

Uso de Toxina Botulínica como alternativa de tratamiento en dolor neuropático trigeminal postraumático

Use of Botulinum Toxin as alternative in painful postraumatic trigeminal neuropathy.

DOI: <https://doi.org/10.18537/fouc.v01.n02.a04>

Gabriela Alvarado Ordóñez¹ <https://orcid.org/0000-0001-7308-1882>

1. Especialista en Rehabilitación Oral mención Prótesis, Universidad de Concepción- Chile.
gabrielaalvarado107@gmail.com

Resumen

La toxina botulínica A (BoNT-A) es una potente neurotoxina producida por *Clostridium botulinum*. Se utiliza ampliamente en la medicina y en el campo cosmético, ya que tiene un efecto analgésico. Este efecto se logra mediante la inhibición de neurotransmisores y neuropéptidos involucrados en los mecanismos de inflamación y dolor. La BoNT-A ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de diversas condiciones, como migraña crónica, cefaleas primarias, neuropatía diabética, neuralgia post herpética y síndromes dolorosos, como neuralgia de trigémino, neuralgia postraumática.

Recientemente, la Clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS, por sus siglas en inglés) ha adoptado el término “dolor neuropático trigeminal postraumático” (PTTN). Este tipo de dolor neuropático se define como aquel causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial. Se caracteriza por un dolor difuso que persiste sin una causa o enfermedad obvia. El patrón de dolor asociado es de tipo sordo, con una sensación de quemazón.

Palabras clave: toxina botulínica, dolor neuropático, neuralgia trigeminal, dolor orofacial, dolor crónico, dolor trigeminal neuropático trigeminal.

Abstract

Botulinum toxin A (BoNT-A) is a powerful neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, widely used in medicine and cosmetics, it has an analgesic effect, which is produced by the inhibition of neurotransmitters and neuropeptides involved in the mechanisms of inflammation and pain, showing effectiveness for the treatment of chronic migraine, primary headaches, diabetic neuropathy, post-herpetic neuralgia and pain syndromes such as trigeminal neuralgia, post-traumatic neuralgia. Post-traumatic trigeminal neuropathic pain (PTTN) recently adopted by the IHS—International Headache Society—Classification, corresponds to a neuropathic pain that is defined as pain caused by an injury or disease of the somatosensory system, presenting with diffuse pain that persists without a cause or obvious disease, pain pattern is dull type, burning sensation.

Keywords: botulinum toxin, neuropathic pain, trigeminal neuropathy, trigeminal neuralgia, orofacial pain, chronic pain, painful post traumatic trigeminal neuropathy.

Introducción

La toxina botulínica (BoNT) ha experimentado un amplio uso en las últimas décadas para tratar diversos síndromes neurológicos, como la distonía, así como para abordar problemas como el estrabismo, blefaroespasma, espasmo miofacial¹ y para aplicaciones cosméticas².

Esta potente neurotoxina, producida por *Clostridium botulinum*, actúa al inhibir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, induciendo así la relajación muscular²⁻³. El mecanismo de acción en dolor neuropático implica un efecto analgésico² logrado mediante la inhibición de la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos relacionados con los mecanismos de dolor e inflamación³.

Existen varios serotipos de BoNT utilizados y aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), que difieren en complejidad, pureza, potencia, dosis, inmunogenicidad y usos. En su mayoría, los

estudios para tratamiento de neuropatías se centran en el serotipo BoNT-A³.

La última clasificación de dolor (ICD-11: ISP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases) define el dolor neuropático crónico como aquel derivado de una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial⁴, ya sea como resultado de una enfermedad sistémica activa o pasada⁵. Este dolor se percibe en la zona de inervación y puede ser espontáneo o estimulado.

Dentro de esta clasificación, se incluye el dolor crónico posquirúrgico o postraumático, que persiste más allá del tiempo normal de curación y, en la mayoría de los casos tiene una naturaleza neuropática⁴. En el ámbito del dolor orofacial, el dolor neuropático trigeminal postraumático se presenta como un tipo de dolor atípico. Se caracteriza por su persistencia sin causa o enfermedad evidente, con un patrón de dolor que se describe como sordo y con sensación de quemazón, hormigueo agudo o punzante de duración intermitente o persistente. Este tipo de dolor es difícil de tratar debido a su presentación variada y sin causa clara⁶. En muchos casos, se aborda con medicamentos como analgésicos opioides⁷, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, y más recientemente, con la inyección de toxina botulínica A (onabotulinumtoxin A- OnabotA)⁸.

El daño tisular o nervioso en este contexto depende del grado de inflamación y del momento de inicio del proceso de inflamación. En el caso del nervio trigémino, al encontrarse en un espacio cerrado, la inflamación puede generar daño al nervio después de un aparente trauma.

Métodos

La información analizada fue recopilada de las bases de datos MEDLINE, PUBMED, SCIELO y COCHRANE, abarcando el período de 2010-2020 y se incluyeron registros en idioma inglés y español. En el proceso se utilizaron palabras clave específicas, tales como Botulinum Toxin, neuropathic pain, trigeminal neuropathy, trigeminal neuralgia, orofacial pain, chronic pain, painful postraumatic trigeminal neuropathy.

La revisión se centró en diversos tipos de literatura científica, incluyendo varios informes de casos, un estudio retrospectivo y revisiones bibliográficas. Estos recursos proporcionaron un panorama integral de la relación entre la toxina botulínica y diversas condiciones relacionadas con el dolor neuropático, especialmente en el ámbito de la neuropatía trigeminal, así como entre otros contextos como el dolor orofacial crónico y la neuropatía trigeminal postraumática dolorosa.

Discusión

Dolor Neuropático Trigeminal Postraumático (PTTN) fue adoptado recientemente por la *International Headache Society's Classification*, corresponde a un dolor neuropático que se define como un dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial⁹. También se lo conoce como síndrome del diente fantasma, odontalgia atípica, anestesia dolorosa o síndrome de dolor orofacial complejo⁵.

Se caracteriza por un dolor de moderado a severo⁵, pudiendo ser continuo o en ocasiones difuso; en raras ocasiones, el dolor traspasa la línea media y de tipo quemante⁹, punzante, pudiendo cursar con alodinia, hiperalgesia, hiperestesia o disestesia¹⁰. Por lo general, no presenta un gatillante ni un periodo de latencia y es refractario, similar a la neuralgia de trigémino⁵.

Dentro de los traumas que encontramos están los macrotraumas (fracturas de cigoma 3.3%), colocación de implantes dentales (8%), exodoncias de tercer molar (0,3- 1%), cirugía ortognática, tratamiento de endodoncia (3-13%), apicectomías (5%)⁵, aplicación de anestesia local¹¹. Al afectar a zonas dentadas, puede llevar a tratamientos dentales innecesarios e irreversibles sin resolución del dolor.

La razón por la que, en ciertos pacientes se genera un dolor persistente después de una injuria leve a nivel del nervio aún no está clara. Se cree que obedece a un fallo en el sistema de modulación endógeno del dolor y una modulación condicionada del dolor disminuido. Dentro de la fisiopatología de PTTN está involucrada una cascada de eventos en la función del sistema nervioso⁵, tanto del mecanismo central (médula espinal, tronco encefálico, tálamo) como del periférico (nervio periférico, plexo o raíz)⁹.

En la forma periférica, el daño al sistema nervioso periférico provoca irritación de la terminación del nervio periférico y acumulación de agentes nociceptivos (péptido relacionado con el gen de calcitonina, sustancia P, glutamato, bradiquinina). La acumulación de moduladores del dolor, más la inflamación local, reduce el umbral sensorial de las terminaciones nerviosas periféricas a los estímulos nociceptivos (sensibilización periférica)¹⁰. La sensibilización periférica incrementa las señales nociceptivas en la médula espinal (sensibilización central).

El proceso odontológico puede causar la desaferenciación de las fibras trigeminales aferentes primarias y generar cambios en el plexo del nervio periférico, produciendo una sensibilización periférica⁷.

Dentro del manejo de PTTN, se cuenta con farmacoterapia que incluye antiepilépticos y antidepressivos tricíclicos, opioides, terapia cognitiva conductual⁵.

Tradicionalmente la toxina botulínica en el campo de la odontología se emplea para el bruxismo, reducción en el volumen del músculo masetero por factores estéticos, dolor miofacial persistente, dolor temporomandibular inespecífico y dolor facial crónico, cuando se ha tratado con métodos conservadores como terapia física, medicación, placas y su alivio no ha sido el esperado.

En los últimos años el uso de BoNT-A también se ha estudiado para el tratamiento de dolor neuropático trigeminal postraumático y neuralgia del trigémino en pacientes con falta de respuesta¹² y/o intolerancia a medicamentos antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) y/o bloqueadores de canales de calcio (pregabalina, gabapentina)¹³, por el momento no existe consenso en dosis, frecuencia ni método de aplicación de la toxina botulínica, pero mediante esta revisión bibliográfica se reúnen varios resultados.

En el campo médico el uso de Onabot A se utiliza para casos de migraña crónica, extendiéndose a otras cefaleas primarias, neuropatía diabética, neuralgia post herpética⁷. OBoNT- A tiene un nivel A de eficacia (efectivo) para síndromes dolorosos como neuralgia de trigémino, neuralgia postraumática y neuralgia pos herpética.

Mecanismo de acción de la toxina botulínica

Estudios han demostrado que BoNT-A afecta las vesículas presinápticas de las neuronas, inhibiendo la liberación de ciertos neurotransmisores como la acetilcolina y neuropéptidos nociceptivos, sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina CGRP y glutamato¹². También inhibirá la expresión del receptor TRPV1 en la superficie periférica de nociceptores que son los responsables de la hiperalgesia inflamatoria Wei et al¹⁴. Los estudios han indicado que el poder analgésico de la BoNT-A es independiente de la relajación muscular; y su aplicación subcutánea mejora la alodinia y reduce los mediadores del dolor.¹⁰

Método de inyección

En caso de neuralgia de trigémino y/ o dolor neuropático, se inyecta de forma extraoral subcutánea¹⁵ y también puede realizarse de forma intra oral submucosa¹³. Para la inyección submucosa se emplea aguja estéril de calibre 30 G x ½.⁷

Dosis de inyección

Cuadrado et al.¹⁶ en su estudio emplearon dosis de 15-30 U distribuidas en 6-12 puntos a nivel de mucosa y encías; mientras Santos Lozdosa et al.¹² recomienda una dosis de 25- 75 U a razón de 2,5 U por punto, separado por 15 milímetros. Otros estudios recomiendan dosis de 100 unidades diluido en 0,2 ml de lidocaína al 2% sin vasoconstrictor y se inyecta cuatro inyecciones subcutáneas de 0.05ml (25 unidades) a 1 milímetro de profundidad¹⁵, similar a lo empleado por Babiloni et al¹³, para uso subcutáneo. En el mismo estudio se diluyó onabotulinum toxin A (Botox) en 0,3 ml de lidocaína al 2% sin vasoconstrictor, para aplicación submucosa en 6 puntos a 1mm de profundidad, correspondiendo aproximadamente a 17 U por inyección.

En neuralgia de trigémino, varios estudios manejan una dosis de 6 unidades divididas en un número variable de inyecciones hasta un máximo de 170 unidades divididas en 20 inyecciones a lo largo del recorrido del nervio trigémino³⁻¹⁵. En estudio de la dilución se realiza en 4cc de solución salina por 100 U de OnaBoNT-A¹⁰. Safarpour et al.¹⁰ señala que la dosis de 25U a 40 U de forma subcutánea entre 15-20 puntos es suficiente para un alivio significativo ya

que en estudios clínicos no existe diferencia significativa con aplicación de más unidades.

Frecuencia de inyección

El efecto analgésico se ha visto se alcanza a partir del día 8 y 10⁷. Santos- Lasaosa¹² en su estudio recomienda periodos entre ciclo de 12 semanas como mínimo, similares a las recomendadas por López et al⁷.

Efectos adversos de inyección

Dentro de los efectos adversos observados están asimetría facial, sequedad, edema y hematoma local¹³, por lo cual se recomienda tener en consideración varios factores: el primero la anatomía y cercanía a planos faciales, venas, glándulas, nervios, musculatura que soporta vía aérea, además de uso de vasoconstrictor y dosis de BoNT- A (número de U).

Contraindicaciones de BoNT-A

Kwon et al. señala como contraindicaciones pacientes con enfermedades neuromusculares o miastenia gravis, pacientes con consumo de drogas o medicamentos que generan interacción (quinina, bloqueadores de canales de calcio, aminoglucósidos)¹⁷.

Conclusión

Frente a los resultados obtenidos en esta revisión, se respalda el uso clínico de inyección de toxina botulínica A en paciente con dolor neuropático trigeminal postraumático y neuralgia de trigémino. El uso de BoNT-A reduce la inflamación y mejora la sintomatología en pacientes que no tienen un alivio con el uso de medicamentos; sin embargo, se recomienda realizar mayor número de estudios clínicos para llegar a un consenso en cuanto a dosis y método de inyección.

Bibliografía

- Oh, H.-M., & Chung, M. (2015). Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins*, 7(8), 3127–3154. doi:10.3390/toxins7083127
- Park, J., & Park, H. (2017). Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins*, 9(9), 260. doi:10.3390/toxins9090260
- Egeo G, Fofi L and Barbanti P(2020) Botulinum neurotoxin for the treatment of neuropathic pain. *Front. Neurol.* 11:716. doi:10.3389/fneur.2020.00716
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., ... Wang, S.-J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease. *PAIN*, 160(1), 19–27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
- Benoliel, R., Teich, S., & Eliav, E. (2016). Painful Traumatic Trigeminal Neuropathy. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 28(3), 371–380. doi:10.1016/j.coms.2016.03.002
- Tınastepe N, Oral K. Neuropathic pain after dental treatment. *Agri.* 2013;25(1):1-6. doi:10.5505/agri.2013.55477
- López-Bravo A, Jarauta-Salvador F, Lecina-Monge J, Oliveros-Cid A, Marín-Gracia M, Santos-Lasaosa S. OnabotulinumtoxinA en el tratamiento de la odontalgia atípica: descripción de un caso clínico. *Anales Sis San Navarra.* 2019 Ago; 42(2): 209-213. <http://dx.doi.org/10.23938/assn.0638>
- Kim, S.-Y., Kim, Y.-K., Yun, P.-Y., & Bae, J.-H. (2018). Treatment of non-odontogenic orofacial pain using botulinum toxin-A: a retrospective case series study. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 40(1). doi:10.1186/s40902-018-0159-z
- Nasri-Heir, C., Khan, J., Benoliel, R., Feng, C., Yarnitsky, D., Kuo, F., ... Eliav, E. (2015). Altered pain modulation in patients with persistent postendodontic pain. *PAIN*, 156(10), 2032–2041. doi:10.1097/j.pain.000000000000265
- Safarpour, Y., & Jabbari, B. (2018). Botulinum toxin treatment of pain syndromes –an evidence based review. *Toxicon*, 147, 120–128. doi:10.1016/j.toxicon.2018.01.017
- Penarrocha, M., Penarrocha, D., Bagan, J., & Penarrocha, M. (2012). Post-traumatic trigeminal neuropathy. A study of 63 cases. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e297–e300. doi:10.4317/medoral.17401
- Santos-Lasaosa, S., Cuadrado, M. L., Gago-Veiga, A. B., Guerrero-Peral, A. L., Irimia, P., Láinez, J. M., ... Pozo-Rosich, P. (2017). Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología.* doi:10.1016/j.nrl.2017.09.003
- Herrero Babiloni, A., Kapos, F. P., & Nixdorf, D. R. (2016). Intraoral administration of botulinum toxin for trigeminal neuropathic pain. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 121(6), e148–e153. doi:10.1016/j.oooo.2016.03.013
- Wei, J., Zhu, X., Yang, G., Shen, J., Xie, P., Zuo, X., ... Zhao, Y. (2019). The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain and Behavior.* doi:10.1002/brb3.1409
- Marín NRM. El uso de toxina botulínica en el tratamiento de la neuralgia del trigémino (V par craneal). *Odovtos-Int J Dent Sc.* 2018;20(3):43-50.
- Cuadrado ML, García-Moreno H, Arias JA, Pareja JA. Botulinum Neurotoxin Type-A for the Treatment of Atypical Odontalgia. *Pain Med.* 2016 Sep;17(9):1717-21. doi:10.1093/pm/pnw040. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27073225.
- Kwon, K. H., Shin, K. S., Yeon, S. H., & Kwon, D. G. (2019). Application of botulinum toxin in maxillofacial field: Part II. Wrinkle, intraoral ulcer, and cranio-maxillofacial pain. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*, 41(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40902-019-0224-2>.