

*Chidana de la Frontera*

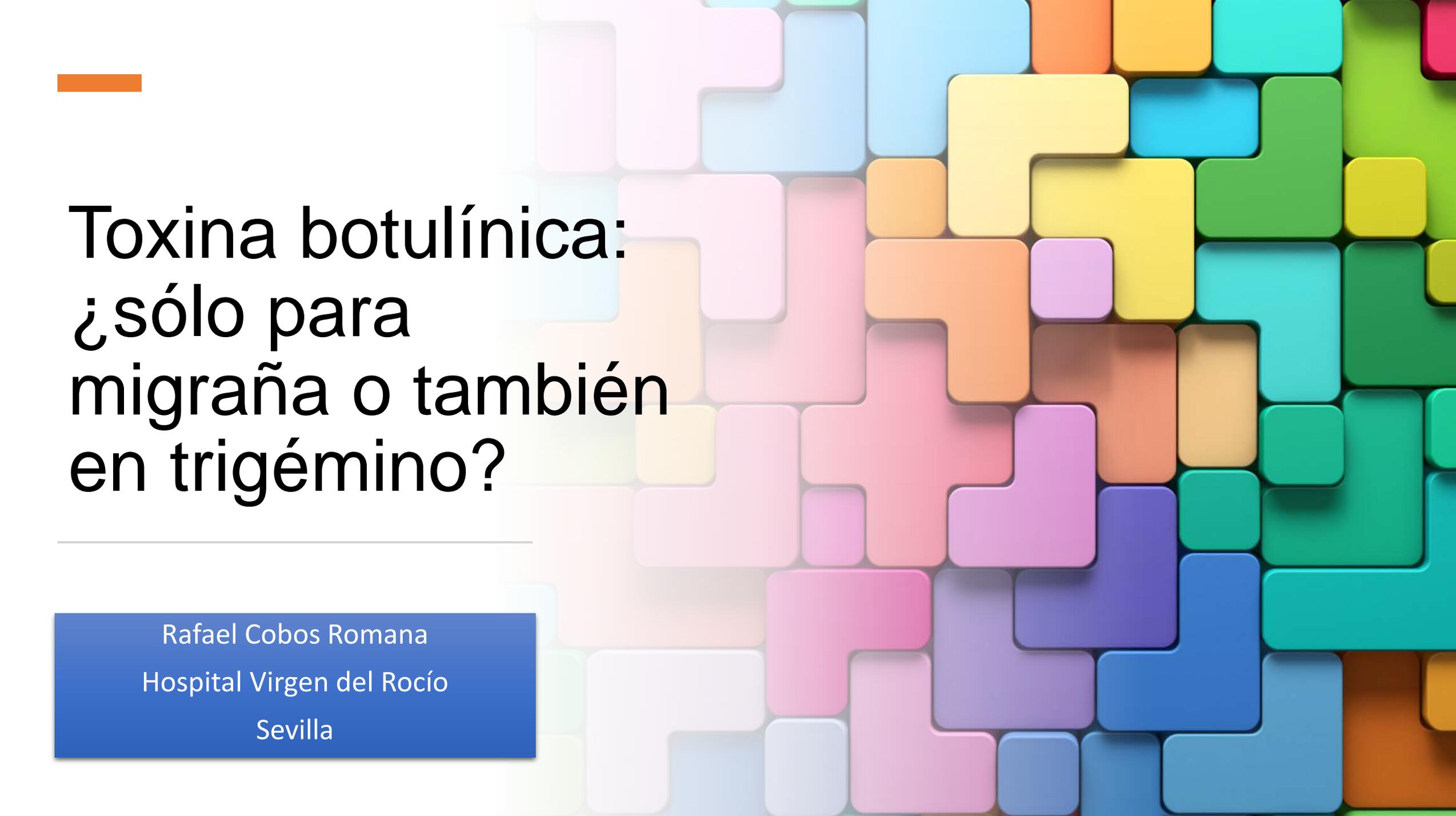
[www.congresoaad.com/2022](http://www.congresoaad.com/2022)

**XXXI**  
**CONGRESO**  
DE LA **ASOCIACIÓN**  
**ANDALUZA**  
**DEL DOLOR**  
**CÁDIZ**

*3-5 de*  
*noviembre*  
*de* **2022**

# AVANCES EN EL MANEJO DE CEFALEAS

**XXXI**  
CONGRESO  
DE LA ASOCIACIÓN  
ANDALUZA  
DEL DOLOR  
CÁDIZ



# Toxina botulínica: ¿sólo para migraña o también en trigémino?

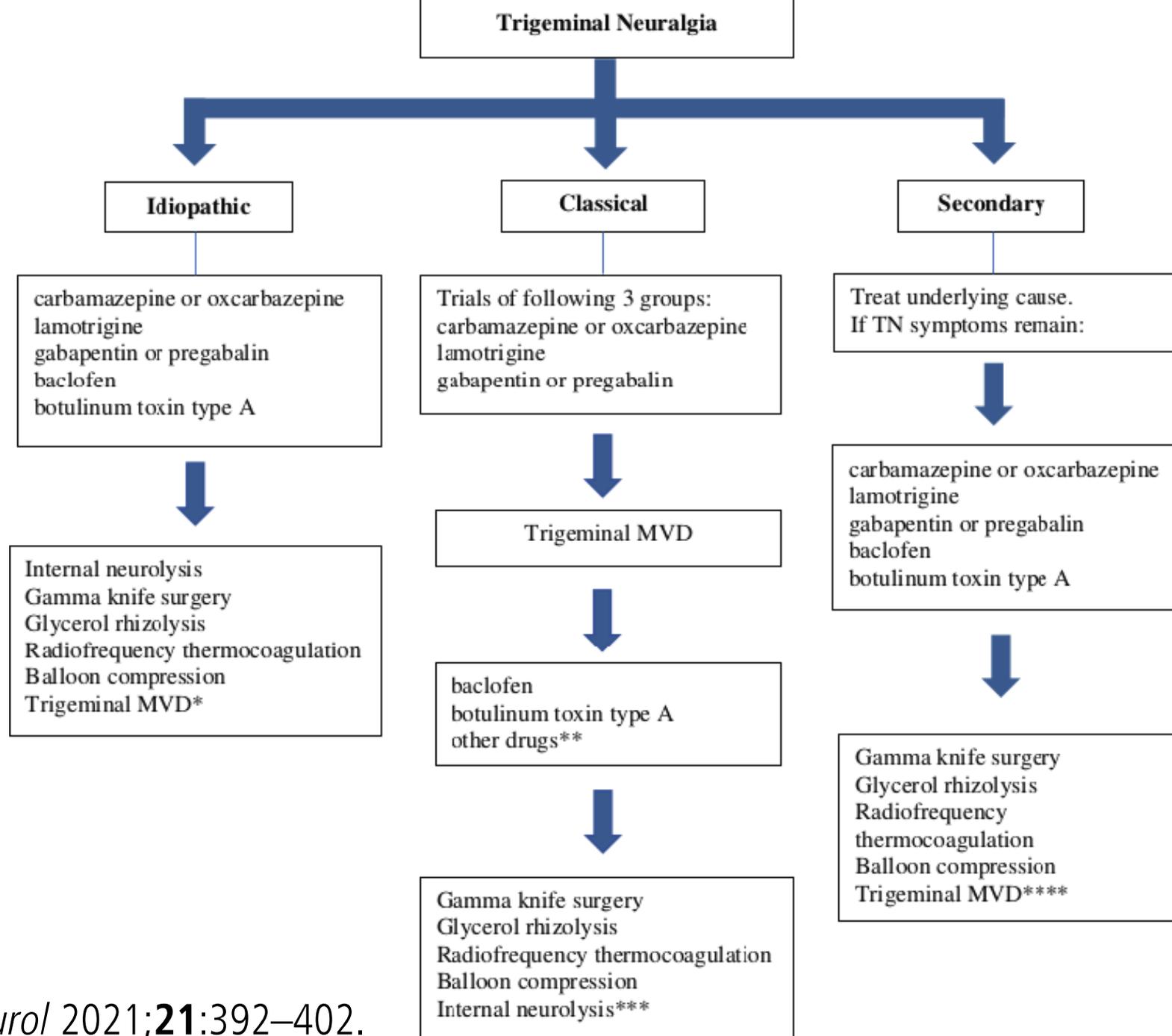
---

Rafael Cobos Romana  
Hospital Virgen del Rocío  
Sevilla

- ▶ La neuralgia del trigémino se clasifica actualmente en tres subgrupos: idiopática, clásica y secundaria, según los hallazgos de imagen; La resonancia magnética cerebral con secuencias del trigémino es esencial en el diagnóstico previo.
- ▶ Un diagnóstico preciso es crucial porque el manejo clínico difiere entre las diversas formas de dolor facial.
- ▶ La carbamazepina y la oxcarbazepina siguen siendo los medicamentos de elección; lamotrigina, gabapentina, pregabalina, toxina botulínica tipo A y baclofeno se pueden utilizar como tratamientos de segunda línea en monoterapia o politerapia.

En los casos farmacorresistentes, la descompresión microvascular del trigémino es la cirugía de primera línea en pacientes con neuralgia del trigémino clásica, mientras que los tratamientos quirúrgicos neuroablativos y la descompresión microvascular pueden considerarse en la neuralgia idiopática del trigémino.

► Casos farmacorresistentes y cuando el diagnóstico no está claro, debe remitirse a equipos multidisciplinarios de dolor facial dirigidos por neurólogos especializados en trastornos de dolor de cabeza, donde equipos dedicados pueden confirmar el diagnóstico y ofrecer tratamientos avanzados.





*toxins*

La TB actúa principalmente en la unión neuromuscular, lo que resulta en una denervación bioquímica y debilidad muscular del músculo inyectado, un mecanismo que sin duda constituye la acción principal y la causa del efecto clínico confiable de la TB en varios trastornos neurológicos.

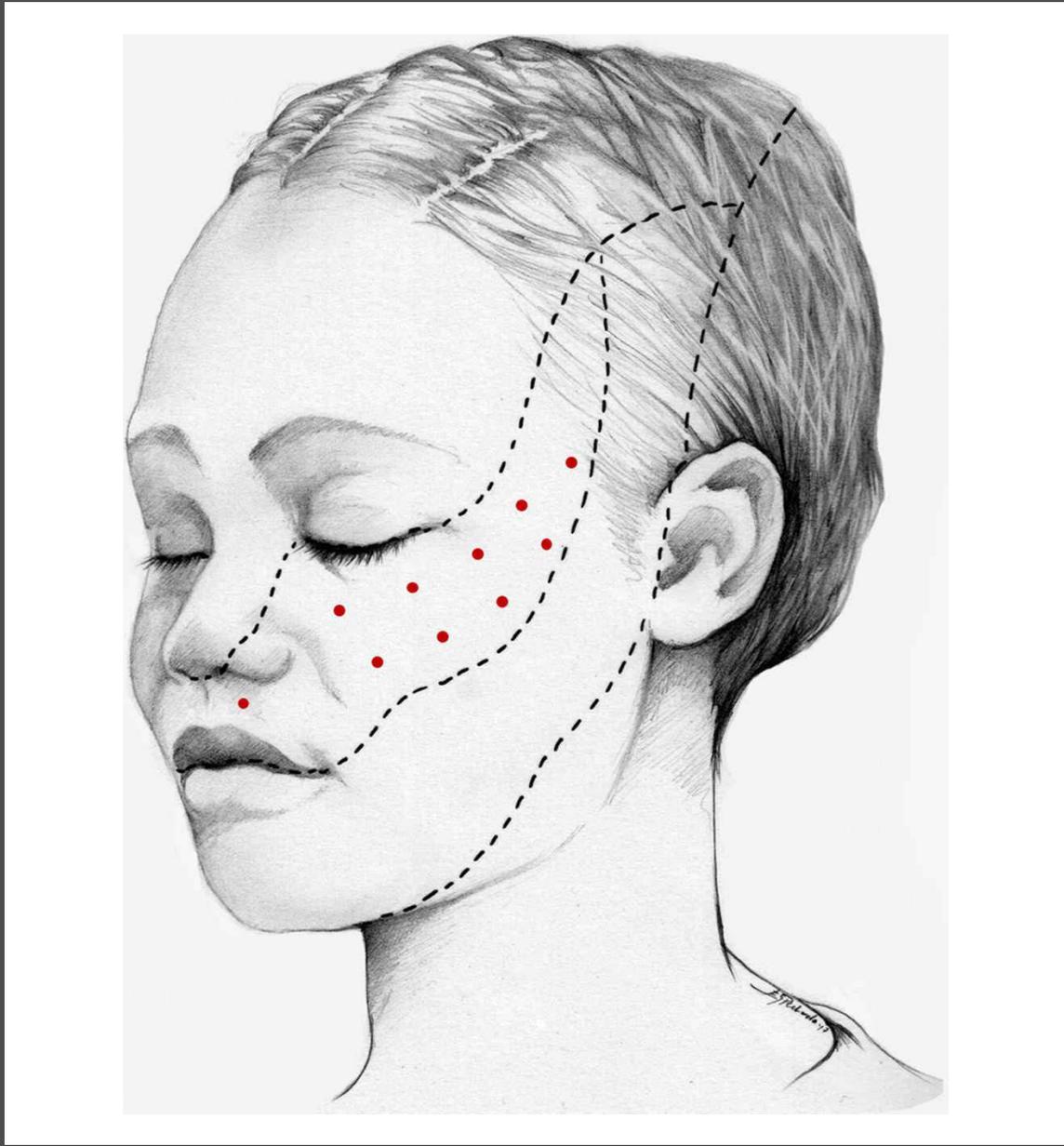
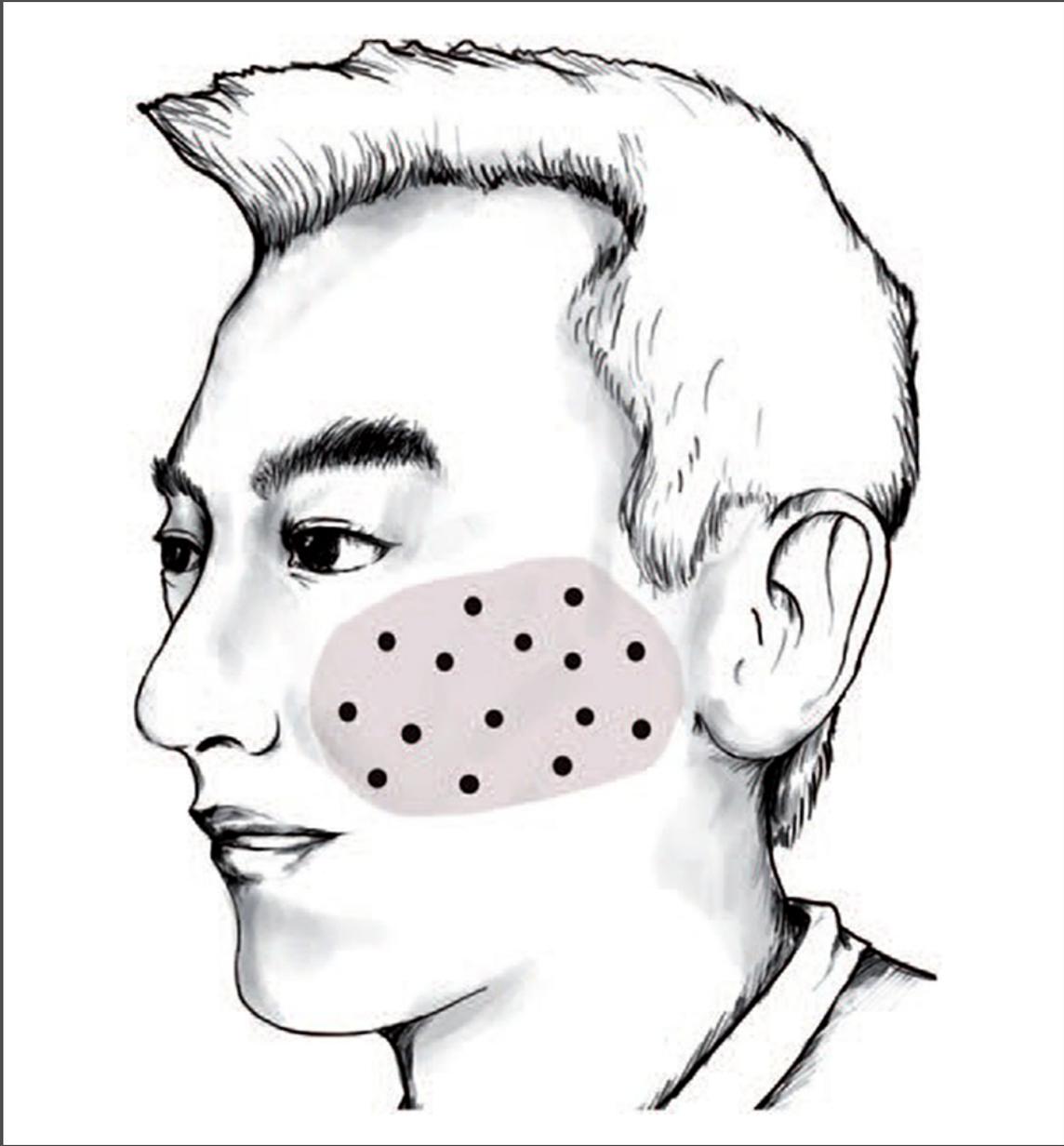
Sin embargo, además de su acción periférica, existe una fuerte evidencia clínica, neurofisiológica y de neuroimagen que indica efectos centrales adicionales relacionados con la TB.

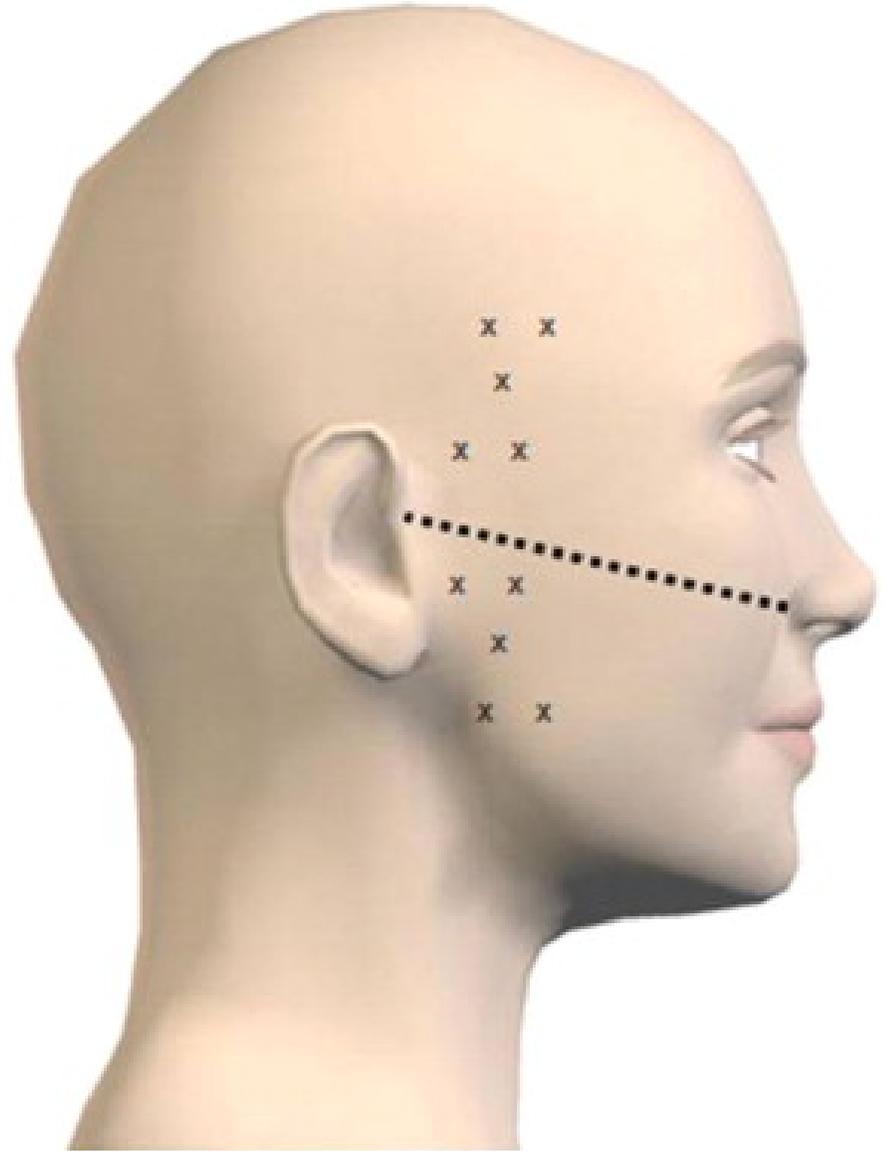
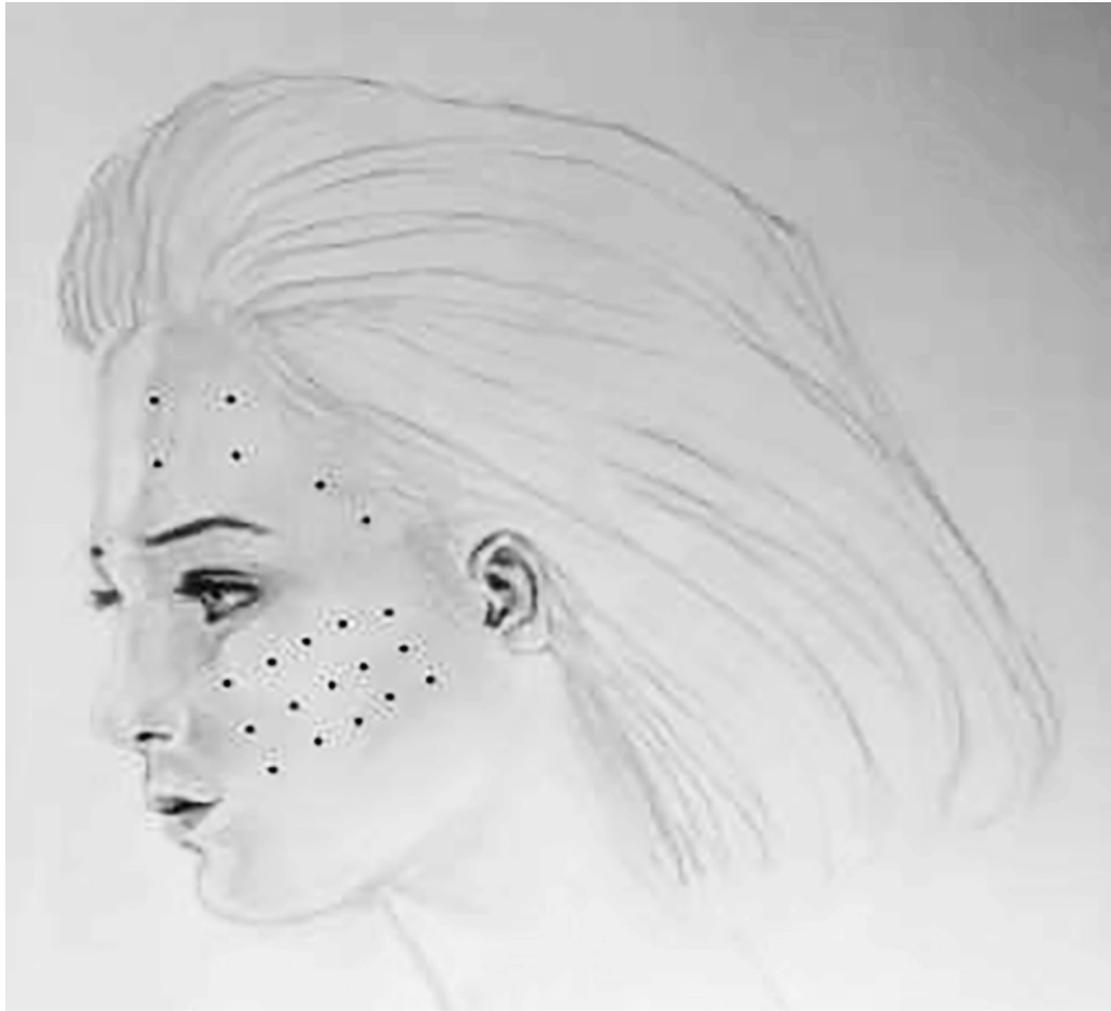


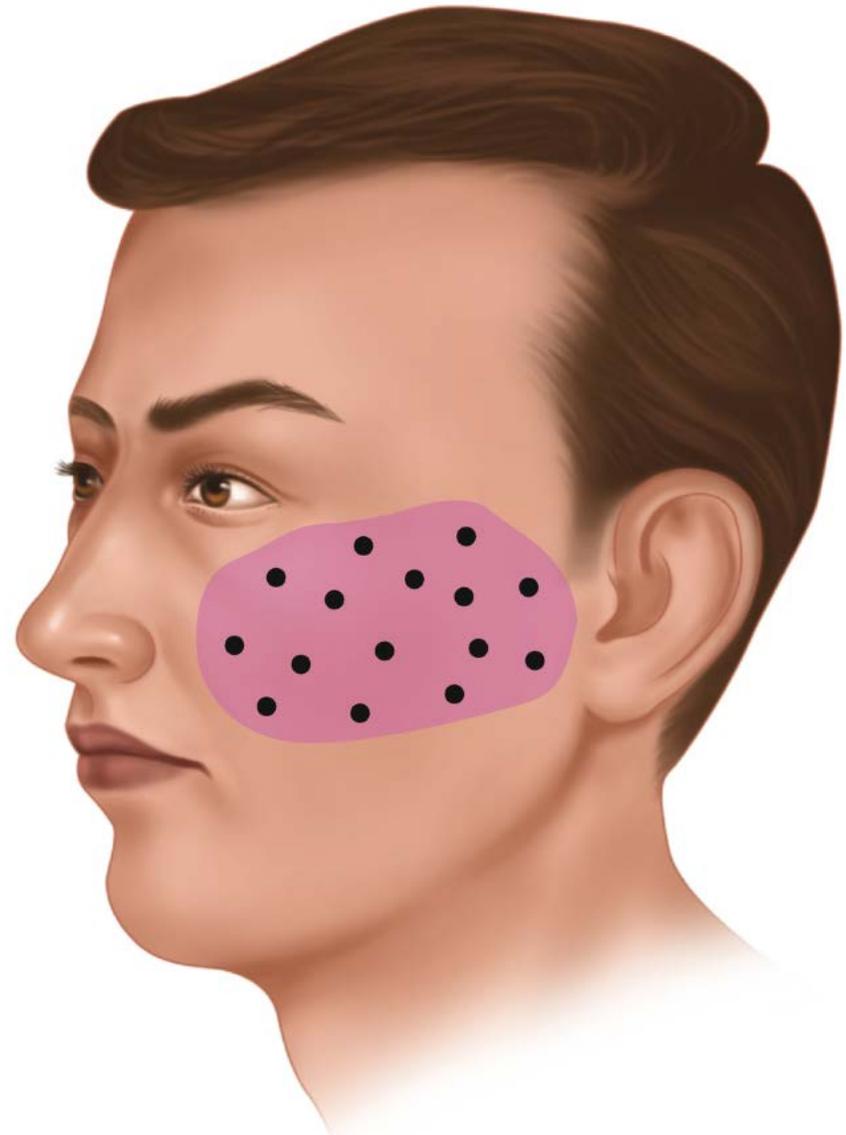
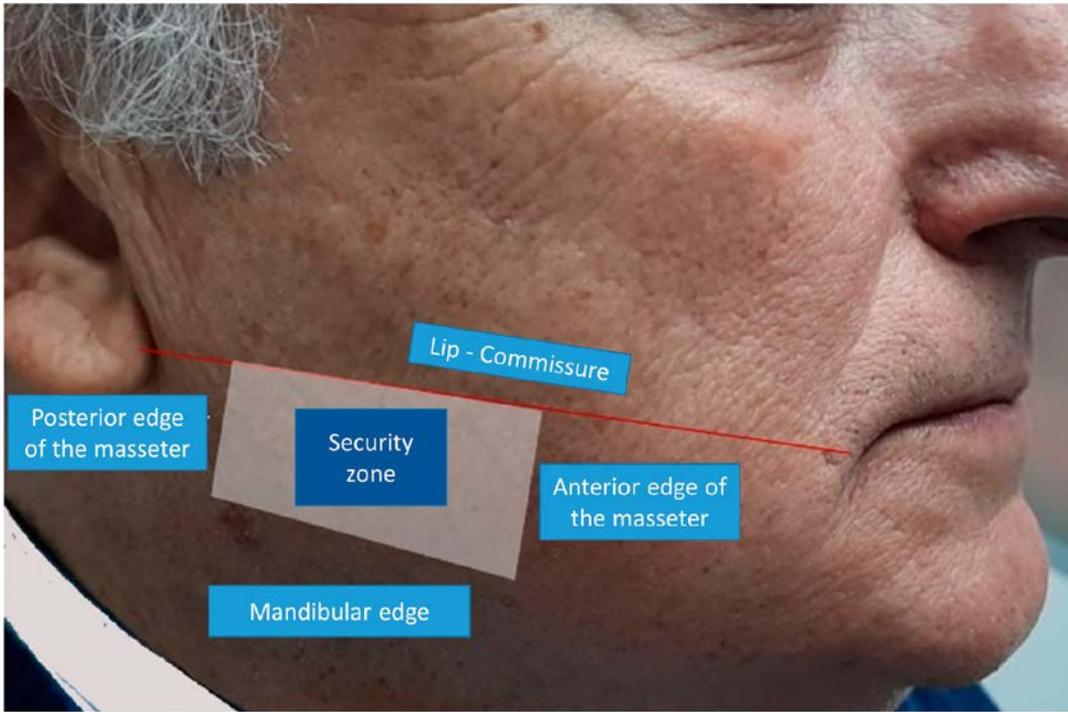
# Técnica

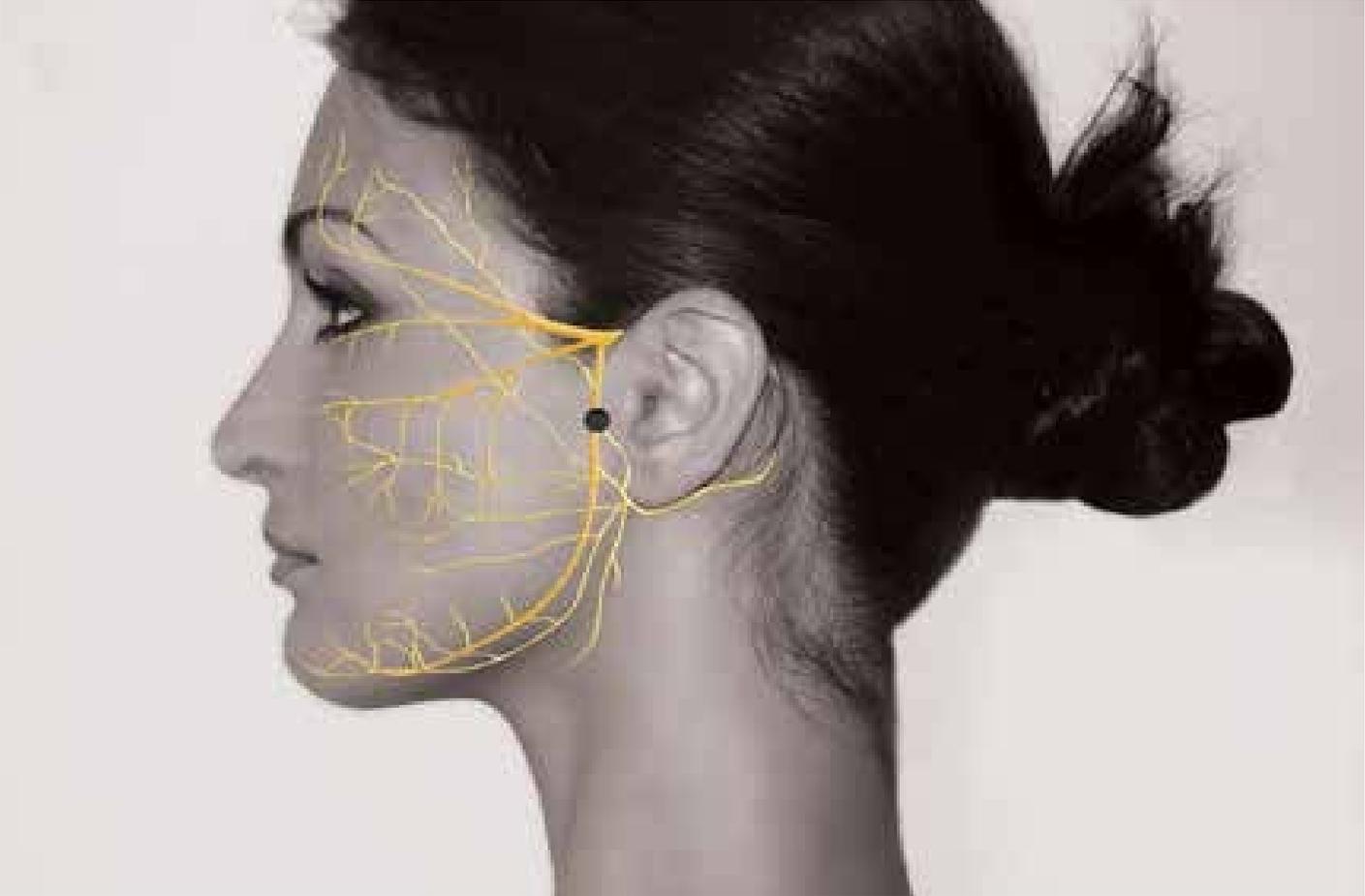
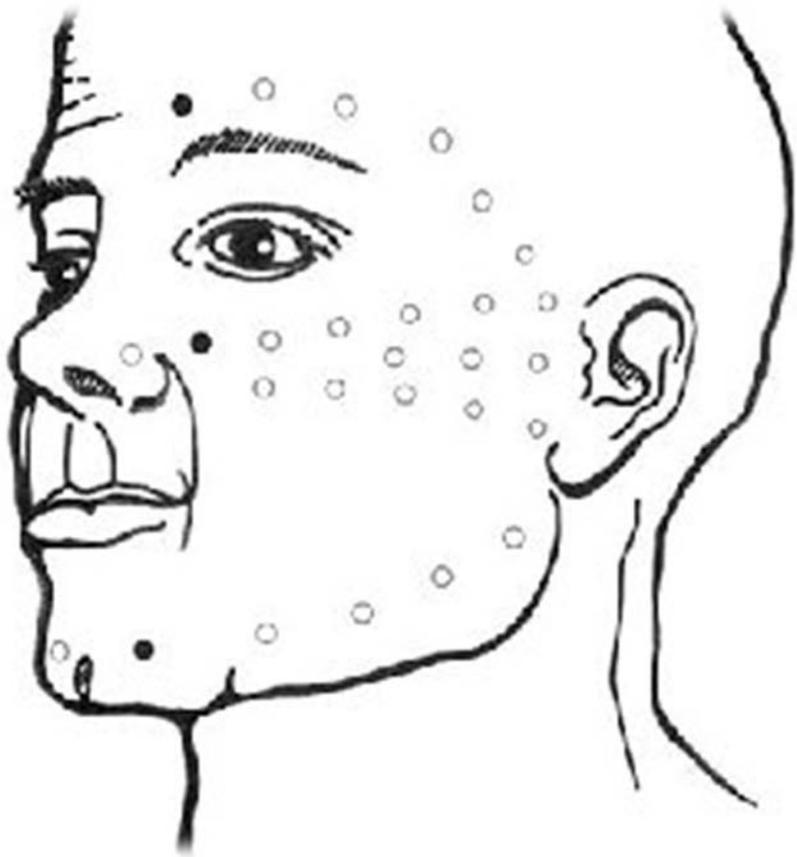
---

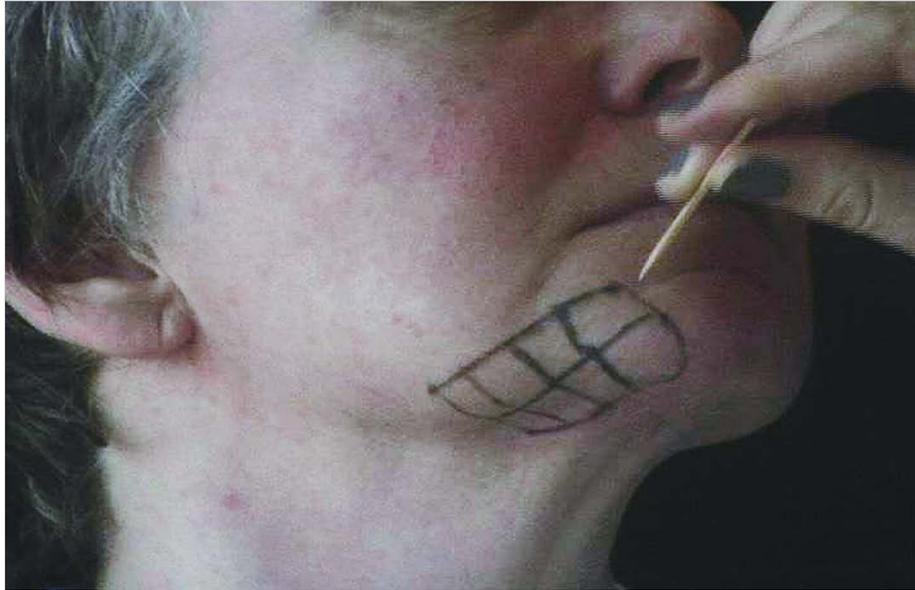












Mapeo del área de  
alodinia

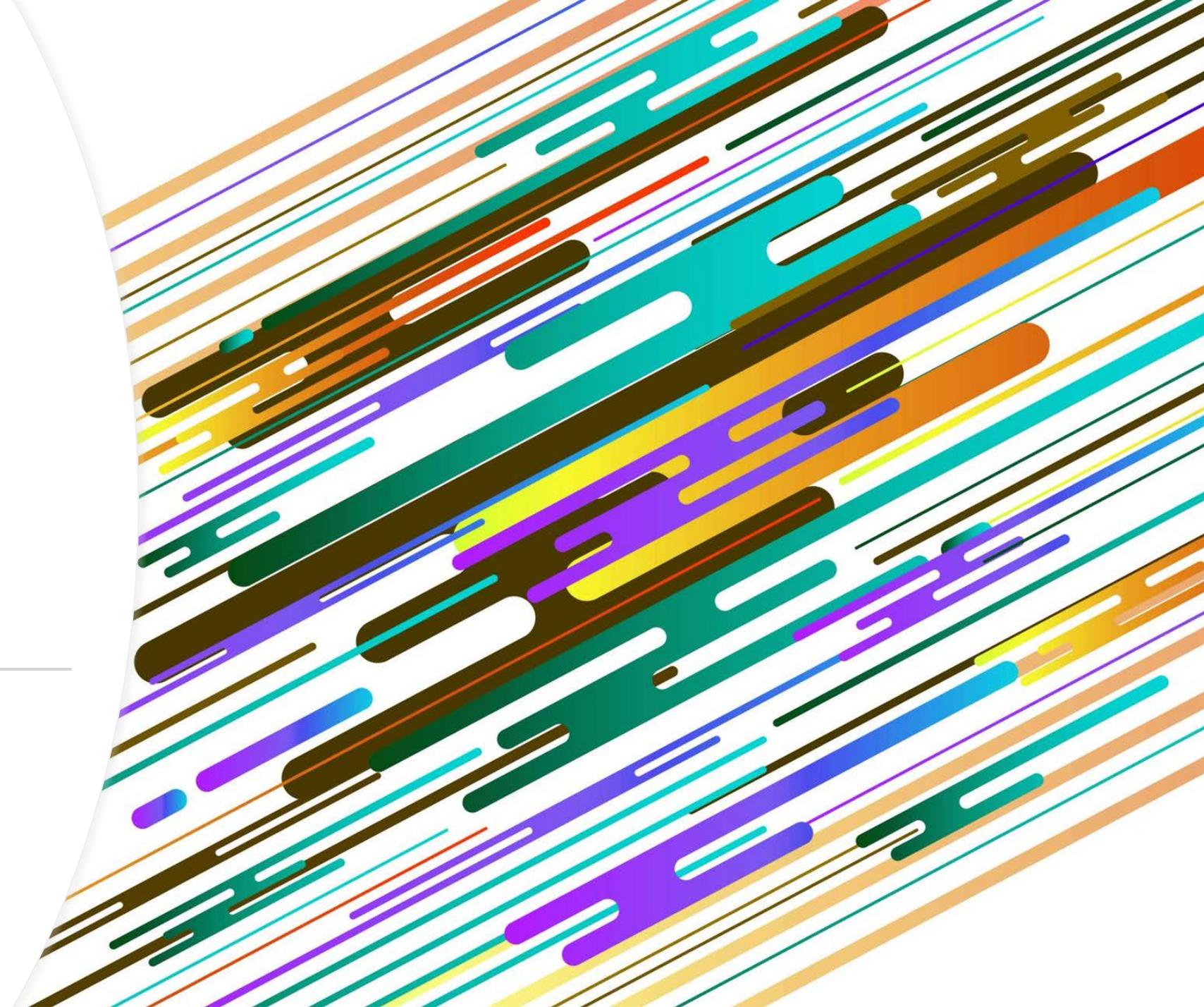


Inyección intradermal en  
los entrecruzamientos de  
las líneas



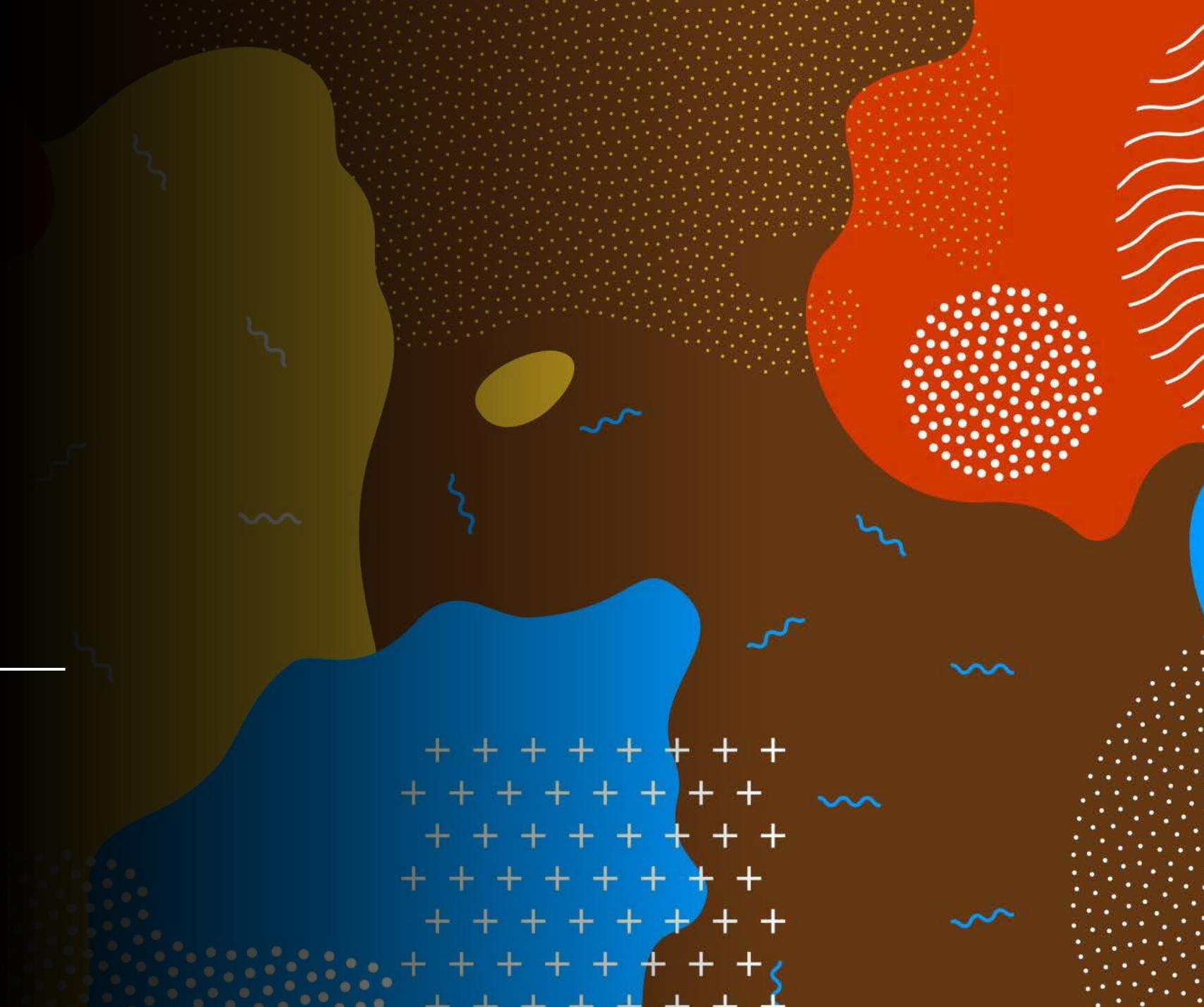
Nuestra  
experiencia

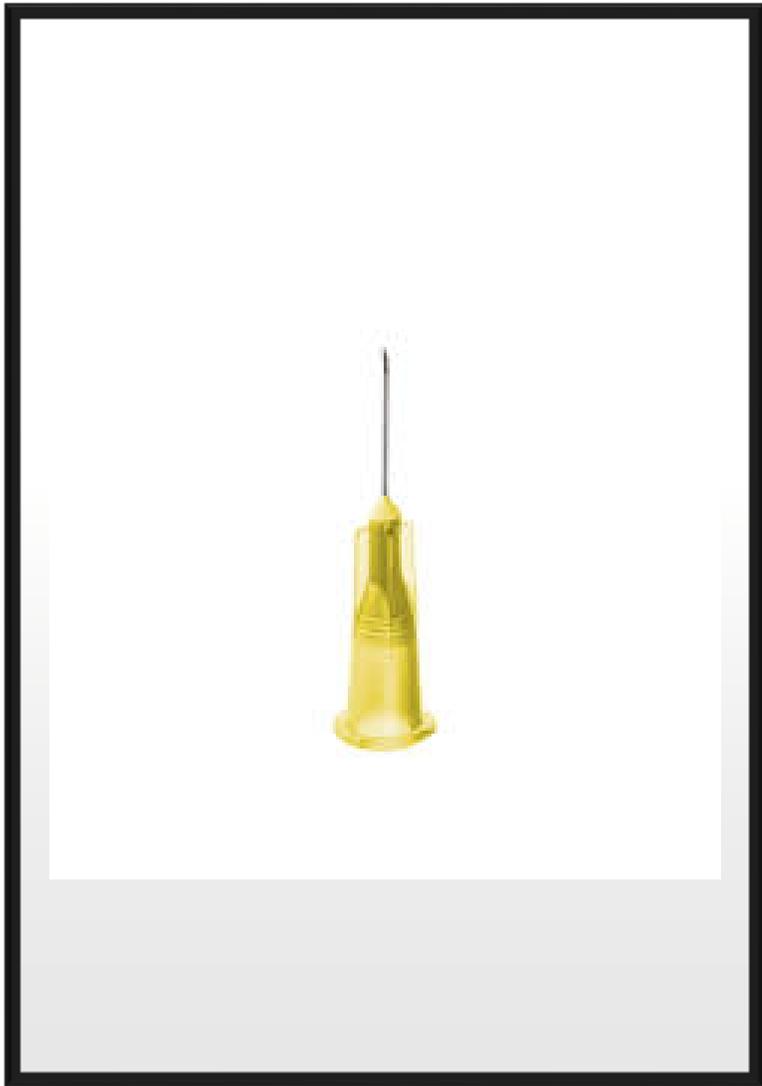
---





# MATERIAL

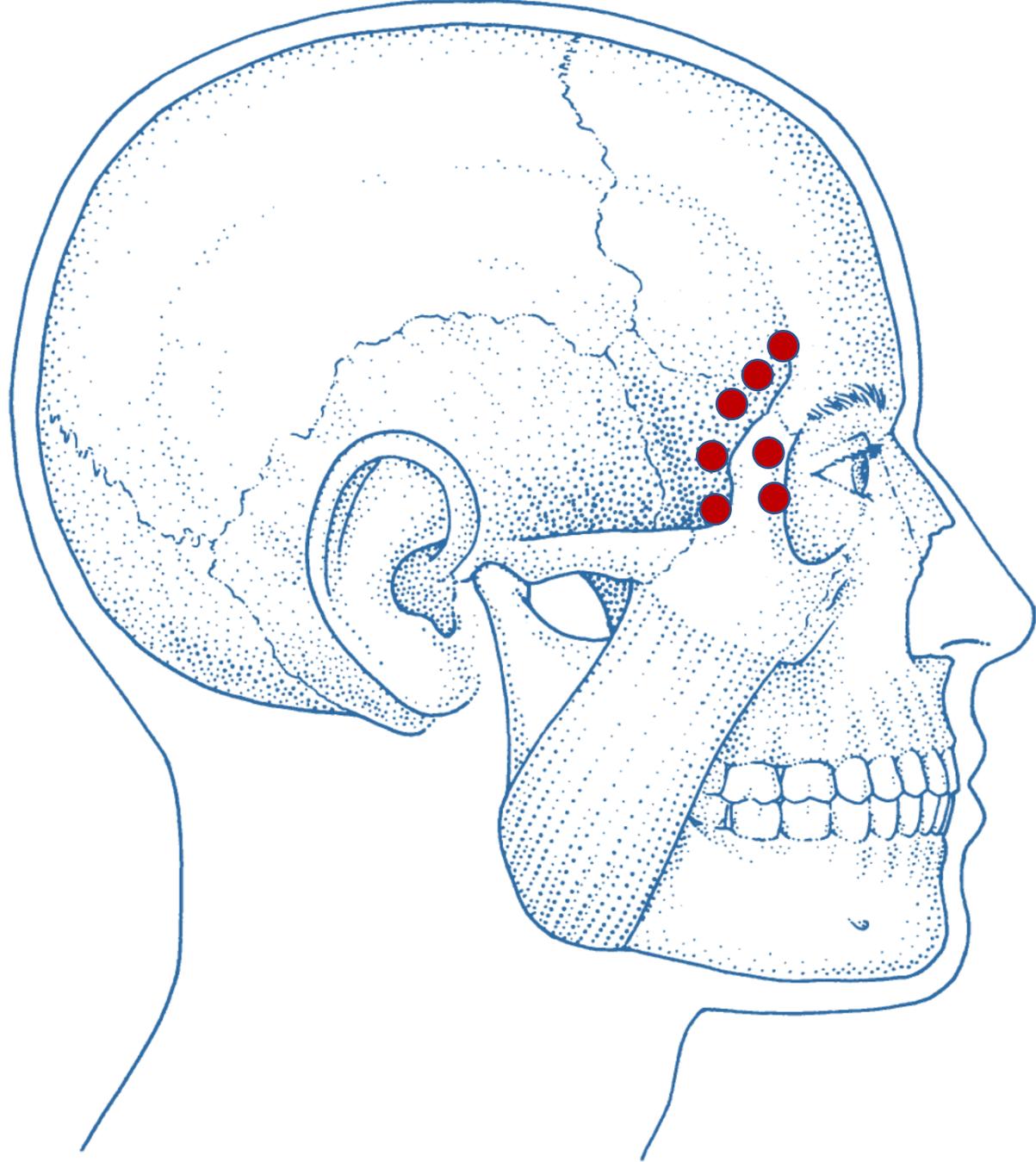




25 Unidades disueltas en 1 CC



Promedio de 12 a 15 habones  
intradermicos



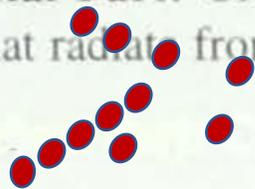
# FACIAL AND EYE MUSCLE TESTS

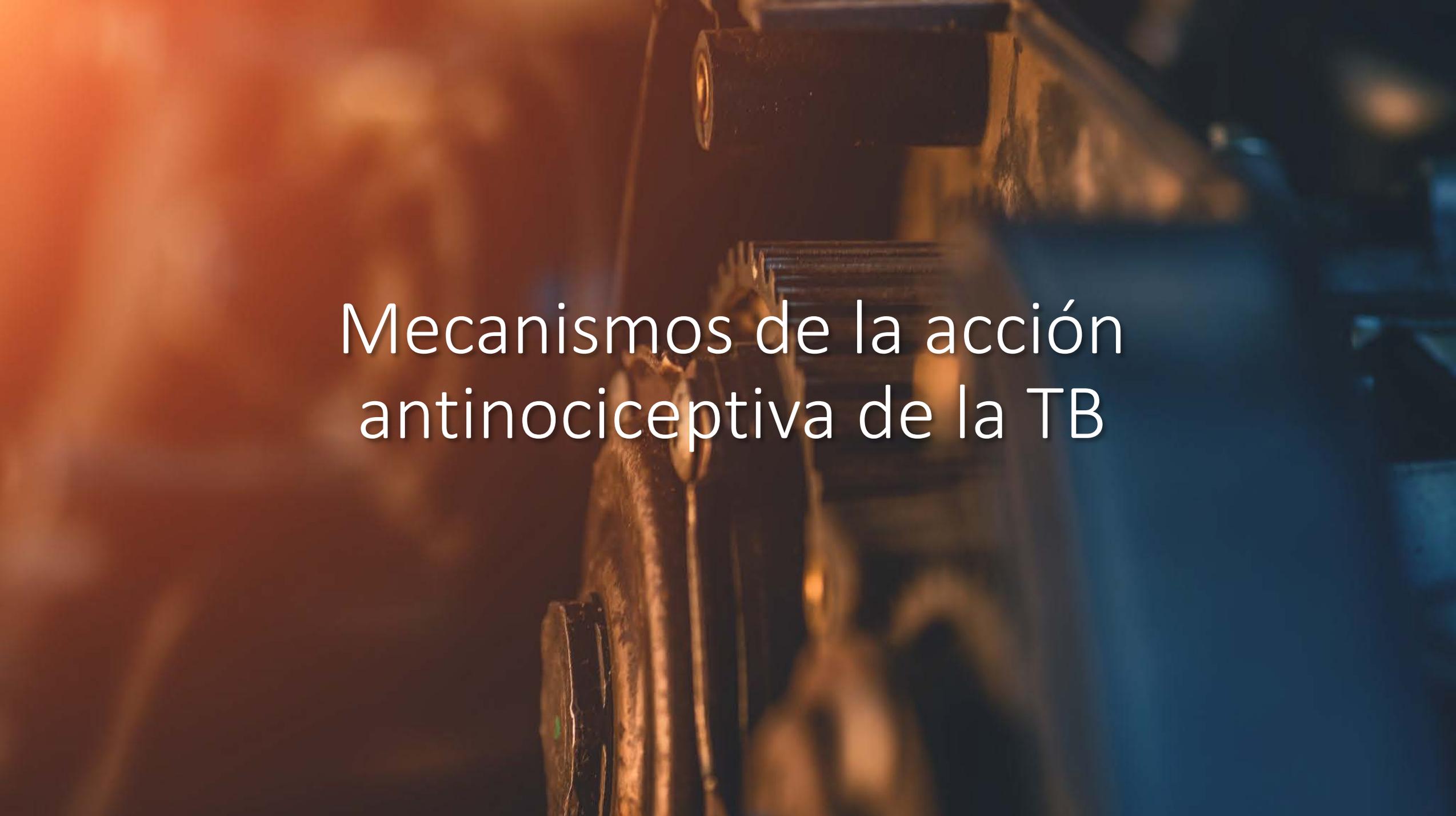
## DEPRESSOR ALIQUIBORIS





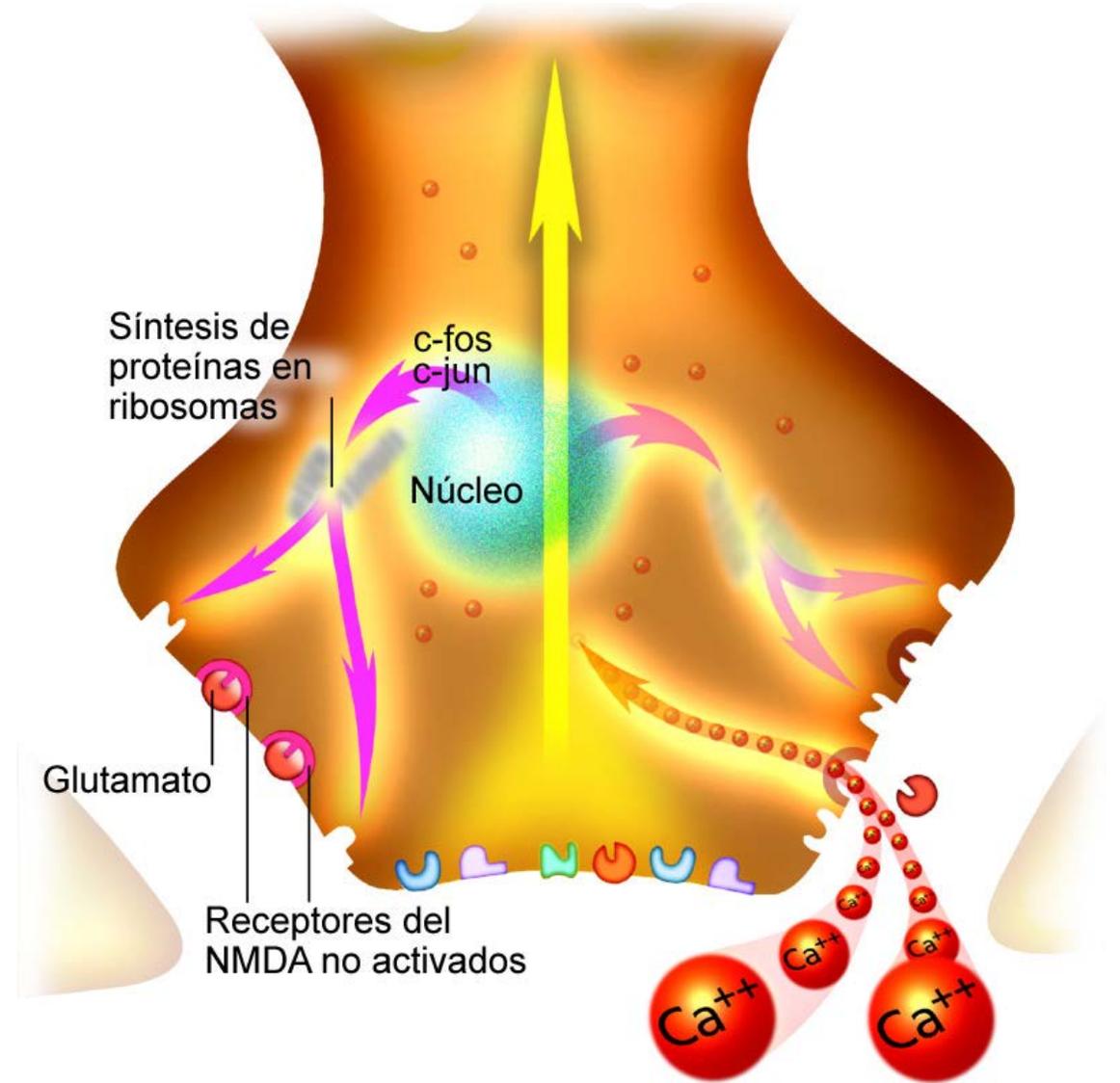
**Test, Orbital Part:** Close the eyelid firmly, forming wrinkles that radiate from the outer angle.



A close-up photograph of a mechanical assembly, possibly a part of a machine or engine. The image is dominated by warm, orange-brown tones on the left and dark blue tones on the right. The central focus is a vertical metal shaft or rod with various components attached, including a cylindrical part at the top and a smaller component further down. The background is blurred, showing more of the machinery. Overlaid on the center of the image is white text.

# Mecanismos de la acción antinociceptiva de la TB

- El fenómeno de sensibilización, puede desarrollarse a través de mecanismos periféricos o como consecuencia de alteraciones de las vías nociceptivas de la médula espinal o del tronco del encéfalo.
- La sensibilización periférica puede ocurrir en los terminales nerviosos de los nociceptores cuando se produce una disminución del umbral de despolarización como consecuencia de la estimulación repetida.



# Mecanismos de la acción antinociceptiva de la TB

---

El modelo de sensibilización periférica del dolor propone que, tras una lesión, se produce una activación de fibras aferentes periféricas silenciosas debido a la liberación de mediadores nociceptivos en los tejidos periféricos

---

En respuesta a la inflamación muscular, se libera sustancia P, CGRP y glutamato desde los terminales nerviosos de las neuronas sensoriales primarias en el área de la lesión\*

---

Estos neuropéptidos sensibilizan a los receptores de dolor, lo que da lugar a un circuito de retroalimentación que sostiene la inflamación, el dolor muscular y la alodinia\*

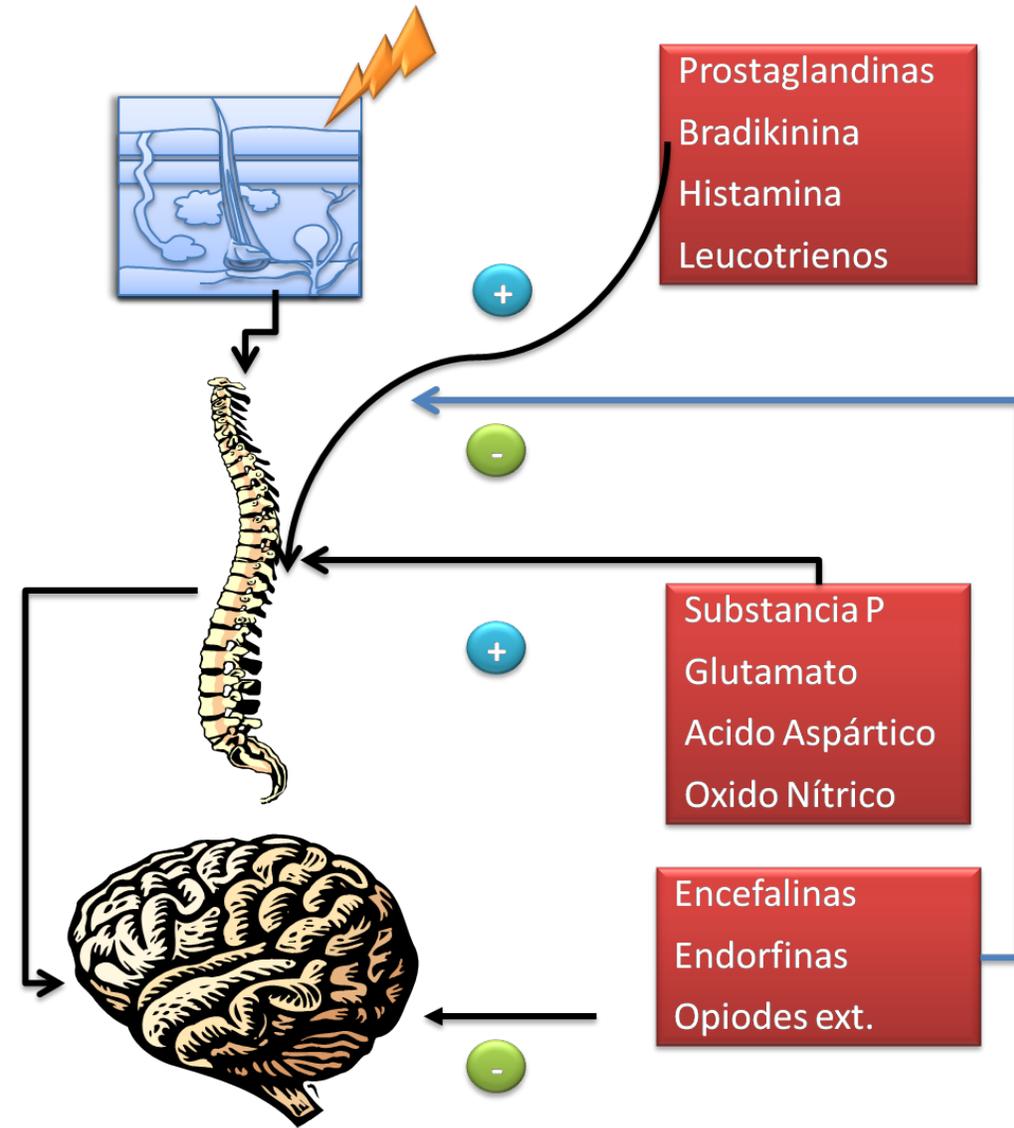
## Mecanismos de la acción antinociceptiva de la TB

- El modelo de sensibilización central propone que la estimulación nociceptiva repetitiva, en la que participa la sustancia P, el glutamato, el aspartato, el CGRP y el óxido nítrico, induce cambios plásticos en el asta posterior\*.

Fase 1: Estimulación periférica y sensibilización de nociceptores

Fase 2: Transmisión de señales

Fase 3: Percepción del dolor



# Efectos sobre otros neurotransmisores



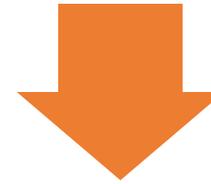
La liberación de sustancia P, también depende de las proteínas SNARE, que son inhibidas por la TB\* .

- La inhibición de la liberación de sustancia P por TB se demostró en el músculo del iris de conejo y en neuronas del ganglio de la raíz dorsal cultivadas\* .

El efecto inhibitorio de la neurotoxina sobre la sustancia P en neuronas embrionarias del ganglio de la raíz dorsal de la rata, con serotipo A de la TB es de mayor potencia.



También se demostró que la TB suprime la liberación de glutamato tanto a nivel periférico como en el asta posterior de la médula espinal.



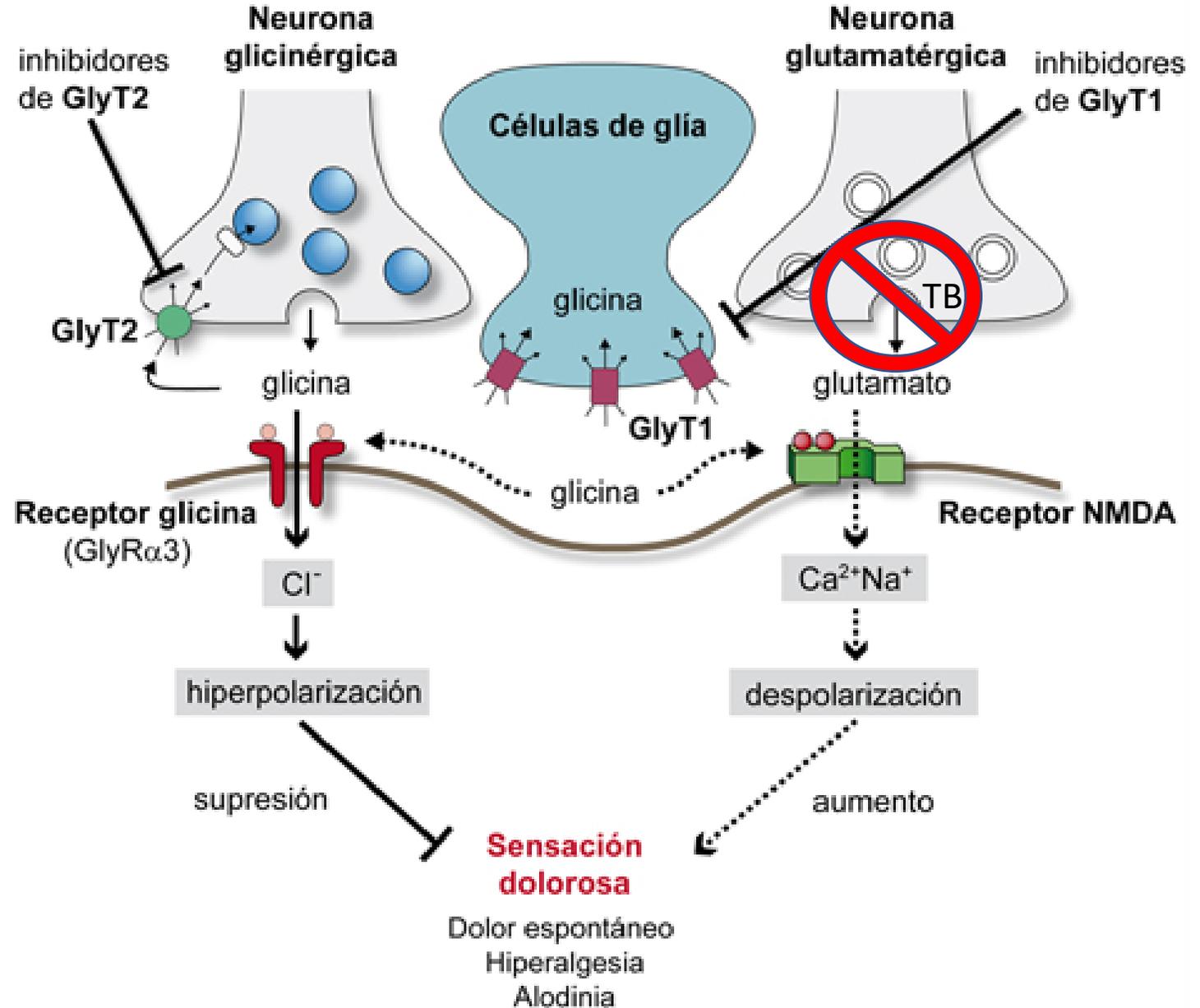
La TB puede reducir además la liberación de otros neurotransmisores y de moduladores de la función neural, como la adrenalina, la noradrenalina y el CGRP.

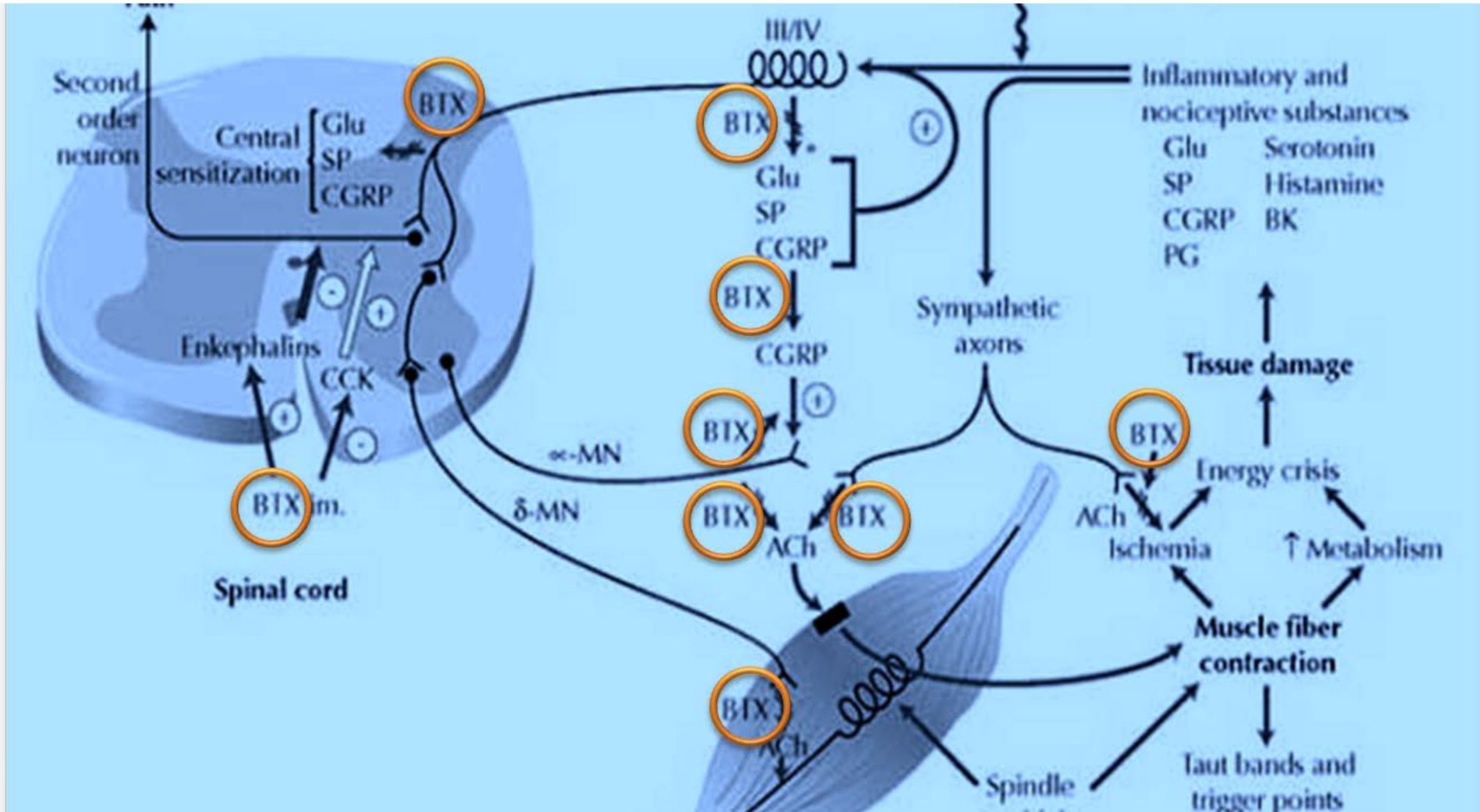
## Mecanismos de reducción de la sensación de dolor por el tratamiento con TB

- Efectos antinociceptivos directos en el sistema nervioso central.

La inyección de TB bloquea la liberación de glutamato inducida por el agentes algógenos.

- Existiría una vía mediante la cual la supresión de la liberación periférica del neurotransmisor glutamato inducida por la TB inhibe la sensibilización periférica y central, lo cual produce una reducción de la sensación de dolor





# Resumen

## Acciones Directas

Inhibición de las  $\alpha$  y  $\gamma$  neuronas motoras

Inhibición de la liberación de los neuropéptidos nociceptivos vía exocitosis dependiente de vesículas

## Acciones Indirectas

Reducción de la inflamación neurogénica

Alteración (por medio del sistema nervioso autónomo), de la perfusión local, así como efectos centrales afectando a la conducta y al stress

Alteración de los patrones sensoriales en el SNC

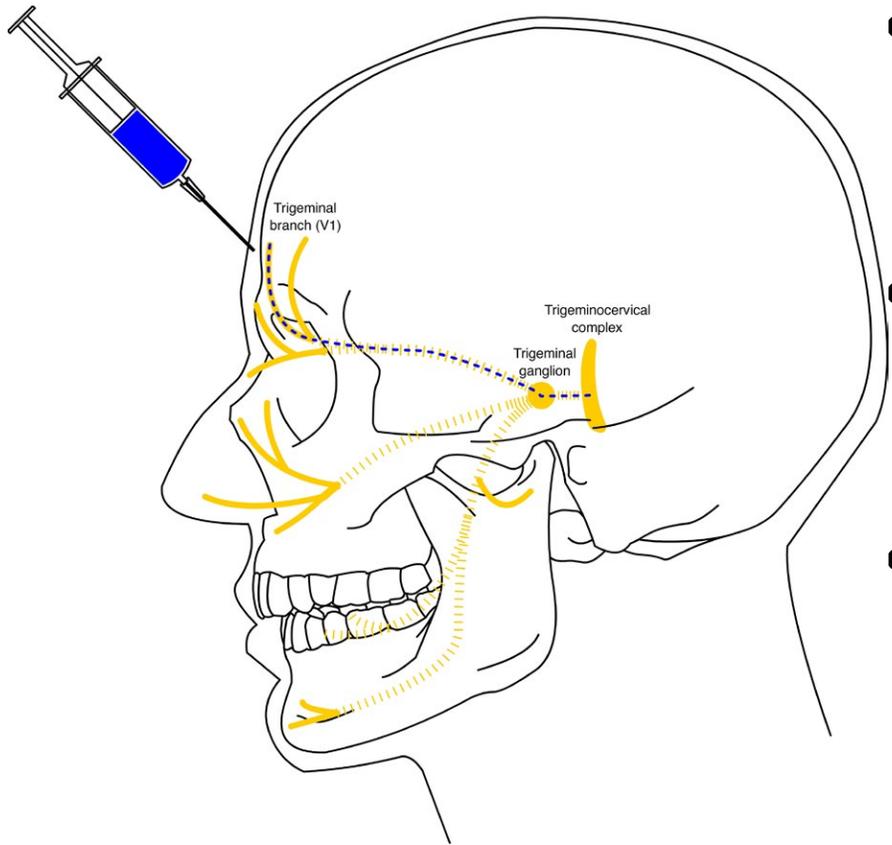
# Resumen

## Los efectos de estas acciones son

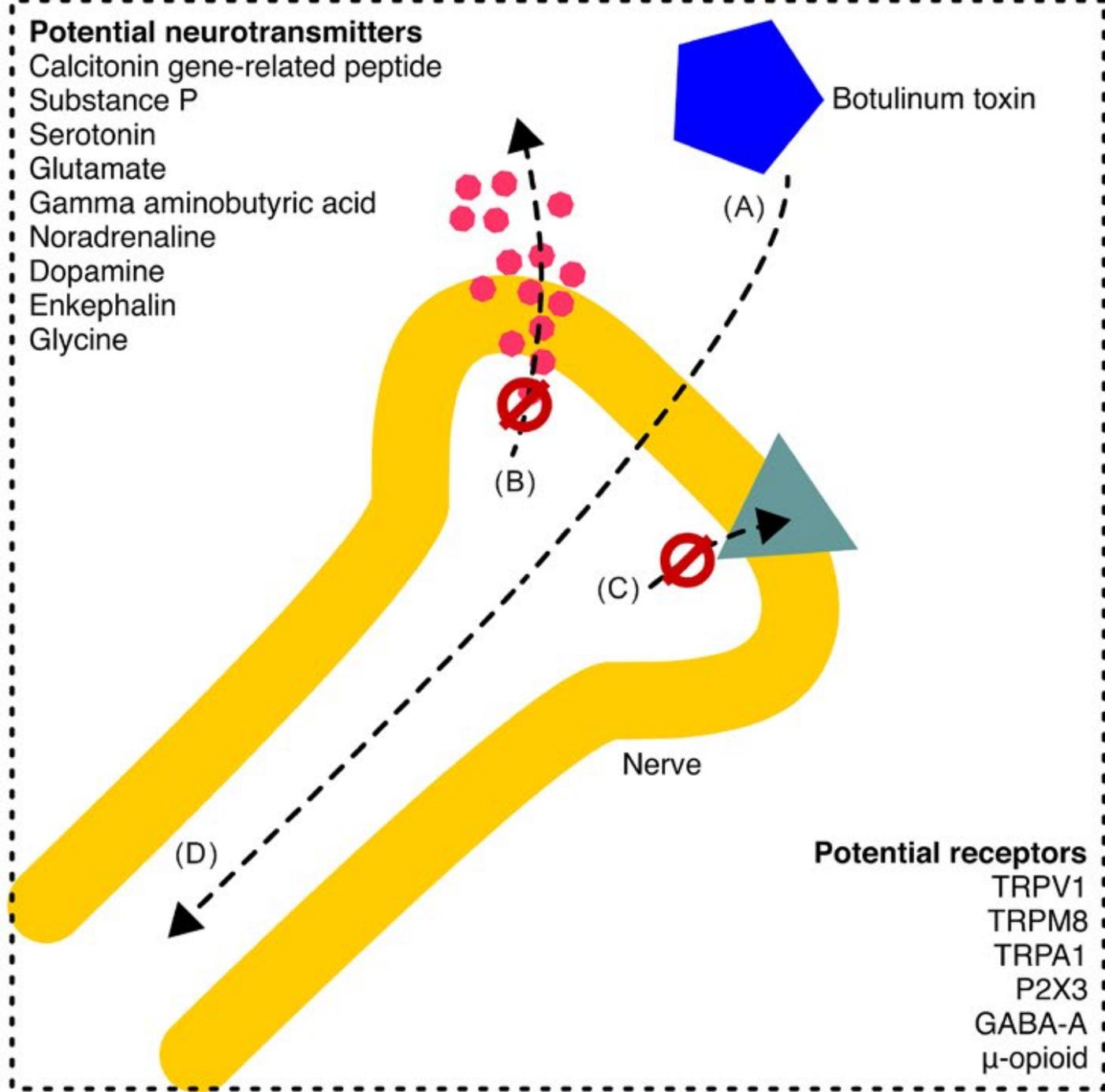
Prevención del espasmo y sensibilización y activación de los nociceptores y reclutamiento de mecanorreceptores y nociceptores

Reducción de la sensibilización central

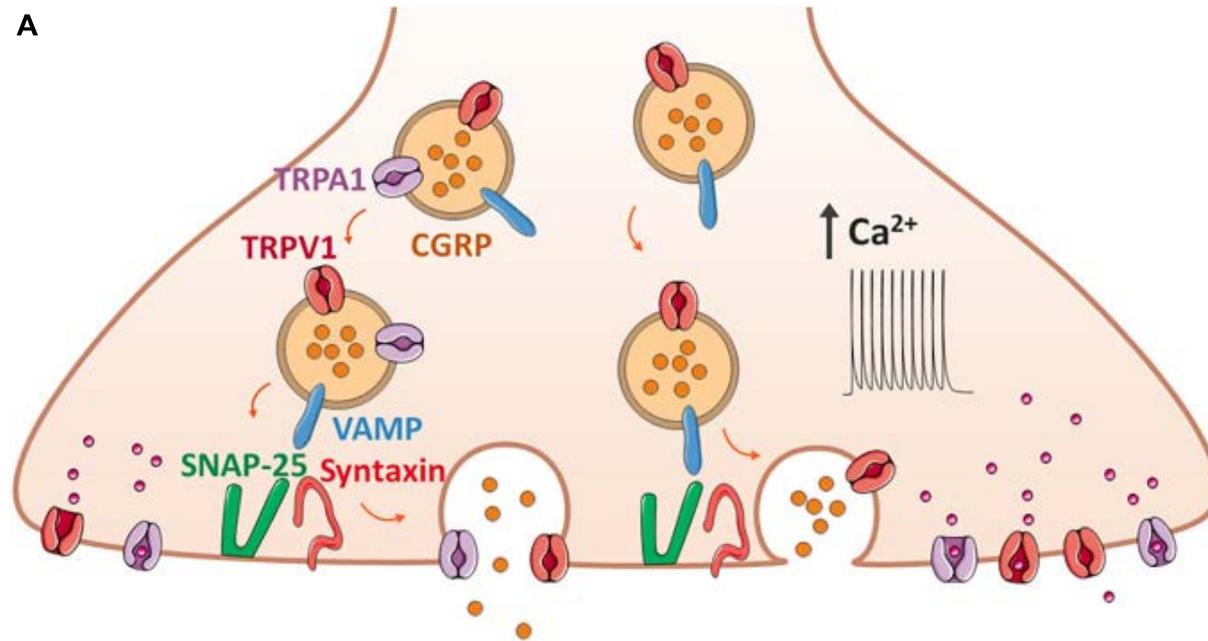
Probable reorganización neuroplasmática en el SNC



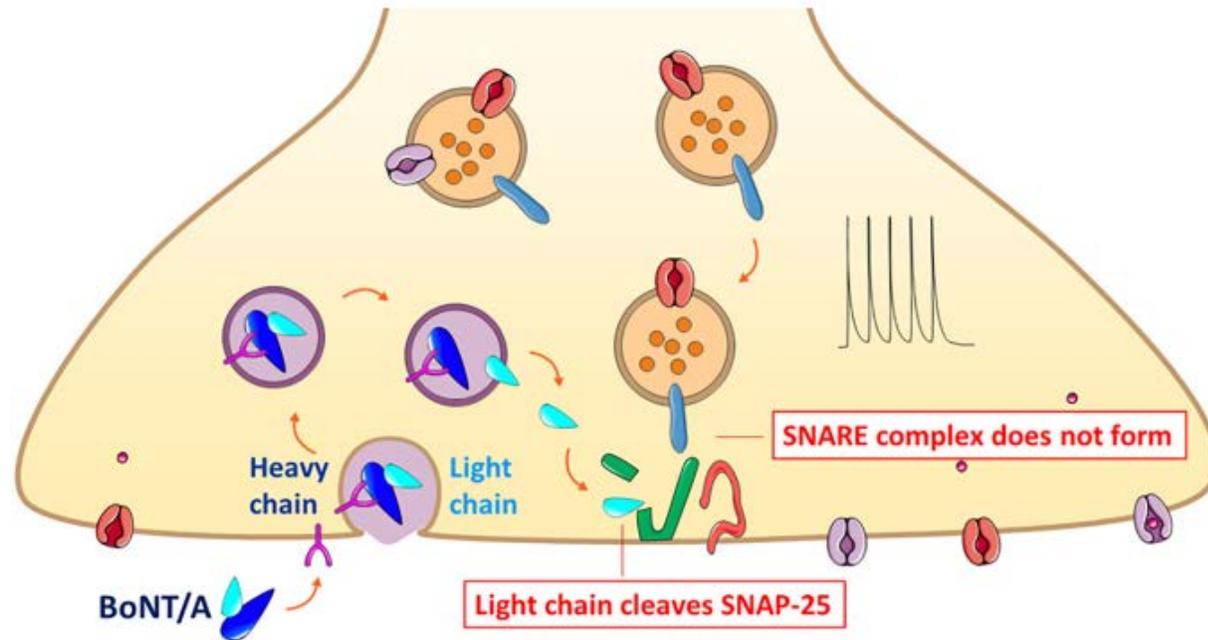
- No todos los efectos terapéuticos de BoNT / A en pacientes pueden explicarse por la acción local en la unión neuromuscular.
- Una proporción significativa de BoNT / A experimenta transporte retrógrado después de la inyección periférica.
- La BoNT / A transportada de forma retrógrada puede actuar en los circuitos centrales y contribuir directamente a los efectos clínicos.



WILEY

**A**

**(A)** Liberación de CGRP debido a lesión nerviosa e inflamación. La vesícula que contiene CGRP, empaquetada con TRPV1 y TRPA1 coexpresados junto con la proteína VAMP, se mueve hacia la membrana plasmática para la fusión sináptica con SNAP-25 y sintaxina anclada en la membrana plasmática. La sobreexpresión de tales canales evoca la hiperexcitabilidad de las neuronas sensoriales, contribuyendo en última instancia a la hiperalgesia y la alodinia.



**(B)** Bloqueo de la liberación de CGRP por BoNT/A a través de la prevención del ensamblaje completo del complejo SNARE de fusión sináptica. BoNT/A se une a la membrana celular y entra en la neurona sensorial por endocitosis; la cadena ligera se transloca al citoplasma y claves específicas de los sitios SNAP-25, lo que resulta en la inhibición tanto de la exocitosis de los neuropéptidos como de la liberación superficial de TRPV1 y TRPA1

- Las neurotoxinas botulínicas (TB) han surgido como terapias para el dolor , novedosas y seguras debido a su regulación de la exocitosis y los neurotransmisores pro-nociceptivos.
- Es evidente que las TB también regulan la expresión y función de los canales TRP, lo que puede explicar sus efectos analgésicos. en particular los TRPV1 y TRPA1, implicados en el tratamiento del dolor crónico.

# Dosis

- Las dosis más altas de BT son seguras y efectivas y, en muchos casos, más efectivas que sólo 20 U para aquellos pacientes con fuerte intensidad.
- Muchos médicos hoy en día comienzan con dosis de 15 a 20 U y luego administran dosis más altas dependiendo de la masa muscular y / o el sexo del paciente [1].
- El análisis de Zhang et al. [2] no observó ninguna diferencia entre las dosis de BT-A (25 u y 75 U).
- Wu et al. [3] La dosis de BT-A fue de 75 u y los resultados mostraron una disminución significativa de VAS en comparación con la investigación de Shehata et al. [4] donde la dosis fue de 100 U.

<sup>1</sup> Nahai F, Lorenc ZP, Kenkel JM, Fagien S, Hirmand H, Nestor MS, Sclafani AP, Sykes JM, Waldorf HA. A Review of OnabotulinumtoxinA (Botox). *Aesthet Surg J*. 2013 Mar;33(1 Suppl):9S-12S.

<sup>2</sup> Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, Wu C. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *J Headache Pain*. 2014 Sep 27;15(1):65.

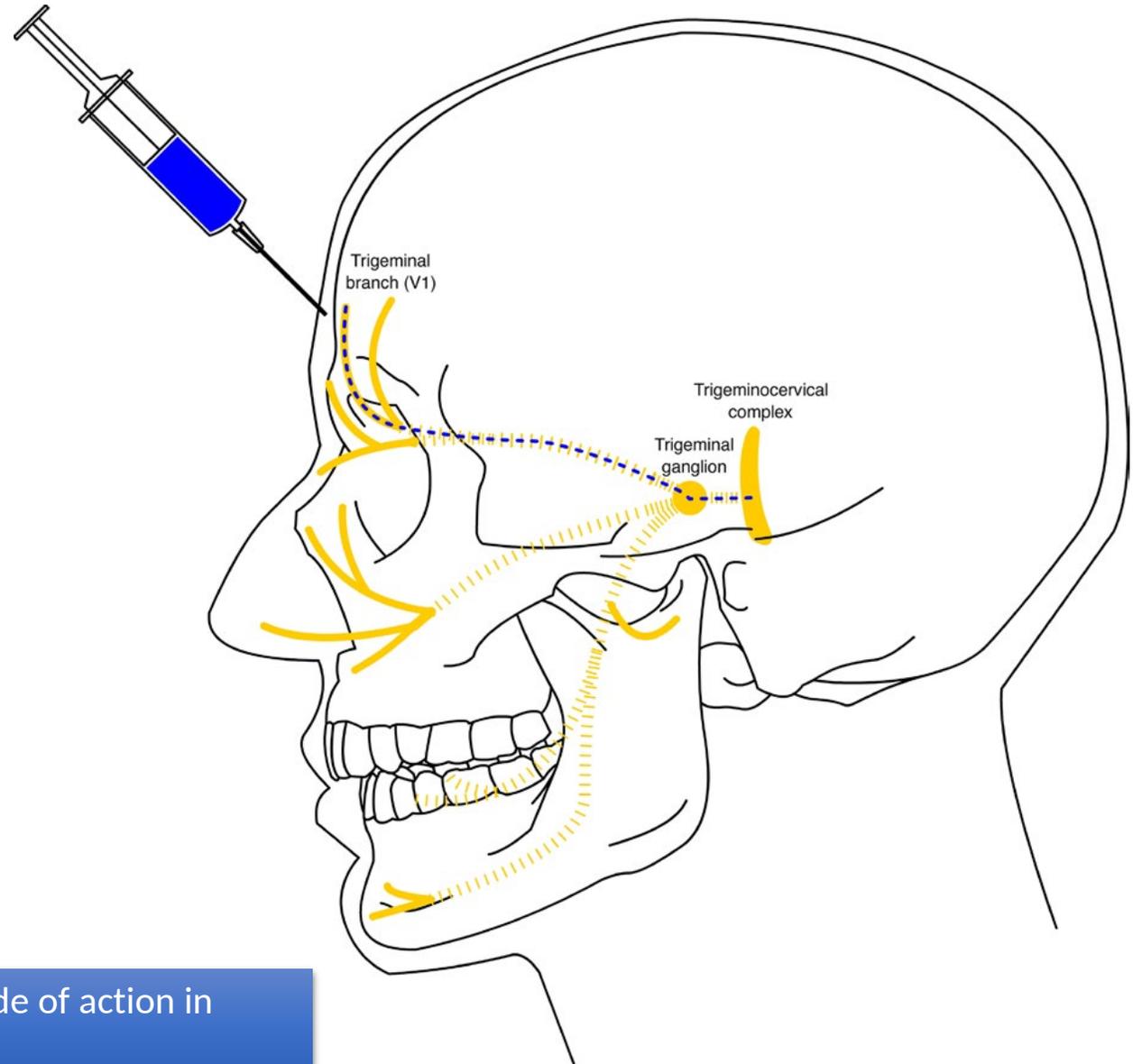
<sup>3</sup> Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, Wang LJ. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(6):443-50.

<sup>4</sup> Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain*. 2013 Nov 19;14(1):92.

Study Design	Number of Patients	Method of Injection (Total Volume)	Result
Randomized double-blind, placebo-controlled	42	Intradermal, submucosal (75 U/saline 1.5 mL)	50% VAS reduction 68.8% (Botulinum toxin (BoNT) group) 15% (Control)
Randomized, double-blind, placebo-controlled	84 (27 BoNT 25 U, 29 BoNT 75 U, 28 control)	Intradermal, submucosal (25 U/75 U/saline 1 mL)	Visual analog scale (VAS) reduction 70.4% (25 U) vs. 86.2% (75 U) vs. 32.1% (Control)
Randomized, double-blind, placebo-controlled	36 (20 BoNT, 16 control)	Intramuscular (50 U/saline 1 mL)	VAS (BoNT vs. Control) 4.9 vs. 6.63 (2 months) 4.75 vs. 6.94 (3 months)
Prospective, open, case series	15	Injected at the trigger zones (50–100 U)	All patients improved frequency and severity of pain attacks
Prospective, open, case series	12	Subcutaneous (20–50 U)	VAS reduced lasting more than 2 months in 10 patients.
Prospective, open, case series	8	Around zygomatic arch, 1.5–2 cm depth (50 U per point, total 100 U)	Incidence of pain and VAS were reduced in all patients.

- La toxina botulínica es transportada en el axón mediada por orgánulos axonales que viajan a lo largo de los microtúbulos hasta el ganglio trigeminal y el complejo trigeminocervical seguido de propagación a las neuronas adyacentes y las células gliales.

- La inyección subcutánea de la dosis de TB-A redujo de forma dependiente la expresión de TRPV1 en el ganglio de la raíz dorsal al mismo nivel en un modelo de dolor neuropático experimental



## Conclusiones

- El empleo de la toxina botulínica intradérmica en la neuralgia del V par, es una técnica sencilla, con efectos a medio y largo plazo, con escasos efectos secundarios, y permite compatibilizar el tratamiento farmacológico con la posibilidad de reducir dosis y de esta manera en los casos en los que se presentan efectos secundarios de los fármacos, reducirlos al máximo.
- Los mecanismos de acción de la TB, van más allá del bloqueo de las fibras musculares y abre un nuevo terreno en el tratamiento del dolor neuropático periférico.

Gracias por  
vuestra atención

