractarias, dolor neuropático crónico, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino (aunque algunos autores la consideran B en estas dos últimas) y la neuralgia postraumática.

7- Existe evidencia de nivel B para el dolor regional complejo, neuropatía diabética, fascitis plantar, síndrome piriforme, dolor asociado con artroplastia total de rodilla, trastornos de vejiga neurógena, el dolor pélvico femenino, dolor lumbar crónico y dolor neuropático secundario a lesión traumática de la médula espinal.

- 8- Existe evidencia nivel C para la osteoartritis dolorosa de la rodilla.
- 9- Para el síndrome de dolor miofascial, el nivel de evidencia es indeterminado debido a resultados contradictorios. Los mismo ocurre con su aplicación en el Parkinson, aunque parece ser muy efectiva en la sialorrea, discinesias y blefarospasmo.
- 10- No parece efectiva en las cefaleas tensionales, ni en el Bruxismo.
- 11- Se necesitan más estudios de alta calidad (Clase I) para comprender mejor la función de las BTX-A en los síndromes de dolor refractario a otros tratamientos.
- 12- El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (NAb) puede eliminar los efectos de BTX-A. y es una de las razones del fracaso de la terapia, particularmente en el tratamiento de la espasticidad y la distonía. El desarrollo de NAb se facilita si se utilizan inyecciones repetidas y altas dosis de BTX-A, independientemente de las alteraciones tratadas. En este caso, se aconseja utilizar BTX-B.
Sin embargo, no se han informado datos sobre la formación de NAb contra BTX-A en el tratamiento del dolor neuropático.
- 13 -Se deben evaluar cuidadosamente la limitación funcional, los objetivos y los resultados esperados en los pacientes con disfunción neurológica incapacitante compleja, antes de iniciar el tratamiento con BTX-A.
- 14- Las estrategias de utilización de la Toxina Botulínica deben entenderse, en la mayoría de los casos, en el contexto de su uso como medida complementaria, a otras terapias mas comunes, para lograr un mejor resultado funcional.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Ledermann W. D. Historia del Clostridium botulin Rev Chil Infect Edición aniversario 2003; 39-41
- 2- Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas bacteriológicas (biológicas) y tóxicas y sobre su destrucción 10-04-1972 Tratado. Tomado de Manual del Movimiento Internacional de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja, 13a edición, 1994
- 3- Burgen, A.S.V.; Dickens, F.; Zatman, L.J. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J. Physiol. (Lond.)* **1949**, *109*, 10–24
- 4- Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physicia*. 2014. *1;90(3):168-75*.
- 5- Dressler D. Botulinum toxin drugs: brief history and outlook *J Neural Transm*. 2016;123(3):277-9. doi: 10.1007/s00702-015-1478-1. Epub 2015 Nov 11
- 6- Matak I, Bölcskei K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins (Basel)*. 2019 Aug 5;11(8):459. doi: 10.3390/toxins11080459. PMID: 31387301; PMCID: PMC6723487.
- 7- Yasaman Safarpour 1, Bahman Jabbari 2 Botulinum toxin treatment of pain syndromes -an evidence based review. 2018 ;147:120-128. doi:10.1016/j.toxicon.2018.01.017. Epub 2018 Feb 1.
- 8- Jihye Park 1, Myung Eun Chung 2 Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain . *Toxins*. 2018;10(6):224.-30 doi: 10.3390/toxins10060224.
- 9- Soza S. Cortés Monroy C. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y Rehabilitación *REV. MED. CLIN. CONDES* - 2014; 25(2) 225-236

- 10- Benecke R. Relevancia clínica de la inmunogenicidad de la toxina botulínica. *BioDrugs*. 2012 Abr 1;26(2):e1-9. doi: 10.2165/11599840-000000000-00000. PMID: 22385408; PMCID: PMC3683397.
- 11- Matak I, Bölcskei K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins (Basel)*. 2019 Aug 5;11(8):459. doi: 10.3390/toxins11080459. PMID: 31387301; PMCID: PMC6723487.
- 12- Wabbels. B. Botulinum Toxin - New Developments in Ophthalmology] *Klin Monbl Augenheilkd* . 2018 Jun;235(6):721-724.;doi: 10.1055/s-0042-122339. Epub 2017 Jan
- 13- Nixdorf DR, Heo GB, Major PW. Nixdorf DR, Heo GB, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain*. 2002;99:465–73.
- 14- Song PC, Schwartz J, Blitzer A. The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders. *Oral Dis*. 2007;13:253–60.
- 15- Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: A controlled placebo pilot study. *Cranio*. 2008;26:126–35
- 16- Torres Huerta JC, Hernandez Santos JR, Ortiz Ramirez EM, Tenopala Villegas. Toxina Botulínica tipo A para el manejo del dolor en pacientes con síndrome de dolor miofascial rónico. *Rev Esp Dolor*. 2010; 17(1):22-2
- 17- Nixdorf DR, Heo GB, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain*. 2002;99:465–73.
- 18- Shiri Nawrocki, Jisun Cha Botulinum toxin: Pharmacology and injectable administration for the treatment of primary hiperhidrosis *J Am Acad Dermatol* 2020 ;82(4):969-979. doi 10.1016/j.jaad.2019.11.042. Epub 2019 Dec 4

- 19- Puentes Gutiérrez AB, García Bascones M, Puentes Gutiérrez R, Díaz Jiménez M. Toxina botulínica subcutánea en el tratamiento del dolor neuropático periférico [Subcutaneous botulinum toxin in the treatment of peripheral neuropathic pain]. *Rehabilitacion*. 2019;53(2):131-135.doi: 10.1016/j.rh.2018.12.002. Epub 2019 Feb 14. PMID: 31186096
- 20- Smith L, Polsky D, Franks Jr AG. Botulinum toxin-A for the treatment of Raynaud syndrome. *Arch Dermatol*. 2012;148:426–8.
- 21- Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain*. 2011;152:1988–96.
- 22- Qerama E, Fuglsang-Frederiksen A, Jensen TS. The role of botulinum toxin in management of pain: An evidence-based review. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:602–10.
- 23- Kapural L, Stillman M, Kapural M, McIntyre P, Guirgius M, Mekhail N. Botulinumtoxin occipital nerve block for the treatment of severe occipital neuralgia: A case series. *Pain Pract*. 2007;7:337–40.
- 24- Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus lidocaine/depomedrol injection on residual and phantom limb pain initial report. *Clin J Pain*. 2012;28
- 25- Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: A meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1736–45.
- 26- Zhang T, Adatia A, Zarin W, Moitri M, Vijenthira A, Chu R, et al. The efficacy of botulinum toxin type A in managing chronic musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis. *Inflammopharmacology*. 2011;19:21–34.

- 27- Wu T, Song HX, Dong Y, Ye Y, Li JH. Intra-articular injections of botulinum toxin type A for refractory joint pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2017 Apr;31(4):435-443. doi: 10.1177/0269215516644951. Epub 2016 Jul
- 28- Fabregat G, De Andrés J, Villanueva-Pérez VL, Asensio-Samper JM. Subcutaneous and perineural botulinum toxin type A for neuropathic pain: a descriptive review. *Clin J Pain*. 2013 Nov;29(11):1006-12. doi:10.1097/AJP.0b013e31827eafff. PMID: 23370086.
- 29- Attal N, de Andrade DC, Adam Jihye Park 1, Myung Eun Chung o central Jihye Park 1, Myung Eun Chung 2 Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain
- 30- Bahman Jabbari Bahman Jabbari . Duarte Machado. Treatment of refractory pain with botulinum toxins--an evidence-based review. *Pain Med* 2011;12(11):1594-606. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01245.x. Epub 2011 Sep 29
- 31- Fang Yuan Luo 1, Maryam Nasr-Esfahani 1 2, John Jarrell 1, Magali Robert 1 2. Botulinum toxin injection for chronic pelvic pain: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Dec;99(12):1595-1602. doi: 10.1111/aogs.13946. Epub 2020 Jul 16
- 32- Fabregat G, Asensio-Samper JM, Palmisani S, Villanueva-Pérez VL, De Andrés J. Subcutaneous botulinum toxin for chronic post-thoracotomy pain. *Pain Pract*. 2013 Mar;13(3):231-4. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00569.x. Epub 2012 Jun 21.
- 33- J. Insausti, R. Djibilian, E. M. Pellejero y A. Mendiola-Técnicas en dolor miofascial. *Toxina botulínica Rev. Soc. Esp. Dolor* vol.18 no.6 Madrid nov./dic. 2011

- 34- Toxina botulínica y dolor miofascial cervical crónico. Estudio piloto A. Oyarzabal Zulaica , M.P. Laparte Escorza. *Rehabilitación* . 2011;45(3):217—221
- 35 - Alcolea.JM ,Mkhitaryan L. Tratamiento del bruxismo con toxina botulínica tipo A. Estudio clínico prospectivo .
Cir. plást.iberolatinoam. vol.45 no.4 Madrid oct./dic. 2019 Epub 02-Mar-2020
<https://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922019000400013>
- 36- Birthi P, Sloan P, Salles S. Subcutaneous botulinum toxin A for the treatment of refractory complex regional pain syndrome. *PM R*. 2012 Jun;4(6):446-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.12.010. PMID: 22732156.
- 37- Intiso D, Basciani M, Santamato A, Intiso M, Di Rienzo F. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation. *Toxins (Basel)*. 2015 Jun 30;7(7):2454-80. doi: 10.3390/toxins7072454. PMID: 26134256; PMCID: PMC4516923.
- 38- Micheli F, Scorticati MC, Raina G. Beneficial effects of botulinum toxin type a for patients with painful tic convulsif. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(5):260-2.
- 39- Brin MF, Vapnek JM. Treatment of vaginismus with botulinum toxin injections. *Lancet*. 1997 Jan 25;349(9047):252-3. doi: 10.1016/S0140-6736(05)64862-3. Erratum in: *Lancet* 1997 Mar 1;349(9052):656. PMID: 9014917.
- 40- Karp BI, Tandon H, Vigil D, Stratton P. Methodological approaches to botulinum toxin for the treatment of chronic pelvic pain, vaginismus, and vulvar pain disorders. *Int Urogynecol J*. 2019 Jul;30(7):1071-1081. doi: 10.1007/s00192-018-3831-z. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617506.

- 41- P. Fenollosa Vázquez, R. M. Izquierdo Aguirre, M. A. Canós Verdecho y J. Pallarés Delgado. Efectos de la toxina botulínica A (Botox®) intraarticular en la artrosis de rodilla avanzada Rev. Soc. Esp. Dolor vol.18 no.6 Madrid nov./dic. 201
- 42- Samper Bernal.D. Toxina botulínica y ozono intrarticular en la artrosis. Rev. Soc. Esp.Dolor vol.28 supl.1 Madrid 2021 Epub 08-Mar-2021
<https://dx.doi.org/10.20986/resed.2021.3857/2020>
- 43-Torres-Ferrus M, Gallardo VJ, Alpuente A, Pozo-Rosich P. Influence of headache pain intensity and frequency on migraine-related disability in chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA. *J Headache Pain.* 2020 ;21(1):88. doi: 10.1186/s10194-020-01157-8. PMID: 32652924; PMCID: PMC7353810.
- 44-Bellon G, Venturin A, Masiero S, Del Felice A. Intra-articular botulinum toxin injection in complex regional pain syndrome: Case report and review of the literature. *Toxicon.* 2019;159:41-44. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.01.002. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30660558.
- 45- Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F, Geppetti P, Grazi L, Leone M, Martelletti P, Pini LA, Prudenzano MP, Sarchielli P, Tedeschi G, Russo A; Italian chronic migraine group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain.* 2019;20(1):92. doi: 10.1186/s10194-019-1038-4. PMID: 31470791; PMCID: PMC6734211.
- 46- Tassorelli C, Tedeschi G, Sarchielli P, Pini LA, Grazi L, Geppetti P, et al. Optimizing the long-term management of chronic migraine with onabotulinumtoxinA in real life. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(2):167–176. doi: 10.1080/14737175.2018.1419867.
- 47- Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives NJ, Clarke CE, Sinclair AJ. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open.* 2019 ;9(7):e027953. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027953. PMID: 31315864; PMCID: PMC6661560.

48 . Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. . Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD011

49- Kelli. AM. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J* 2001;18:205–7. 10.1136/emj.18.3.205 [

50- Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, et al. . A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2011;51:21–32. 10.1111/j.1526-4610.2010.01796.x

51- . Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 2009;49:1466–78. 10.1111/j.1526-4610.2009.01566.x [

52. Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008;48:210–20. 10.1111/j.1526-4610.2007.00949.x [[PubMed](#)]

53- Freund B, Rao A. Efficacy of Botulinum Toxin in Tension-Type Headaches: A Systematic Review of the Literature. *Pain Pract.* 2019;19(5):541-551. doi: 10.1111/papr.12773. Epub 2019 Apr 22. PMID: 30742360.

54- Barad M, Sturgeon JA, Fish S, Dexter F, Mackey S, Flood PD. Response to BotulinumtoxinA in a migraine cohort with multiple comorbidities and widespread pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2019;44(6):660-668. doi: 10.1136/rapm-2018-100196. PMID: 31101743.

55-Kara M, Gürçay E, Aydın G, Kaymak B, Sekizkardeş M, Akıncı A, Uludüz D, Özçakar L. Botulinum toxin injections to cranial sutures for chronic migraine Rewinding the technique using ultrasound imaging. *Toxicon.* 2019;172:19-22. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.10.239. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31654680.

56- Mimeh H, Fenech Magrin AM, Myers S, Ghanem AM. A Critical Review of Botulinum Toxin Type A in the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine in Adults. *Aesthet Surg J*. 2019;39(8):898-907. doi: 10.1093/asj/sjy224. PMID: 30184084.

57- Alpuente A, Gallardo VJ, Torres-Ferrus M, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. Early efficacy and late gain in chronic and high-frequency episodic migraine with onabotulinumtoxinA. *Eur J Neurol*. 2019;26(12):1464-1470. doi: 10.1111/ene.14028. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31220392.

58- Winner PK, Blumenfeld AM, Eross EJ, Orejudos AC, Mirjah DL, Adams AM, Brin MF. Long-Term Safety and Tolerability of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Chronic Migraine: Results of the COMPEL Study. *Drug Saf*. 2019;42(8):1013-1024. doi: 10.1007/s40264-019-00824-3. PMID: 31102144

59- Castrillo Sanz A, Morollón Sánchez-Mateos N, Simonet Hernández C, Fernández Rodríguez B, Cerdán Santacruz D, Mendoza Rodríguez A, Rodríguez Sanz MF, Taberero García C, Guerrero Becerra P, Ferrero Ros M, Duate García-Luis J. Experience with botulinum toxin in chronic migraine. *Neurologia*. 2018;33(8):499-504. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2016.09.004. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27776965.

60- Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):13. doi: 10.1186/s10194-018-0840-8. PMID: 29404713; PMCID: PMC5799088.

61- Wieckiewicz M, Grychowska N, Zietek M, Wieckiewicz G, Smardz J. Evidence to Use Botulinum Toxin Injections in Tension-Type Headache Management: A Systematic Review. *Toxins (Basel)*;9(11):370. doi: 10.3390/toxins9110370. PMID: 29140286; PMCID: PMC5705985.

62- Ashkenazi A, Blumenfeld A. OnabotulinumtoxinA for the treatment of headache. *Headache*. 2013;53 Suppl 2:54-61. doi: 10.1111/head.12185. PMID: 24024603.

63- Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307(16):1736-45. doi: 10.1001/jama.2012.505. PMID: 22535858.

64- Kaya DI, Ataoglu H. Botulinum toxin treatment of temporomandibular joint pain in patients with bruxism: A prospective and randomized clinical study. *Niger J Clin Pract*. 2021;24(3):412-417. doi: 10.4103/njcp.njcp_251_20. PMID: 33723117.

65- La Fleur P, Adams A. Botulinum Toxin for Temporomandibular Disorders: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Feb 25. PMID: 33074614

66- Shandilya S, Mohanty S, Sharma P, Chaudhary Z, Kohli S, Kumar RD. Effect of Preoperative Intramuscular Injection of Botulinum Toxin A on Pain and Mouth Opening After Surgical Intervention in Temporomandibular Joint Ankylosis Cases: A Controlled Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg*;78(6):916-926. doi: 10.1016/j.joms.2020.02.011. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32171600.

67- Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(5):508-519. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.02.007. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32143934.

68- Machado D, Martimbianco ALC, Bussadori SK, Pacheco RL, Riera R, Santos EM. Botulinum Toxin Type A for Painful Temporomandibular Disorders: Systematic

Review and Meta-Analysis. *J Pain.* 2020;21(3-4):281-293. doi: 10.1016/j.jpain.2019.08.011. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31513934.

69- Awan KH, Patil S, Alamir AWH, Maddur N, Arakeri G, Carrozzo M, Brennan PA. Botulinum toxin in the management of myofascial pain associated with temporomandibular dysfunction. *J Oral Pathol Med.*2019;48(3):192-200. doi: 10.1111/jop.12822. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30604895.

70- Ghavimi MA, Yazdani J, Afzalimehr A, Ghoreyshizadeh A, Dehnad SV. Effect of injection of botulinum toxin on decreasing the symptoms and signs of masticatory muscles in patients with temporomandibular dysfunction. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2019 Spring;13(2):128-132. doi: 10.15171/joddd.2019.020. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31592308; PMCID: PMC6773914

71- De la Torre Canales G, Câmara-Souza MB, do Amaral CF, Garcia RC, Manfredini D. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clin Oral Investig.* 2017;21(3):727-734. doi: 10.1007/s00784-017-2092-4. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28255752.

72- Thomas NJ, Aronovich S. Does Adjunctive Botulinum Toxin A Reduce Pain Scores When Combined With Temporomandibular Joint Arthroscopy for the Treatment of Concomitant Temporomandibular Joint Arthralgia and Myofascial Pain? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(12):2521-2528. doi: 10.1016/j.joms.2017.04.011. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28500876.

73- Chen WJ, Niu JQ, Chen YT, Deng WJ, Xu YY, Liu J, Luo WF, Liu T. Unilateral facial injection of Botulinum neurotoxin A attenuates bilateral trigeminal neuropathic pain and anxiety-like behaviors through inhibition of TLR2-mediated neuroinflammation in mice. *J Headache Pain.* 2021 May 17;22(1):38. doi: 10.1186/s10194-021-01254-2. PMID: 34000998; PMCID: PMC8130347.

74- Zhang Y, Lian Y, Zhang H, Xie N, Chen Y. CGRP Plasma Levels Decrease in Classical Trigeminal Neuralgia Patients Treated with Botulinum Toxin Type A: A Pilot Study. *Pain Med.* 2020;21(8):1611-1615. doi: 10.1093/pm/pnaa028. PMID: 32167549.

75- Rubis A, Juodzbaly G. The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2020 Jun 30;11(2):e2. doi: 10.5037/jomr.2020.11202. PMID: 32760475; PMCID: PMC7393930.

76- Serrera-Figallo MA, Ruiz-de-León-Hernández G, Torres-Lagares D, Castro-Araya A, Torres-Ferreros O, Hernández-Pacheco E, Gutierrez-Perez JL. Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. *Toxins (Basel).* 2020 Feb 11;12(2):112. doi: 10.3390/toxins12020112. PMID: 32053883; PMCID: PMC7076767.

77- Zhang H, Lian Y, Xie N, Cheng X, Chen C, Xu H, Zheng Y. Factors affecting the therapeutic effect of botulinum toxin A on trigeminal neuralgia: A follow-up retrospective study of 152 patients. *Exp Ther Med*;18(5):3375-3382. doi: 10.3892/etm.2019.7988. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31602211; PMCID: PMC6777303.

78- Ostrowski H, Roszak J, Komisarek O. Botulinum toxin type A as an alternative way to treat trigeminal neuralgia: a systematic review. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(5):327-334. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0030. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31397877.

79- Wu S, Lian Y, Zhang H, Chen Y, Wu C, Li S, Zheng Y, Wang Y, Cheng W, Huang Z. Botulinum Toxin Type A for refractory trigeminal neuralgia in older patients: a better therapeutic effect. *J Pain Res.* 2019 ;12:2177-2186. doi: 10.2147/JPR.S205467. PMID: 31410051; PMCID: PMC6643497.

80- Muñoz Lora VRM, Del Bel Cury AA, Jabbari B, Lacković Z. Botulinum Toxin Type A in Dental Medicine. *J Dent Res.* 2019;98(13):1450-1457. doi: 10.1177/0022034519875053. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31533008.

81-. Moore D, Chong MS, Shetty A, Zakrzewska JM. A systematic review of rescue analgesic strategies in acute exacerbations of primary trigeminal neuralgia. *Br J Anaesth.* 2019 Aug;123(2):e385-e396. doi: 10.1016/j.bja.2019.05.026. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31208761; PMCID: PMC6676170.

82- Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Botulinum Toxin for Refractory Trigeminal Neuralgia: A Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Neurosci Rural Pract.*;9(1):3-4. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_447_17. PMID: 29456335; PMCID: PMC5812155.

83- Meng F, Peng K, Yang JP, Ji FH, Xia F, Meng XW. Botulinum toxin-A for the treatment of neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res.* 2018 Oct 12;11:2343-2351. doi: 10.2147/JPR.S168650. PMID: 30349359; PMCID: PMC6190814.

84- Castillo-Álvarez F, Hernando de la Bárcena I, Marzo-Sola ME. Botulinum toxin in trigeminal neuralgia. *Med Clin.* 2017 ;148(1):28-32. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.07.032. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27743594.

85- Sandrini G, De Icco R, Tassorelli C, Smania N, Tamburin S. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia. *J Headache Pain.* 2017;18(1):38. doi: 10.1186/s10194-017-0744-z. Epub 2017 Mar 21.

86- Türk Börü Ü, Duman A, Bölük C, Coşkun Duman S, Taşdemir M. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8133. doi: 10.1097/MD.00000000000008133. PMID: 28953646; PMCID: PMC5626289.

87- Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AM, Vu TL, Mostafa MR, Huy NT, Hirayama K. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* 2016;17(1):63. doi: 10.1186/s10194-016-0651-8. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27377706; PMCID: PMC4932020.

88- Oh HM, Chung ME. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins (Basel).* 2015;7(8):3127-54. doi: 10.3390/toxins7083127. PMID: 26287242; PMCID: PMC4549742.

89- Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, Jin L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain*. 2013;14(1):72. doi: 10.1186/1129-2377-14-72. PMID: 23964790; PMCID: PMC3765392.

90- Luvisetto S. Botulinum Toxin and Neuronal Regeneration after Traumatic Injury of Central and Peripheral Nervous System. *Toxins (Basel)*. 2020;12(7):434. doi: 10.3390/toxins12070434. PMID: 32630737; PMCID: PMC7404966.

91Romo P.G.B., Smith C.P., Cox A., Averbeck M.A., Dowling C., Beckford C., Manohar P., Duran S., Cameron A.P. Non-surgical urologic management of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J. Urol*. 2018;36:1555–1568. doi: 10.1007/s00345-018-2419-z.

92 Fried G.W., Fried K.M. Spinal cord injury and use of botulinum toxin in reducing spasticity. *Phys. Med. Rehabil. Clin. North Am*. 2003;14:901–910. doi: 10.1016/S1047-9651(03)00097-4.

93Ward A.B. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J. Neural. Trans*. 2008;115:607–616. doi: 10.1007/s00702-007-0833-2.

94Palazón-García R., Alcobendas-Maestro M., Esclarin-de Ruz A., Benavente-Valdepeñas A.M. Treatment of spasticity in spinal cord injury with botulinum toxin. *J. Spinal Cord Med*. 2019;42:281–287. doi: 10.1080/10790268.2018.1479053.

95 Li S., Francisco G.E. Spasticity. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2019 doi: 10.1007/164_2019_315.

96 Richardson D., Edwards S., Sheean G.L., Greenwood R.J., Thompson A.J. The effect of botulinum toxin on hand function after incomplete spinal cord injury at the level of C5/6: A case report. *Clin. Rehabil*. 1997;11:288–292. doi: 10.1177/026921559701100404. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

97 Catz A., Barkol H., Steinberg F., Ronen J., Bluvshtein V., Keren O. Repeated botulinum toxin injections can improve mobility in patients with spinal cord lesions. *Eura. Medicophys.* 2007;43:319–325.

98 Naicker A.S., Roohi S.A., Chan J.L. Botulinum toxin type A for rehabilitation after a spinal cord injury: A case report. *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)* 2009;17:96–99. doi: 10.1177/230949900901700121.[

99. Santamato A., Panza F., Ranieri M., Amoroso M.T., Amoroso L., Frisardi V., Solfrizzi V., Fiore P. Effect of intrathecal baclofen, botulinum toxin type A and a rehabilitation programme on locomotor function after spinal cord injury: A case report. *J. Rehabil. Med.* 2010;42:891–894. doi: 10.2340/16501977-0596.

100 Venkata Krishnan R. Restoring Motor functions in Spinal cord injury, Hemiplegic Cerebral Palsy, and Stroke by Botulinum toxin-induced Synaptic Competitive-Learning Therapy. *J. Neurol. Disord.* 2013;1:134-138

101 Siddall P.J., McClelland J.M., Rutkowski S.B., Cousins M.J. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain.* 2003;103:249–257. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00452-9

102. Chun A., Levy I., Yang A., Delgado A., Tsai C.Y., Leung E., Taylor K., Kolakowsky-Hayner S., Huang V., Escalon M., et al. Treatment of at-level spinal cord injury pain with botulinum toxin A. *Spinal Cord Ser. Cases.* 2019;5:77. doi: 10.1038/s41394-019-0221-9.

103 Moeini-Naghani I., Hashemi-Zonouz T., Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children. *Semin. Neurol.* 2016;36:64–72. doi: 10.1055/s-0036-1571847.

104. Paolucci S., Martinuzzi A., Scivoletto G., Smania N., Solaro C., Aprile I., Armando M., Bergamaschi R., Berra E., Berto G., et al. Assessing and treating pain associated with stroke, multiple sclerosis, cerebral palsy, spinal cord injury and

spasticity. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2016;52:827–840.

105. Marinelli S., Pavone F., Luvisetto S., Vacca V. Therapeutic Use of the Botulinum Neurotoxin Serotype A. US 2019/0224288A1. [(accessed on 1 March 2020)];*U.S. Patent.* 2019. 25; Available online:<http://www.freepatentsonline.com/y2019/0224288.html>.

106. Vacca V., Madaro L., De Angelis F., Proietti D., Cobianchi S., Orsini T., Puri P.L., Luvisetto S., Pavone F., Marinelli S. Revealing the therapeutic potential of Botulinum neurotoxin type A in counteracting paralysis and neuropathic pain in spinally injured mice. *Toxins.* 2020.

107 De Icco R, Perrotta A, Berra E, Allena M, Alfonsi E, Tamburin S, Serrao M, Sandrini G, Tassorelli C. OnabotulinumtoxinA Reduces Temporal Pain Processing at Spinal Level in Patients with Lower Limb Spasticity. *Toxins (Basel).* 2019;11(6):359. doi: 10.3390/toxins11060359. PMID: 31226803; PMCID: PMC6628414.

108- Park J, Chung ME. Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain. *Toxins (Basel).* 2018;10(6):224. doi: 10.3390/toxins10060224. PMID: 29857568; PMCID: PMC6024683.

109 Wang ZM, Wang ZY, Wei CJ, Jiang YJ. Can Botulinum Toxin Type A effectively treat neuropathic pain in spinal cord injury?: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(25):e20702. doi: 10.1097/MD.00000000000020702. PMID: 32569202; PMCID: PMC7310841.

110- Li G, Lv CA, Tian L, Jin LJ, Sun P, Zhao W. A randomized controlled trial of botulinum toxin A for treating neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(20):e6919. doi: 10.1097/MD.00000000000006919. Retraction in: *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug;96(33):e7871. PMID: 28514309; PMCID: PMC5440146.

111- Schuler A, Veenstra J, Ozog D. Battling Neuropathic Scar Pain With Botulinum Toxin. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(9):937-938. PMID: 31524351.

112-Puentes Gutiérrez AB, García Bascones M, Puentes Gutiérrez R, Díaz Jiménez M. Toxina botulínica subcutánea en el tratamiento del dolor neuropático periférico [Toxina botulínica subcutánea en el tratamiento del dolor neuropático periférico]. *Rehabilitacion (Madr)*. 2019; 53 (2): 131-135. Español. doi: 10.1016 / j.rh.2018.12.002. Publicación electrónica del 14 de febrero de 2019 PMID: 31186096.

113- Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*. 2017;9(9):260. doi: 10.3390/toxins9090260. PMID: 28837075; PMCID: PMC5618193.

114-Eitner L, Vollert J, Maier C, Attal N. Botulinumtoxin-A-Injektionen bei neuropathischem Schmerz : Eine Post-hoc-Subgruppenanalyse bei Patienten mit peripherer Nervenverletzung [Botulinum toxin A injections in neuropathic pain : A post-hoc subgroup analysis of patients with peripheral nerve injury]. *Schmerz*. 2017;31(5):524-526. German. doi: 10.1007/s00482-017-0235-9. PMID: 28660416.

115- Mittal SO, Safarpour D, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Neuropathic Pain. *Semin Neurol*. 2016;36(1):73-83. doi: 10.1055/s-0036-1571953. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26866499.

116- Moon YE, Choi JH, Park HJ, Park JH, Kim JH. Ultrasound-Guided Nerve Block with Botulinum Toxin Type A for Intractable Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*. 2016;8(1):18. doi: 10.3390/toxins8010018. PMID: 26761032; PMCID: PMC4728540.

117- Wen B, Wang Y, Zhang C, Xu W, Fu Z. Efficacy of different interventions for the treatment of postherpetic neuralgia: a Bayesian network meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(12):300060520977416. doi: 10.1177/0300060520977416. PMID: 33317382; PMCID: PMC7739127.

118- Hu Y, Zou L, Qi X, Lu Y, Zhou X, Mao Z, Chen X, Liu K, Yang Y, Wu Z, Hu Y, Ma S. Subcutaneous botulinum toxin-A injection for treating postherpetic neuralgia.

Dermatol Ther. 2020 Jan;33(1):e13181. doi: 10.1111/dth.13181. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31769900.

119- Li XL, Zeng X, Zeng S, He HP, Zeng Z, Peng LL, Chen LG. Botulinum toxin A treatment for post-herpetic neuralgia: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020;19(2):1058-1064. doi: 10.3892/etm.2019.8301. Epub 2019 Dec 9. PMID: 32010269; PMCID: PMC6966161.

120- Halb L, Amann BJ, Bornemann-Cimenti H. Einsatz intra- bzw. subkutaner Botulinumtoxine bei Post-Zoster-Neuralgie [Use of intracutaneous or subcutaneous botulinum toxin for postherpetic neuralgia]. *Nervenarzt.* 2017 Apr;88(4):408-414. German. doi: 10.1007/s00115-016-0250-6. PMID: 27924350.

121- Ding XD, Zhong J, Liu YP, Chen HX. Botulinum as a Toxin for Treating Post-herpetic Neuralgia. *Iran J Public Health.* 2017;46(5):608-611. PMID: 28560190; PMCID: PMC5442272.

122- Shackleton T, Ram S, Black M, Ryder J, Clark GT, Enciso R. The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: a systematic review with meta-analyses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 Jul;122(1):61-71. doi: 10.1016/j.oooo.2016.03.003. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27260275.

123 Gadiant PM, Smith JH, Ryan SJ. Herpes zoster ophthalmicus following onabotulinumtoxinA administration for chronic migraine: a case report and literature review. *Cephalalgia.* 2015 Apr;35(5):443-8. doi: 10.1177/0333102414544974. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25135654.

124- Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29(10):857-64. doi: 10.1097/AJP.0b013e31827a72d2. PMID: 23370074.

125- Schlereth T. Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie).

Neurol Res Pract. 2020 Jun 10;2:16. doi: 10.1186/s42466-020-00063-3. PMID: 33324922; PMCID: PMC7650069.

126-Wang CC, Jiang YH, Kuo HC. The Pharmacological Mechanism of Diabetes Mellitus-Associated Overactive Bladder and Its Treatment with Botulinum Toxin A. *Toxins (Basel)*. 2020;12(3):186. doi: 10.3390/toxins12030186. PMID: 32188046; PMCID: PMC7150832.

127- Taheri M, Sedaghat M, Solhpour A, Rostami P, Safarpour Lima B. The Effect of Intradermal Botulinum Toxin a injections on painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1823-1828. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.019. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32961514.

128- Lakhan SE, Velasco DN, Tepper D. Botulinum Toxin-A for Painful Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis. *Pain Med*. 2015;16(9):1773-80. doi: 10.1111/pme.12728. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25800040.

129- Chen WT, Yuan RY, Chiang SC, Sheu JJ, Yu JM, Tseng IJ, Yang SK, Chang HH, Hu CJ. OnabotulinumtoxinA improves tactile and mechanical pain perception in painful diabetic polyneuropathy. *Clin J Pain*. 2013;29(4):305-10. doi: 10.1097/AJP.0b013e318255c132. PMID: 23462284.

130 - Bach-Rojecky L, Salković-Petrisić M, Lacković Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: bilateral effect after unilateral injection. *Eur J Pharmacol*. 2010;633(1-3):10-4. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.01.020. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20123097.

131-Giulia Bellon 1, Andrea Venturin 2, Stefano Masiero 2, Alessandra Del Felice 2 Inyección intraarticular de toxina botulínica en el síndrome de dolor regional complejo: Reporte de caso y revisión de la literatura *Toxicon*. 2019; 159: 41-44. doi: 10.1016 / j.toxicon.2019.01.002.Epub 2019 17 de enero.

132- Iolascon G, Moretti A. Pharmacotherapeutic options for complex regional pain syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 ;20(11):1377-1386. doi:

10.1080/14656566.2019.1612367. Epub 2019 May 7. PMID: 31063415.

133-Lessard L, Bartow MJ, Lee J, Diaz-Abel J, Tessler OES. Botulinum Toxin A: A Novel Therapeutic Modality for Upper Extremity Chronic Regional Pain Syndrome. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018;6(10):e1847. doi: 10.1097/GOX.0000000000001847. PMID: 30534480; PMCID: PMC6250468

134-Buonocore M, Demartini L, Mandrini S, Dall'Angelo A, Dalla Toffola E. Effect of Botulinum Toxin on Disabling Neuropathic Pain: A Case Presentation Suggesting a New Therapeutic Strategy. *PM R*. 2017;9(2):200-203. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.10.014. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27810581.

135-Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*. 2017;9(9):260. doi: 10.3390/toxins9090260. PMID: 28837075; PMCID: PMC5618193.

136-Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. 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. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25575710; PMCID: PMC4493167.

137-Intiso D, Basciani M, Santamato A, Intiso M, Di Rienzo F. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation. *Toxins (Basel)*. 2015;7(7):2454-80. doi: 10.3390/toxins7072454. PMID: 26134256; PMCID: PMC4516923.

138-Jabbari B., Machado D. Treatment of refractory pain with botulinum toxins-an evidence-based review. *Pain Med*. 2011;12:1594-1606. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01245.x.

139-Han Z.A., Song D.H., Chung M.E. Effect of subcutaneous injection of botulinum toxin A on spinal cord injury-associated neuropathic pain. *Spinal Cord*. 2014;52(Suppl. S1):S5–S6. doi: 10.1038/sc.2014.43,

140-Yuan R.Y., Sheu J.J., Yu J.M., Chen W.T., Tseng I.J., Chang H.H., Hu C.J. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: A randomized double-blind crossover trial. *Neurology*. 2010;72:1473–1478. doi: 10.1212/01.wnl.0000345968.05959

141-Ghasemi M., Ansari M., Basiri K., Shaigannejad V. The effects of intradermal botulinum toxin type a injections on pain symptoms of patients with diabetic neuropathy. *J. Res. Med. Sci*. 2014;19:106–11

142-Wittekindt C., Liu W.C., Preuss S.F., Guntinas-Lichius O. Botulinum toxin A for neuropathic pain after neck dissection: A dose-finding study. *Laryngoscope*. 2006;116:1168–1171. doi: 10.1097/01.mlg.0000217797.05523.75

143-Ranoux D., Attal N., Morain F., Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann. Neurol*. 2008;64:274–283. doi: 10.1002/ana.2142

144-Kern U., Martin C., Scheicher S., Müller H. Botulinum toxin type A influences stump pain after limb amputations. *J. Pain Symptom Manag*. 2003;26:1069–1070. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2003

Lang A.E., Chen R. Dystonia in complex regional pain syndrome type I. *Ann. Neurol*. 2010;67:412–414. doi: 10.1002/ana.21830.

145-Gosso M.F., de Rooij A.M., Alsina-Sanchis E., Kamphorst J.T., Marinus J., van Hilten J.J., van den Maagdenberg A.M. Systematic mutation analysis of seven dystonia genes in complex regional pain syndrome with fixed dystonia. *J. Neurol*. 2010;257:820–824. doi: 10.1007/s00415-009-5426-6

146-Van Rooijen D.E., Roelen D.L., Verduijn W., Haasnoot G.W., Huygen F.J., Perez R.S., Claas F.H., Marinus J., van Hilten J.J., van den Maagdenberg A.M. Genetic HLA

associations in complex regional pain syndrome with and without dystonia. *J. Pain.* 2012;13:784–789. doi: 10.1016/j.jpain.2012.05.003

147-Oaklander A.L., Fields H.L. Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy? *Ann. Neurol.* 2009;65:629–638. doi: 10.1002/ana.21692.

148-Kharkar S., Ambady P., Venkatesh Y., Schwartzman R.J. Intramuscular botulinum toxin in complex regional pain syndrome: Case series and literature review. *Pain Physician.* 2011;14:419–424

149.Choi E, Cho CW, Kim HY, Lee PB, Nahm FS. Lumbar Sympathetic Block with Botulinum Toxin Type B for Complex Regional Pain Syndrome: A Case Study. *Pain Physician.* 2015;18(5):E911-6. PMID: 26431145.

150- Cao QW, Peng BG, Wang L, Huang YQ, Jia DL, Jiang H, Lv Y, Liu XG, Liu RG, Li Y, Song T, Shen W, Yu LZ, Zheng YJ, Liu YQ, Huang D. Expert consensus on the diagnosis and treatment of myofascial pain syndrome. *World J Clin Cases.* 2021;9(9):2077-2089. doi: 10.12998/wjcc.v9.i9.2077. PMID: 33850927; PMCID: PMC8017503.

151- Diep D, Ko J, Lan J, Koprowicz KT, Ko G. Benefits, Safety, and Adjunct Modality Prevalences of Long-Term Botulinum Toxin Injections for Cervical Dystonia and Myofascial Neck Pain: A Retrospective Cohort Study. *J Pain Res.* 2020;13:1297-1304. doi: 10.2147/JPR.S254032. PMID: 32581571; PMCID: PMC7276373.

152-De la Torre Canales G, Alvarez-Pinzon N, Muñoz-Lora VRM, Vieira Peroni L, Farias Gomes A, Sánchez-Ayala A, Haiter-Neto F, Manfredini D, Rizzatti-Barbosa CM. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A on Persistent Myofascial Pain: A Randomized Clinical Trial. *Toxins (Basel).* 2020 ;12(6):395. doi: 10.3390/toxins12060395. PMID: 32549196; PMCID: PMC7354430.

153- Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P. Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. *Toxins (Basel)*. 2020 ;13(1):6. doi: 10.3390/toxins13010006. PMID: 33374687; PMCID: PMC7822413.

154-Chang KV, Chiu YH, Wu WT, Hsu PC, Özçakar L. Botulinum toxin injections for shoulder and upper limb pain: a narrative review. *Pain Manag*. 2020;10(6):411-420. doi: 10.2217/pmt-2020-0015. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073703.

155-Ahmed S, Subramaniam S, Sidhu K, Khattab S, Singh D, Babineau J, Kumbhare DA. Effect of Local Anesthetic Versus Botulinum Toxin-A Injections for Myofascial Pain Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2019 ;35(4):353-367. doi: 10.1097/AJP.0000000000000681. PMID: 30589660.

156-Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes -an evidence based review. *Toxicon*. 2018;147:120-128. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.01.017. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29409817.

157-Kim DY, Kim JM. Safety and Efficacy of PrabotulinumtoxinA (Nabota®) Injection for Cervical and Shoulder Girdle Myofascial Pain Syndrome: A Pilot Study. *Toxins (Basel)* 2018;10

158- Chaurand J, Pacheco-Ruíz L, Orozco-Saldívar H, López-Valdés J. Efficacy of botulinum toxin therapy in treatment of myofascial pain. *J Oral Sci*. 2017;59(3):351-356. doi: 10.2334/josnusd.16-0614. PMID: 28904310.

159-Abboud WA, Hassin-Baer S, Joachim M, Givol N, Yahalom R. Localized myofascial pain responds better than referring myofascial pain to botulinum toxin injections. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 ;46(11):1417-1423. doi: 10.1016/j.ijom.2017.04.020. Epub 2017 May 15. PMID: 28521968.

160- Zhou JY, Wang D. An update on botulinum toxin A injections of trigger points for myofascial pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:386.

161- Chuang FC, Yang TH, Kuo HC. Botulinum toxin A injection in the treatment of chronic pelvic pain with hypertonic pelvic floor in women: Treatment techniques and results. *Low Urin Tract Symptoms*. 2021 Jan;13(1):5-12. doi: 10.1111/luts.12334. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32654386.

162-Bautrant E, Franké O, Amiel C, Bensousan T, Thiers-Bautrant D, Levêque C. Treatment of acute dysmenorrhoea and pelvic pain syndrome of uterine origin with myometrial botulinum toxin injections under hysteroscopy: A pilot study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(4):101972. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101972. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33186771.

163-Meister MR, Brubaker A, Sutcliffe S, Lowder JL. Effectiveness of Botulinum Toxin for Treatment of Symptomatic Pelvic Floor Myofascial Pain in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021;27(1):e152-e160. doi: 10.1097/SPV.0000000000000870. PMID: 32301801; PMCID: PMC7793632.

164-Luo FY, Nasr-Esfahani M, Jarrell J, Robert M. Botulinum toxin injection for chronic pelvic pain: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(12):1595-1602. doi: 10.1111/aogs.13946. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32597494.

165-Desrosiers L, Knoepp LR. Botulinum Toxin A: A Review of Potential Uses in Treatment of Female Urogenital and Pelvic Floor Disorders. *Ochsner J*. 2020 ;20(4):400-409. doi: 10.31486/toj.19.0076. PMID: 33408578; PMCID: PMC7755545.

166-Nesbitt-Hawes EM, Won H, Jarvis SK, Lyons SD, Vancaillie TG, Abbott JA. Improvement in pelvic pain with botulinum toxin type A—single vs. repeat injections. *Toxicon*. 2013. Mar 1;63:83-87. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.11.018

167-Morrissey D, El-Khawand D, Ginzburg N, Wehbe S, O'Hare P, Whitmore K. Botulinum toxin A injections into pelvic floor muscles under electromyographic guidance for women with refractory high-tone pelvic floor dysfunction: a 6-month prospective pilot study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2015. Sep-Oct;21(5):277-282. doi: 10.1097/SPV.0000000000000177

168-Chen CL, Meng E. Can Botulinum Toxin A Play A Role In Treatment Of Chronic Pelvic Pain Syndrome In Female Patients?-Clinical and Animal Evidence. *Toxins (Basel)*. 2020 ;12(2):110. doi: 10.3390/toxins12020110. PMID: 32050685; PMCID: PMC7076794.

169-Karp BI, Tandon H, Vigil D, Stratton P. Methodological approaches to botulinum toxin for the treatment of chronic pelvic pain, vaginismus, and vulvar pain disorders. *Int Urogynecol J*. 2019 ;30(7):1071-1081. doi: 10.1007/s00192-018-3831-z. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617506.

170-Tandon HK, Stratton P, Sinaii N, Shah J, Karp BI. Botulinum toxin for chronic pelvic pain in women with endometriosis: a cohort study of a pain-focused treatment. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;8:rapm-2019-100529. doi: 10.1136/rapm-2019-100529. Epub ahead of print. PMID: 31289238; PMCID: PMC6946887.

171-Halder GE, Scott L, Wyman A, Mora N, Miladinovic B, Bassaly R, Hoyte L. Botox combined with myofascial release physical therapy as a treatment for myofascial pelvic pain. *Investig Clin Urol*. 2017;58(2):134-139. doi: 10.4111/icu.2017.58.2.134. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28261683; PMCID: PMC5330376.

172-Purwar B, Khullar V. Use of botulinum toxin for chronic pelvic pain. *Womens Health (Lond)*. 201;12(3):293-6. doi: 10.2217/whe-2016-0007. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27282840; PMCID: PMC5384509.

173-Jarvis SK, Abbott JA, Lenart MB, Steensma A, Vancaillie TG. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol*. 44(1), 46–50 (2004)

174-Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, Thomson A, Vancaillie TG. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol*. 108(4), 915–923 (2006).

175-Adelowo A, Hacker MR, Shapiro A, Modest AM, Elkadry E. Botulinum toxin type A (BOTOX) for refractory myofascial pelvic pain. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 19(5), 288–292 (2013)

176-Morrissey D, El-Khawand D, Ginzburg N, Wehbe S, O'Hare P, Whitmore K. Botulinum toxin A injections into pelvic floor muscles under electromyographic guidance for women with refractory high-tone pelvic floor dysfunction: a 6-month prospective pilot study. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 21(5), 277–282 (2015).

177-Nesbitt-Hawes EM, Won H, Jarvis SK, Lyons SD, Vancaillie TG, Abbott JA. Improvement in pelvic pain with botulinum toxin type A – single vs. repeat injections. *Toxicon* 63, 83–87 (2013).

178-Franco JV, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Tirapegui FI, Garrote V, Vietto V. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD012552. doi: 10.1002/14651858.CD012552.pub2. Epub ahead of print. PMID: 31587256; PMCID: PMC6778620.

179-Falahatkar S, Shahab E, Gholamjani Moghaddam K, Kazemnezhad E. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study. *BJU Int.* 2015;116(4):641-9. doi: 10.1111/bju.12951. Epub 2015 May 25. PMID: 25307409.

180-Gottsch HP, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin A for male chronic pelvic pain syndrome. *Scand J Urol Nephrol.* 2011;45(1):72-6. doi: 10.3109/00365599.2010.529820. Epub 2010 Nov 9. PMID: 21062115.

181- Yan K, Xi Y, Hlis R, Chhabra A. Piriformis syndrome: pain response outcomes following CT-guided injection and incremental value of botulinum toxin injection. *Diagn Interv Radiol.* 2021;27(1):126-133. doi: 10.5152/dir.2020.19444. PMID: 33252337; PMCID: PMC7837716.

182- Blanshan N, Krug H. The Use of Botulinum Toxin for the Treatment of Chronic Joint Pain: Clinical and Experimental Evidence. *Toxins (Basel)*. 2020 ;12(5):314. doi: 10.3390/toxins12050314. PMID: 32397671; PMCID: PMC7291335.

183- Shi X, Gao C, Wang L, Chu X, Shi Q, Yang H, Li T. Botulinum toxin type A ameliorates adjuvant-arthritis pain by inhibiting microglial activation-mediated neuroinflammation and intracellular molecular signaling. *Toxicon*. 2020 ;178:33-40. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.12.153. Epub 2019 Dec 23. PMID: 32250746.

184-Durán-Hernández S, Soto-Rodríguez JF, Allen-Bobadilla J, Durán-Hernández N, García-Mosco P. Osteoarthritis of the hip conservative treatment with type A botulinum toxin. *Gac Med Mex*. 2019;155(Suppl 1):S44-S48. doi: 10.24875/GMM.M19000289. PMID: 31638614.

185- Najafi S, Sanati E, Khademi M, Abdorrazaghi F, Mofrad RK, Rezasoltani Z. Intra-articular botulinum toxin type A for treatment of knee osteoarthritis: Clinical trial. *Toxicon*. 2019 ;165:69-77. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.04.003. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30995453.

186- Courseau M, Salle PV, Ranoux D, de Pouilly Lachatre A. Efficacy of Intra-Articular Botulinum Toxin in Osteoarticular Joint Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain*. 2018 ;34(4):383-389. doi: 10.1097/AJP.0000000000000538. PMID: 28731959.

187- Eleopra R, Rinaldo S, Lettieri C, Santamato A, Bortolotti P, Lentino C, Tamborino C, Causero A, Devigili G. AbobotulinumtoxinA: A New Therapy for Hip Osteoarthritis. A Prospective Randomized Double-Blind Multicenter Study. *Toxins (Basel)*. 2018;10(11):448. doi: 10.3390/toxins10110448. PMID: 30384438; PMCID: PMC6266300.

188- .Bao X, Tan JW, Flyzik M, Ma XC, Liu H, Liu HY. Effect of therapeutic exercise on knee osteoarthritis after intra-articular injection of botulinum toxin type A, hyaluronate or saline: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2018;50(6):534-541. doi: 10.2340/16501977-2340. PMID: 29664106.

189-McAlindon TE, Schmidt U, Bugarin D, Abrams S, Geib T, DeGryse RE, Kim K, Schnitzer TJ. Efficacy and safety of single-dose onabotulinumtoxinA in the treatment of symptoms of osteoarthritis of the knee: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(10):1291-1299. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.001. Epub 2018 May 9. PMID: 29753118.

190- Gil C, Abdoul H, Campagna R, Guerini H, Jeong E, Chagny F, Bedin C, Roren A, Lefèvre-Colau MM, Poiraudreau S, Feydy A, Rannou F, Nguyen C. Intra-articular botulinum toxin A for base-of-thumb osteoarthritis: protocol for a randomised trial (RHIBOT). *BMJ*. 2018;8(6):e022337. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022337. PMID: 29961037; PMCID: PMC6042589.

191-Cogné M, Petit H, Creuzé A, Liguoro D, de Seze M. Are paraspinous intramuscular injections of botulinum toxin a (BoNT-A) efficient in the treatment of chronic low-back pain? A randomised, double-blinded crossover trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):454. doi: 10.1186/s12891-017-1816-6. PMID: 29141611; PMCID: PMC5688690.

192-Fishman LM, Wilkins AN, Rosner B. Electrophysiologically identified piriformis syndrome is successfully treated with incobotulinum toxin a and physical therapy. *Muscle Nerve*. 2017;56(2):258-263. doi: 10.1002/mus.25504. Epub 2017 Apr 2. PMID: 27935076.

193-Hsieh LF, Wu CW, Chou CC, Yang SW, Wu SH, Lin YJ, Hsu WC. Effects of Botulinum Toxin Landmark-Guided Intra-articular Injection in Subjects With Knee Osteoarthritis. *PM R*. 2016;8(12):1127-1135. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.05.009. Epub 2016 May 19. PMID: 27210235.

194- Kalichman L, Bannuru RR, Severin M, Harvey W. Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 ;40(6):532-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.07.002. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20822798.

195-Waseem Z, Boulias C, Gordon A, Ismail F, Sheean G, Furlan AD. Botulinum toxin injections for low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;19;(1):CD008257. doi: 10.1002/14651858.CD008257.pub2. PMID: 21249702.

196- Rashid S, Fields AR, Baumrucker SJ. Subcutaneous Botulinum Toxin Injection for Post-Thoracotomy Pain Syndrome in Palliative Care: A Case Report. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018 Mar;35(3):511-513. doi: 10.1177/1049909117716460. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28641445.

197- Gabriel A, Champaneria MC, Maxwell GP. The efficacy of botulinum toxin A in post-mastectomy breast reconstruction: a pilot study. *Aesthet Surg J*. 2015 May;35(4):402-9. doi: 10.1093/asj/sjv040. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25825421.

198-Fabregat G, Asensio-Samper JM, Palmisani S, Villanueva-Pérez VL, De Andrés J. Subcutaneous botulinum toxin for chronic post-thoracotomy pain. *Pain Pract*. 2013 Mar;13(3):231-4. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00569.x. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22716282.

199-Patti R, Famà F, Tornambè A, Asaro G, Di Vita G. Fissurectomy combined with anoplasty and injection of botulinum toxin in treatment of anterior chronic anal fissure with hypertonia of internal anal sphincter: a pilot study. *Tech Coloproctol*. 2010 Mar;14(1):31-6. doi: 10.1007/s10151-009-0562-7. Epub 2010 Feb 3. PMID: 20127381.

200- Rukavina K, Leta V, Sportelli C, Buhidma Y, Duty S, Malcangio M, Ray Chaudhuri K. Pain in Parkinson's disease: new concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2019 Aug;32(4):579-588. doi: 10.1097/WCO.0000000000000711. PMID: 31260418.

201- Cardoso F. Botulinum toxin in parkinsonism: The when, how, and which for botulinum toxin injections. *Toxicon*. 2018 Jun 1;147:107-110. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.08.018. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28837826.

202-Wagle Shukla A, Malaty IA. Botulinum Toxin Therapy for Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017 Apr;37(2):193-204. doi: 10.1055/s-0037-1602246. Epub 2017 May 16. PMID: 28511260.

203-Bruno VA, Fox SH, Mancini D, Miyasaki JM. Botulinum Toxin Use in Refractory Pain and Other Symptoms in Parkinsonism. *Can J Neurol Sci*. 2016 Sep;43(5):697-702. doi: 10.1017/cjn.2016.279. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27514242.

204- Alvarado-Gutiérrez AY, Hernández-Franco J, Sánchez-Villavicencio I. Toxina botulínica tipo A en el tratamiento de sialorrea en pacientes con enfermedad de Parkinson . *Arch Neurocienc* 2015; 20 (3)174-181

205-Aoki KR, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Nov;17 Suppl 1:S28-33. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.06.013. PMID: 21999893.

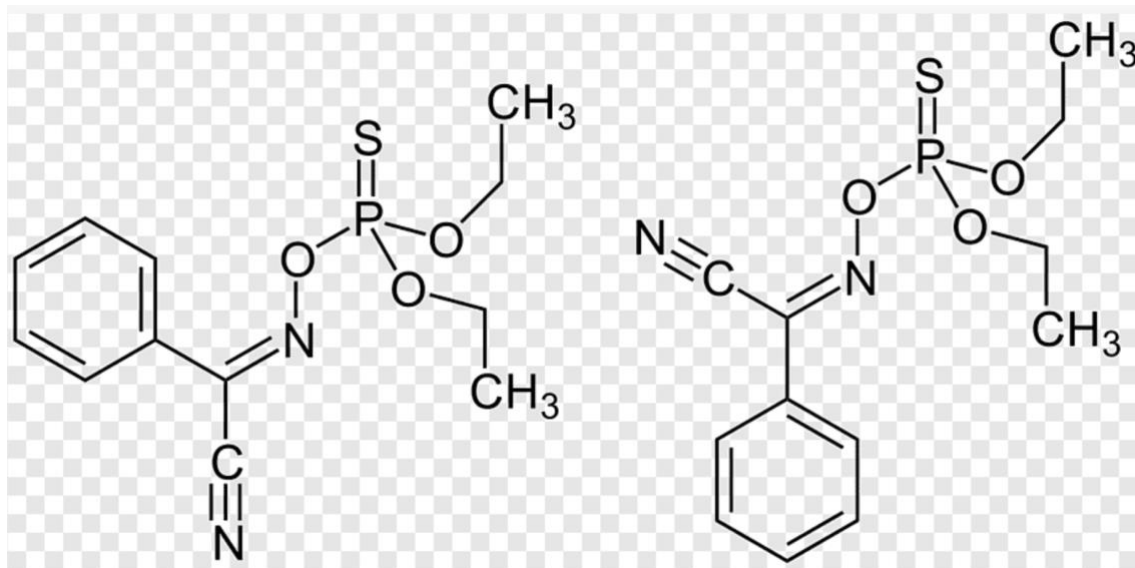
206-Briand MM, Boudier-Réveret M, Rodrigue X, Sirois G, Chang MC. A Moving Residual Limb: Botulinum Toxin to the Rescue. *Transl Neurosci*. 2020;11:34-37. doi: 10.1515/tnci-2020-0006. PMID: 32161684; PMCID: PMC7053396.

207-Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD006380. doi: 10.1002/14651858.CD006380.pub3. PMID: 27737513; PMCID: PMC6472447.

208-Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report. *Clin J Pain*;2011;28(2):108-12. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182264fe9. PMID: 21750460; PMCID: PMC3845354.

APENDICES:

IMAGEN 1: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TOXINA BOTULÍNICA



Tomado de: <https://www.pngwing.com/es/free-png-iragf>

IMAGEN 2: ACCIÓN SOBRE LAS VÍAS DEL DOLOR

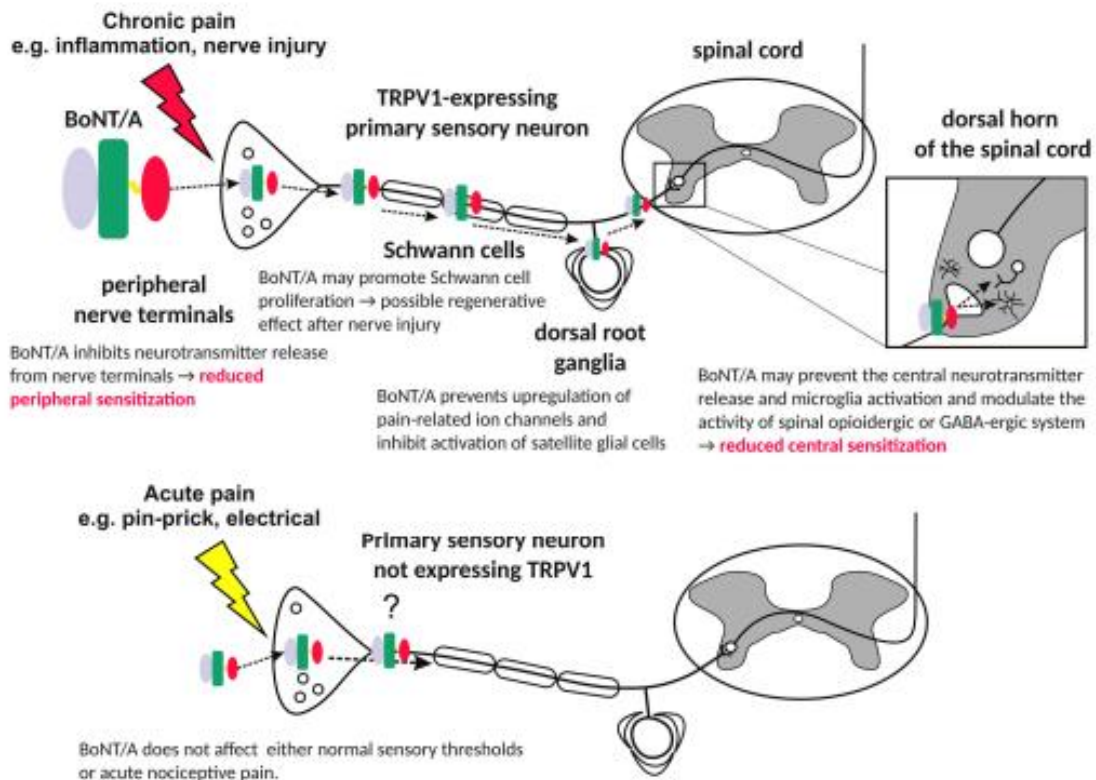


Imagen II: Matak I, Bölcskei K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins*. 2019; 11(8):459. <https://doi.org/10.3390/toxins11080459>

TABLA 1. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA

<p>Debilidad muscular local</p> <p>Molestias o dolor en el sitio de la inyección.</p> <p>Cansancio.</p> <p>Cefaleas</p> <p>Problemas oculares como visión doble, visión borrosa, disminución de la visión, párpados caídos, hinchazón de los párpados y los ojos secos.</p> <p>Posible reacción alérgica.</p> <p>Se han comunicado también casos de fiebre y síndromes de gripes tras la inyección de la toxina botulínica.</p>

ANEXO 1 PROSPECTO AEMPS

Muy frecuentes	Afectan a más de 1 usuario de cada 10	
Frecuentes	Afecta de 1 a 10 usuarios de cada 100	
Poco frecuentes	Afecta de 1 a 10 usuarios de cada 1.000	
Raras	Afecta de 1 a 10 usuarios de cada 10.000	
Muy raras	Afecta a menos de un usuario de cada 10.000	
Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia	Frecuentes
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis (sudoración en zonas distintas a las axilas), olor anormal de la piel, prurito, nódulos subcutáneos, alopecia	Frecuentes
Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infeción de las vías urinarias	Muy frecuentes
	Bacteriuria	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Disuria	Muy frecuentes
	Retención urinaria, polaquiuria, leucocituria	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Volumen residual de orina*	Frecuentes

* Volumen elevado de residuo post-miccional (PVR) que no requiere cateterización.

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, paresia facial, parálisis facial	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Ptosis del párpado	Muy frecuentes
	Queratitis punctata, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo	Frecuentes
	Queratitis, ectropion, diplopía, entropion, trastorno visual, visión borrosa	Poco frecuentes
	Edema de párpado	Raras
	Queratitis ulcerativa, defecto del epitelio corneal, perforación corneal	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Equimosis	Frecuentes
	Erupción cutánea, dermatitis	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación, edema facial	Frecuentes
	Fatiga	Poco frecuentes

Distonía cervical

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinitis, infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, hipertonia, hipoestesia, somnolencia, dolor de cabeza	Frecuentes
Trastornos oculares	Diplopía y ptosis del párpado	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, disfonía	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Disfagia	Muy frecuentes
	Sequedad de boca, náuseas	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular	Muy frecuentes
	Rigidez musculoesquelética, dolor muscular	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor	Muy frecuentes
	Astenia, síndrome gripal, malestar	Frecuentes
	Pirexia	Poco frecuentes
Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, migraña, paresia facial	Frecuentes
Trastornos oculares	Ptosis palpebral	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción cutánea	Frecuentes
	Dolor de la piel	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor del cuello, mialgia, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares, tirantez muscular y debilidad muscular	Frecuentes
	Dolor en la mandíbula	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la inyección	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Disfagia	Poco frecuentes
Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias ^{a, b} , bacteriuria ^b	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Volumen residual de orina ^{**b}	Muy frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio ^a	Frecuentes

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	Frecuente
Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia, angioedema, enfermedad del suero, urticaria	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Plexopatía braquial, disfonía, disartria, paresia facial, hipoestesia, debilidad muscular, miastenia gravis, neuropatía periférica, parestesia, radiculopatía, convulsiones, síncope, parálisis facial	
Trastornos oculares	Glaucoma de ángulo cerrado (para el tratamiento de blefarospasmo), estrabismo, visión borrosa, alteraciones visuales, ojo seco (asociado a inyecciones perioculares), edema palpebral.	
Trastornos del oído y del laberinto	Hipoacusia, tinnitus, vértigo	
Trastornos cardíacos	Arritmia, infarto de miocardio	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía por aspiración (algunas con fatal desenlace), disnea, depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, disfagia, náuseas, vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis psoriasiforme, eritema multiforme, hiperhidrosis, madarosis, prurito, erupción	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Atrofia muscular, mialgia, espasmos musculares localizados / contracciones musculares involuntarias	
Trastornos generales y alteraciones en	Atrofia por denervación, malestar, pirexia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en la extremidad	Frecuentes
	Debilidad muscular, mialgia y artropatía	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el punto de inyección	Muy frecuentes
	Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia y reacciones en el punto de inyección	Frecuentes

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea.	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Debilidad muscular	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Esguince del ligamento, abrasión cutánea	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Alteración de la marcha, dolor en el sitio de inyección	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento ^a	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular ^a , espasmo muscular ^a	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria ^{a, b}	Muy frecuentes
	Hematuria* ^{a, b} , disuria* ^{a, b} , divertículo vesical ^a	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ^a , dificultad para andar ^a	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Disreflexia autonómica* ^a , caída ^a	Frecuentes

Tomado de: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FT_63194.pdf