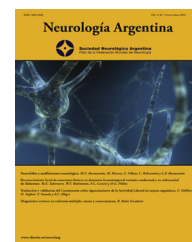




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Toxina botulínica tipo A en neuralgia postherpética en región craneofacial: reporte de un caso y revisión de la literatura

Camilo Romero y Karol Rueda*

Unidad Neurociencias, Fundación Cardioinfantil, Universidad del Rosario, Bogotá DC, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de junio de 2017

Aceptado el 3 de octubre de 2017

On-line el 16 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Dolor neuropático

Bótox

Herpes zóster

Neuralgia postherpética

Toxina botulínica tipo A

Región facial

R E S U M E N

La neuralgia postherpética en región facial es una situación clínica frecuente e incapacitante, que se caracteriza por la presencia de dolor neuropático presente por más de 3 meses, después de la desaparición del brote por herpes zóster. El control del dolor en ocasiones no es adecuado y los efectos adversos de las intervenciones resultan deletéreos para la salud de los pacientes, con un impacto sobre su calidad de vida. En el presente escrito, se presenta el caso de una mujer de 70 años de edad con queja de dolor de características neuropáticas secundarias a herpes zóster en región orofacial, la cual fue refractaria a tratamientos convencionales, y respondió a la aplicación de toxina botulínica tipo A. La toxina botulínica tipo A es una estrategia terapéutica utilizada en los últimos años para el manejo de la neuralgia postherpética, con adecuada respuesta según se registra en reportes de caso y 2 ensayos clínicos aleatorizados. El presente caso y los registrados en la literatura respaldan el uso de la toxina botulínica tipo A en neuralgia postherpética en región facial como una estrategia de tratamiento tolerable, segura y eficaz.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Botulinum toxin type A in postherpetic neuralgia at the craniofacial region: A case report and literature review

A B S T R A C T

Postherpetic neuralgia in the facial region is a frequent and disabling clinical condition, characterized by the presence of neuropathic pain for more than 3 months after the outbreak of herpes zoster. Pain control is sometimes inadequate and the adverse effects of the interventions are deleterious to the health of patients, with an impact on their quality of life. In this paper we present the case of a 70-year-old woman with complaint of neuropathic pain secondary to herpes zoster in the orofacial region, who was refractory to conventional treatments and responded to the application of botulinum toxin

Keywords:

Neuropathic pain

Botox

Herpes zoster

Postherpetic neuralgia

Botulinum toxin type A

Facial region

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: karolp.rueda@urosario.edu.co (K. Rueda).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.10.004>

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

type A. Botulinum toxin type A is a therapeutic strategy that has been used in recent years for the management of postherpetic neuralgia with adequate response, as recorded in case reports and 2 randomized clinical trials. The present case and those available in literature support the use of botulinum toxin type A in postherpetic neuralgia in the facial region, as a tolerable, safe and effective therapeutic strategy.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La neuralgia postherpética (NPH) es una condición clínica que se caracteriza por la presencia de dolor neuropático que persiste por más de 3 meses después de la desaparición del brote por herpes zóster¹. Los ganglios de la raíz dorsal y nervios craneales son sitios comunes de reactivación del zóster, de donde se puede diseminar por los nervios sensitivos y sus correspondientes dermatomas². Las zonas corporales más frecuentemente afectadas incluyen la región torácica y facial². La vacunación para varicela zóster disminuye el desarrollo de NPH hasta en un 66,5% en personas entre los 60 y 80 años³. A pesar de esto, la incidencia de NPH aumenta con los años y el riesgo de padecerla después de un brote de herpes zóster va desde un 5% en menores de 60 años, hasta un 20% en mayores de 80 años⁴. Adicionalmente otros factores como el compromiso de la región facial, el compromiso de fibras gruesas sensitivas y la severidad del brote, parecen incidir sobre el riesgo de sufrir NPH⁵. El dolor que se produce por la enfermedad es severo en la mayoría de los casos, causando gran discapacidad y deterioro de la calidad de vida⁶. Su tratamiento está basado en medidas farmacológicas e intervenciones invasivas. Dentro de los medicamentos comúnmente utilizados se encuentran los antidepresivos, antiepilépticos, opioides, lidocaína y la capsaicina. Las intervenciones incluyen bloqueo de nervios periféricos con fines analgésicos, bloqueo de ganglios nerviosos (trigeminal y esfenopalatino) y procedimientos quirúrgicos^{7,8}. Sin embargo, un porcentaje no claramente determinado de pacientes presentan una respuesta inadecuada a estas intervenciones y continúan con dolor y deterioro de la calidad de vida⁹. La tolerabilidad y la seguridad de los fármacos e intervenciones terapéuticas son otra preocupación en el manejo de estos pacientes, especialmente en la población susceptible a la NPH, la geriátrica⁹. Existe la necesidad de nuevos tratamientos con mayor efectividad, tolerancia y seguridad. En años recientes se ha venido usando la toxina botulínica tipo A para esta enfermedad como una estrategia viable que cumple los requisitos mencionados¹⁰. A continuación presentamos un caso de NPH facial refractaria, que respondió a la aplicación de toxina botulínica tipo A y revisamos la literatura existente.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 70 años de edad con NPH en región facial derecha (en zona de la segunda rama del trigémino) de 18 meses de evolución. La paciente se queja de dolor severo (en escala verbal numérica [EVN] de 9 sobre 10) tipo ardor y



Figura 1 – Demarcación de la zona de máxima expresión clínica de la neuralgia postherpética de la paciente.

quemazón en la zona delimitada en la [figura 1](#). El dolor es constante y ha deteriorado su calidad de vida, con limitación para comer y usar maquillaje. Como antecedentes la paciente tiene hipertensión arterial con adecuado control y en manejo farmacológico con enalapril 20 mg/día. Al examen físico, como hallazgos positivos se encuentra zona de hipostesia táctil en región perilabial superior derecha y alodinia táctil estática en la zona dibujada en la [figura 1](#). Se inicia manejo con amitriptilina hasta dosis de 50 mg/día, pero por no mejoría y efectos adversos se cambia a pregabalina. Esta se administra a dosis de 450 mg/día, con marcado mareo y somnolencia y sin mejoría del dolor. Por esta razón se disminuye la dosis de pregabalina a 300 mg/día y se adiciona duloxetina hasta dosis de 60 mg/día. Con la terapia combinada no hay mejoría del dolor y se decide realizar bloqueo de nervio infraorbitario con lidocaína al 2% sin epinefrina. El procedimiento se lleva a cabo sin complicaciones pero sin mejora del dolor. Continuando con la terapia dual farmacológica por vía oral se adiciona manejo con capsaicina al 0,025% pero la paciente no tolera la sensación de ardor inicial y la suspende. A continuación se le propone a la paciente manejo con bloqueo del ganglio esfenopalatino derecho vía nasal transmucoso con técnica de aplicador con lidocaína al 2% sin epinefrina. Este procedimiento se realiza sin complicaciones y adecuada tolerancia por el paciente pero sin mejoría del dolor. Debido a la persistencia del dolor neuropático severo (9/10 en EVN) después de las intervenciones realizadas se plantea la aplicación de toxina onabotulínica tipo A (Botox, Allergan Inc). La inyección de la toxina se realiza en la zona de dolor y puntos adicionales según esquema en [figura 2](#). Con dilución de 50 U por cc se aplica 0,1 U por punto vía subcutánea (jeringa de insulina de 1 cc y aguja de 13 mm 30G) con separación de 0,5 cm entre los puntos formando una matriz



Figura 2 – Esquema de los puntos de aplicación de la toxina botulínica tipo A para el manejo de la neuralgia postherpética de la paciente.

que abarca toda la zona dolorosa. Seis semanas posteriores a la aplicación la paciente presenta una mejoría marcada del dolor con un puntaje en EVN de 2/10 y sin complicaciones asociadas incluyendo no debilidad del orbicular de los labios. A las 14 semanas la paciente continúa con la mejoría del dolor con puntaje en EVN 1/10. Al examen físico en la semana 14 persiste zona de hipostesia perilabial superior derecha pero hay desaparición de la alodinia táctil estática descrita anteriormente. La paciente refiere mejoría de su calidad de vida, sin dificultad para comer y usando nuevamente maquillaje.

Discusión

La NPH tiene un gran costo para el paciente y para la sociedad¹¹. Los tratamientos comúnmente utilizados tienen limitada eficacia en el control del dolor y son asociados a efectos adversos que deterioran aun más la calidad de vida del paciente⁹. El uso de la toxina botulínica surge como una posibilidad más en el armamentario terapéutico para el manejo de la NPH¹⁰. Basados en este caso se realizó una búsqueda en la literatura en EMBASE, PUBMED y en la biblioteca de bases de datos de COCHRANE sobre estudios originales o de casos en humanos desde enero 1980 (primera publicación de uso de toxina botulínica en humanos)¹², hasta el octubre 2016, en idioma inglés y español que incluyeran pacientes con NPH y tratamiento con toxina botulínica. Se encontraron 5 artículos, 3 sobre casos clínicos reportados con 5 pacientes y 3 estudios aleatorizados doble ciego controlados con placebo que incluyeron un total de 94 pacientes entre los 3 (Xiao et al., 60 pacientes, Apalla et al., 30 pacientes y Ranoux et al., 4 pacientes)^{9,13-17}. El estudio de Ranoux et al.¹⁷ incluyó 29 pacientes con neuropatías focales dolorosas, 4 específicamente con NPH, los demás eran neuropatías postraumáticas o postoperatorias. En el estudio de Xiao et al.¹⁵ 20 pacientes recibieron la aplicación de toxina botulínica tipo A, con duración aproximada del dolor de 12 meses, 11 eran hombres, edad promedio de 70 años y con un puntaje promedio en la escala visual análoga (VAS) para dolor de 7,6 pretratamiento. En el estudio de Apalla et al.¹⁶ 15 pacientes recibieron toxina botulínica tipo A, una duración aproximada del dolor de 102 días, 8 hombres, con edad promedio 73 años y puntaje promedio del VAS de 8,8 pretratamiento. En ambos protocolos la aplicación de toxina

botulínica tipo A se realizó de forma subcutánea delineando la zona dolorosa y formando una matriz con puntos espaciados entre sí de uno a 2 cm, con una dosis máxima de 200 UI por zona afectada. Para el estudio de Xiao et al. los comparadores utilizados en los otros 2 brazos fueron lidocaína al 0,5% y solución salina normal, mientras que en el estudio de Apalla et al. el comparador fue solución salina normal. El seguimiento se realizó hasta las primeras 12 semanas en el estudio de Xiao et al. y hasta la semana 24 en el de Apalla et al. En común para los 2 se incluyó el seguimiento de dolor con VAS y calidad de sueño pero con diferentes parámetros de medición. Adicionalmente Xiao et al. incluyen una medición de uso de opioides a los 7 días y 3 meses postratamiento. En términos de efectos adversos en la aplicación de toxina botulínica tipo A, ambos estudios demostraron que es una medicación bien tolerada y segura siendo la única molestia reportada el dolor en el momento de la aplicación. La eficacia en el control del dolor con la aplicación de toxina botulínica tipo A se demostró en ambos estudios con una reducción de al menos el 50% en el VAS versus placebo por Apalla et al. y un decremento promedio en el VAS de 4,5 por Xiao et al.; mejoría que aparece hacia la primera semana en los pacientes y persiste entre 12 y 16 semanas postratamiento. Por otro lado, los diferentes parámetros del sueño explorados en los 2 estudios mejoraron en los pacientes manejados con toxina botulínica. El porcentaje de pacientes con uso de opioides postratamiento en el grupo de toxina botulínica tipo A fue el menor (21,1%) comparado con lidocaína (52,6%) y solución salina normal (66,7%) en el estudio de Xiao et al. De los 100 pacientes comprendidos en los artículos, incluyendo nuestro reporte, solo 13 tenían NPH con compromiso craneofacial (en las tablas 1 y 2 se incluye un resumen de los estudios). El reporte de caso de Mittal et al.⁹ en región postauricular, solo 11 de los noventa pacientes incluidos por Xiao et al.¹⁵ en región orofacial no especificada y nuestro reporte en región labial superior derecha. Los resultados compilados de los 13 casos demuestran una efectividad de la toxina botulínica tipo A en el manejo de la NPH de región facial con un excelente perfil de tolerancia y seguridad^{9,15}.

El efecto analgésico de la toxina botulínica tipo A no es simplemente producido por la relajación muscular a través de la inhibición de la liberación de la acetilcolina en la unión neuromuscular¹⁸. La toxina botulínica inhibe la liberación de neurotransmisores que regulan el dolor y la inflamación¹⁹. Estudios preclínicos y clínicos han demostrado su efecto antinociceptivo en diferentes modelos de dolor en ratas y enfermedades dolorosas en seres humanos¹⁰. Dentro de los neuropéptidos inflamatorios que son regulados se incluyen la 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 aéreas afectadas donde es aplicada la toxina y a su vez contribuye a disminuir la sensibilización periférica y central²⁰. Su mecanismo de acción antinociceptivo va más allá de la inhibición de la liberación de sustancia P y de péptido relacionado con el gen de la calcitonina e incluye la regulación en la liberación de otros neurotransmisores, mediadores de la inflamación y el tráfico axonal de proteínas¹⁰.

Tabla 1 – Resumen de estudios clase I en NPH y toxina botulínica tipo A

Parámetro	Xiao et al.			Apalla et al.	
Intervención	TBtA ^a	Lidocaína 0,5%	SSN	TBtA	SSN
Edad en años	70 (15,4)	65 (14,2)	67 (12,1)	73,2 (10,5)	77,5 (8,2)
Género	11 H/9 M	8 H/12 M	9 H/11 M	8 H/7 M	10 H/5 M
Duración de dolor	12,2 (9,1) m	11,3 (8,8) m	12,8 (9,3) m	102,2 (10,4) d	105,6 (11,7) d
Puntaje VAS	7,6 (2,1)	7,9 (1,5)	8,1 (1,7)	8,8 (1)	8,7 (0,8)
pretratamiento					
Áreas afectadas	Orofacial, 11; cervical y miembro superior, 14; torácica, 18; lumbar y miembro inferior, 17			Torácica, 12	Torácica, 13
Desenlaces	VAS día 1, día 7 y 3 meses			Ciática, 1	Ciática, 0
postratamiento	Horas de sueño día 1, día 7 y 3 meses			Braquial, 2	Braquial, 2
	Uso de opioides día 7 y 3 meses			VAS.	
Seguridad y tolerabilidad	El día de aplicación y en cada visita			Calidad de sueño diario día 1 a 14, cada 2 semanas hasta semana 12, cada 4 semanas hasta semana 24 ^b	
				El día de aplicación y en cada visita	

d: días; H: hombre; M: mujer; m: meses; NPH: neuralgia postherpética; SSN: solución salina normal; TBtA: toxina botulínica tipo A; VAS: escala visual análoga para dolor.

^a En zona afectada, subcutánea, hasta 200 U, puntos de 5 U, separados entre 1 y 2 cm.

^b Después de las primeras 4 semanas solo los pacientes con TBtA continuaron con la fase abierta de 20 semanas.

Tabla 2 – Resumen de las medidas de desenlace de estudios clase I en NPH y toxina botulínica tipo A

Parámetro	Xiao et al.			Apalla et al.	
Intervención	TBtA	Lidocaína 0,5%	SSN	TBtA	SSN
VAS base	7,6	7,9	8,1	8,87	8,73
VAS día 1	6 a 6,5	4,5 a 5 (p < 0,01)	6,5 a 7	9,20	9,00
VAS día 7	3 (p < 0,01)	5 a 5,5	5 a 5,5	4,33 (p < 0,01)	7,73
VAS 12 semanas	3,5 a 4 (p < 0,01)	5	5 a 5,5	4,5 a 5 (p < 0,01)	
Parámetros de sueño	Mejoría de horas de sueño al día 7 y 3 meses (p < 0,01)			Mejoría en puntaje en cuestionario de sueño (p < 0,001)	
Uso de opioides día 7	21,1%	52,6%	66,7%		
Uso de opioides 3 meses	19,4%	35,7%	39,6%		
Seguridad y tolerabilidad	No eventos adversos serios con TBtA. No problemas de tolerabilidad. Dolor en sitio de aplicación				

NPH: neuralgia postherpética; SSN: solución salina normal; TBtA: toxina botulínica tipo A; VAS: escala visual análoga para dolor.

La evidencia clínica respalda el uso de la toxina botulínica tipo A en el manejo del dolor neuropático²¹, el cual es causado por cualquier injuria o disfunción del sistema nervioso periférico o central²². Resultados de varios estudios clínicos, series de casos y reporte de casos demuestran su eficacia antinociceptiva en dolor neuropático por NPH, neuralgia trigeminal, neuralgia postraumática y posquirúrgica, neuropatía diabética y dolor por miembro fantasma¹⁰. En NPH, 2 estudios clase I (Xiao et al. y Apalla et al. expuestos con anterioridad), una serie de casos y 2 reportes de caso muestran la eficacia antinociceptiva de la toxina botulínica^{9,13-17}. Expandiendo esta evidencia nuestro caso demuestra el beneficio de la aplicación de la toxina botulínica para el control del dolor y alodinia en la NPH y confirma su seguridad y tolerabilidad. Adicionalmente esta revisión desarrolla el tema del manejo terapéutico de la NPH con compromiso craneofacial con toxina botulínica tipo A. Sin embargo, en la actualidad no hay guías sobre el modo, dosis y frecuencia de aplicación de la toxina botulínica para el manejo del dolor neuropático. A pesar de estas

limitantes consideramos que este caso y los otros 12 (Mittal et al. y Xiao et al.)^{9,15} de NPH con compromiso craneofacial abre la posibilidad para que se considere la toxina botulínica tipo A, como una alternativa terapéutica tolerable, segura y eficaz.

Conflicto de intereses

No hay conflictos de intereses manifestado por los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nurmikko T. Clinical features and pathophysiologic mechanisms of postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1995;45 Suppl 8:S54-5.
2. Sampathkumar P, Drage L, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:274-80.

3. Levin MJ, Gershon AA, Dworkin RH, Brisson M, Stanberry L. Prevention strategies for herpes for herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *J Clin Virol.* 2010;48 Supl 1:S14–9.
4. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1341–9.
5. Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain.* 2007;128:148–56.
6. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: Results from a population-based survey. *J Pain.* 2005;6:356–63.
7. Cohen JL. Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med.* 2013;369:255–63.
8. Whitley R, Volpi A, McKendrick M, Wijck Av, Oaklander AL. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J Clin Virol.* 2010;48:S20–8. S1.
9. Mittal SO, Safarpour D, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of neuropathic pain. *Semin Neurol.* 2016;36:73–83.
10. Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin for neuropathic pain: A review of the literature. *Toxins.* 2015;7: 3127–54.
11. Kawai K, Preaud E, Baron-Papillon F, Largeron N, Acosta CJ. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia: a critical review. *Vaccine.* 2014;32:1645–53.
12. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology.* 1980;87:1044–9.
13. Ruiz H, Bermejo P. Botulinum toxin type A in the treatment of neuropathic pain in a case of postherpetic neuralgia. *Neurologia.* 2008;23:259–62.
14. Sotiriou E, Apalla Z, Panagiotidou D, Ioannidis D. Severe postherpetic neuralgia successfully treated with botulinum toxin A: Three case reports. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:214–5.
15. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med.* 2010;11:1827–33.
16. Apalla Z, Sortiriou 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;29:857–64.
17. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann of Neurol.* 2008;64:274–83.
18. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain.* 2014;107:125–33.
19. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon.* 2000;38:245–58.
20. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology.* 2005;26:785–93.
21. Jeynes LC, Gauci CA. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting: A review of the literature. *Pain Pract.* 2008;8:269–76.
22. Jansen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152:2204–5.