

Rev Soc Esp Dolor  
2011; 18(6): 320-325

## *Efectos de la toxina botulínica A (Botox®) intraarticular en la artrosis de rodilla avanzada*

P. Fenollosa Vázquez, R. M. Izquierdo Aguirre, M. A. Canós Verdecho y J. Pallarés Delgado

Unidad Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario La Fe. Valencia

---

Fenollosa Vázquez P, Izquierdo Aguirre RM, Canós Verdecho MA, Pallarés Delgado J. Efectos de la toxina botulínica A (Botox®) intraarticular en la artrosis de rodilla avanzada. Rev Soc Esp Dolor 2011; 18(6): 320-325.

### ABSTRACT

**Objective:** osteoarthritis is the most common joint disease and it is among the most disabling health problems for middle aged and older people.

**Purpose:** to test the effects of a single intraarticular injection of Botulinum Toxin A (BTA) on refractory knee osteoarthritis.

**Material and method:** twelve women (mean age: 72) with refractory knee osteoarthritis who had failed other treatments and without possibilities of arthroplasty were injected with 100 units of BTA (Botox®-Allergan). Patients were followed-up for 16 weeks. They were assessed by means of VAS, WOMAC questionnaire, daily analgesic consumption, and a verbal relief scale. Side effects were also evaluated.

**Results:** a peak of pain relief was evident 2 weeks after BTA injection and lasted typically for 16 weeks. The median change in WOMAC total score and VAS were -7.5 and -1.9 respectively, with a statistically significant pain decrease over 16 weeks. Five out of 12 do not found any decrease in total

Womac score; 3 patients described at least 20% of relief and the remaining 4 found more than 40% of reduction in that scale. Those cases who responded to the BTA injection noted improved function in activities of daily living. Daily analgesic necessity dropped from 3.6 to 2 doses. No side effects were noted.

**Conclusion:** beneficial effects lasted for at least 12 weeks and gave pain relief. Based on the positive findings of this study, we believe that further, randomized, controlled trials for the use of BTA in knee osteoarthritic pain would be warranted.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

**Key words:** Botulinum toxin A. Osteoarthritis. Knee, quality of life

### RESUMEN

**Objetivos:** la osteoartritis es la enfermedad articular más común y una de los problemas de salud más frecuentes y sintomáticos en la madurez y senectud. Este trabajo describe nuestra experiencia clínica con inyecciones intraarticulares de toxina botulínica tipo A (TBA) en dolor de rodilla artrósico y refractario.

**Materiales y métodos:** doce mujeres con gonartrosis avanzada y refractaria, acudieron a consulta para el manejo del dolor de rodilla de moderado a severo. Las pacientes estuvieron en seguimiento 16 semanas, durante las que la mejoría de su estado fue valorado comparando el dolor basal respecto al dolor en el momento de la visita mediante diferentes escalas estandarizadas. Simultáneamente, se evaluaron la funcionalidad, la cantidad de medicación analgésica diaria y los efectos secundarios.

**Resultados:** el consumo de medicación decreció de 3,6 a 2 tomas/día. No se observaron efectos secundarios.

**Conclusión:** se evidenció un alivio del dolor que se inició en la semana 2 y se mantuvo hasta 12 semanas tras la inyección de TBA. La mediana del cambio de la escala total de

---

Financiación: Ninguna  
Conflicto de intereses: No declarados

Recibido: 10-10-10  
Aceptado: 03-02-11

WOMAC y de la EVA fue de -7,5 y -1,9 respectivamente, con una disminución significativa del dolor a las 16 semanas. No se registraron cambios en la escala WOMAC en 5 pacientes, mientras que 3 casos mostraron un descenso en dicha escala mayor del 20% y los 4 restantes fue superior al 40%. Las que respondieron a la infiltración notaron una mejora en las actividades de la vida diaria gracias a este alivio. El consumo de medicación decreció de 3,6 a 2 tomas/día. No se observaron efectos secundarios.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

**Palabras clave:** Toxina botulínica A. Osteoartritis. Rodilla. Calidad de vida

---

---

## INTRODUCCIÓN

La artrosis es la enfermedad articular más común, representando uno de los problemas de salud más frecuentes en la madurez y siendo la causa más frecuente de incapacidad al llegar la senectud (1). Su incidencia muestra un claro incremento en función de la edad, de tal manera que si bien sus síntomas afectan al 10% de las personas a partir de los 40 años, éstos afectan a un 50% de los mayores de 65, siendo más frecuente en mujeres (2). La rodilla es la localización más prevalente y limitante a partir de los 55 años, originando un elevado consumo de recursos sanitarios (3).

Los tratamientos actuales tienen como objetivo disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad y, aunque se han desarrollado muchos métodos, ninguno de ellos ha sido capaz revertir el proceso patológico articular.

Aún así, el ejercicio terapéutico, en sus diferentes modalidades, juega un papel fundamental para controlar la sintomatología. En primer lugar y debido a que tratamientos con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y otros analgésicos tienen limitaciones a medio plazo por sus efectos secundarios y, en muchas ocasiones, por el alivio insuficiente que proporcionan, se han desarrollado alternativas como las inyecciones intraarticulares de corticoides y la viscosuplementación. Más aún, en los casos refractarios a estas terapias se utiliza el tratamiento quirúrgico, de forma que la artroplastia de sustitución articular suele ser el destino final de muchos de estos pacientes (4). Sin embargo, son numerosas las ocasiones en que dicha intervención no es posi-

ble. A la vista de esta situación, es obvio que se precisa de un tratamiento que, por un lado, disminuya el dolor articular y mejore la funcionalidad y que, por otro, evite la toxicidad de los tratamientos sistémicos o la morbilidad de la cirugía.

La toxina botulínica tipo A (TBA) es un fármaco que se utiliza en medicina desde hace casi 30 años, con indicaciones que van desde la espasticidad, la distonía, el blefarospasmo, el calambre del escribiente, o el estrabismo, hasta la hiperhidrosis, o la vejiga neurógena, entre otras. Además, durante el último decenio ha aparecido abundante literatura sobre su posible aplicación para diferentes síndromes de dolor crónico (5-9).

Aunque inicialmente dichos efectos se atribuían a su principal mecanismo de acción, la relajación muscular por el bloqueo de la liberación de acetilcolina en la placa motora, pronto aparecieron datos sobre su potencial analgésico independiente de dicha relajación muscular, así como sobre su efectividad para tratar otras patologías no relacionadas, como por ejemplo la migraña (10). De esta forma, se observaron mejorías en la cefalea de pacientes migrañosos a los que se inyectaban TBA por motivos estéticos (para difuminar las arrugas de la frente), lo que llevó a investigar un mecanismo de acción alternativo a través del cual se produciría la analgesia. Entre otros, destacan los trabajos de Aoki (11) que sirvieron para poner de relieve, mediante la prueba de la formalina, una excelente analgesia en un modelo dolor inflamatorio en animales confirmando el bloqueo de neuropéptidos mediadores del dolor como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el glutamato.

Posteriormente, estudios histológicos en rodillas de animales (conejos y caballos) demostraron que la inyección intraarticular de TBA produce un claro retraso en la aparición de la osteoartritis, a través de un mecanismo de condroprotección (12,13).

Basándose en estos hallazgos, las investigaciones en clínica humana han reportado mejorías 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 (14-16). Es particularmente importante la aportación de Mahowald y cols. ya que se trata de un ensayo doble ciego aleatorizado. 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.

En este trabajo se analizan los efectos del tratamiento con un inyección de TBA en pacientes con artrosis de rodilla avanzada sobre el alivio de los síntomas, el balance articular y los efectos secundarios.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha dispuesto para el estudio de una muestra de 12 mujeres de edades comprendidas entre 58-82 años (media: 72), diagnosticadas de gonartrosis de origen degenerativo en estadio avanzado, y, en muchas ocasiones, bilateral. A pesar de haber recibido indicación de prótesis total, esta no fue factible, bien por negativa de la paciente o bien por comorbilidad. Además, se trataba de fracasos previos a medicación analgésica (AINE y opioides), fisioterapia e infiltraciones intraarticulares con corticoides y viscosuplementación (ácido hialurónico). Por protocolo, fue obligatorio excluir a los pacientes que habían sido tratados con TBA en los 3 meses previos a la entrada en el estudio, a los pacientes con antecedentes alérgicos a TBA, a los pacientes con prótesis de rodilla, a los que tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 35$ , a los que estaban en tratamiento con anticoagulantes, a los pacientes no colaboradores o que no entendían el tipo de terapia, y a las pacientes embarazadas o con riesgo de embarazo en los 3 meses siguientes a la entrada en el estudio.

Todas las pacientes fueron informadas del tipo de terapia, firmaron un consentimiento informado específico sobre la TBA, sobre su uso fuera de indicación, y sobre sus posibles beneficios y riesgos. En todos los casos se solicitó la TBA por vía de uso compasivo al Ministerio de Sanidad, de manera individualizada y con aprobación del Servicio de Farmacia y del Director del hospital, según el protocolo vigente. Existía también conocimiento por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

Las pacientes fueron infiltradas con 100 unidades (U) de toxina botulínica (Botox® -Allergan) disueltas en 3 ml de suero fisiológico. Colocando a cada una de las mujeres en sedestación, con las rodillas flexionadas a 90° y en condiciones de máxima asepsia, se les inyectó la toxina con una aguja de 25G a nivel intraarticular, por la interlínea femoro-tibial externa. La infiltración fue siempre en una única rodilla aunque el dolor fuera bilateral.

Para estudiar los resultados de forma objetiva, se recogieron una serie de parámetros estandarizados, como la escala WOMAC (Western Ontario MacMaster), la escala visual analógica (EVA) y una escala verbal de alivio. También se anotaron las reacciones adversas, las valoraciones de balance articular y el número de analgésicos/día. En total se llevaron a cabo seis evaluaciones, la basal y cinco seguimientos a las 2, 4, 8, 12 y 16 semanas. Las revisiones de la semana 2 se realizaron telefónicamente y todas las demás en consulta. Para la escala WOMAC y para las valoraciones de balance articular y del número de analgésicos diarios, no se efec-

tuaron seguimientos en la semana 2. Los ítems de la escala verbal de alivio fueron cinco: “ninguno”, “poco”, “suficiente” “mucho” y “completo”. Para la valoración de los efectos secundarios se interrogó a las pacientes sobre si habían padecido alguna reacción adversa local o general desde la inyección de TBA (Sí/No).

## RESULTADOS

Los efectos beneficiosos de TBA en las dimensiones de dolor, funcionalidad y rigidez fueron valorados usando el cuestionario específico para osteoartritis, la escala WOMAC (Fig. 1). Utilizando este índice pudo observarse que el cambio medio de la valoración final a las 16 semanas respecto a la basal es negativo en el total y en cada una de las tres dimensiones, lo que indica la mejoría en los pacientes. Así, la mediana del cambio para el total es de -9,0, (intervalo de confianza (IC95%: -20,0; 0,0).

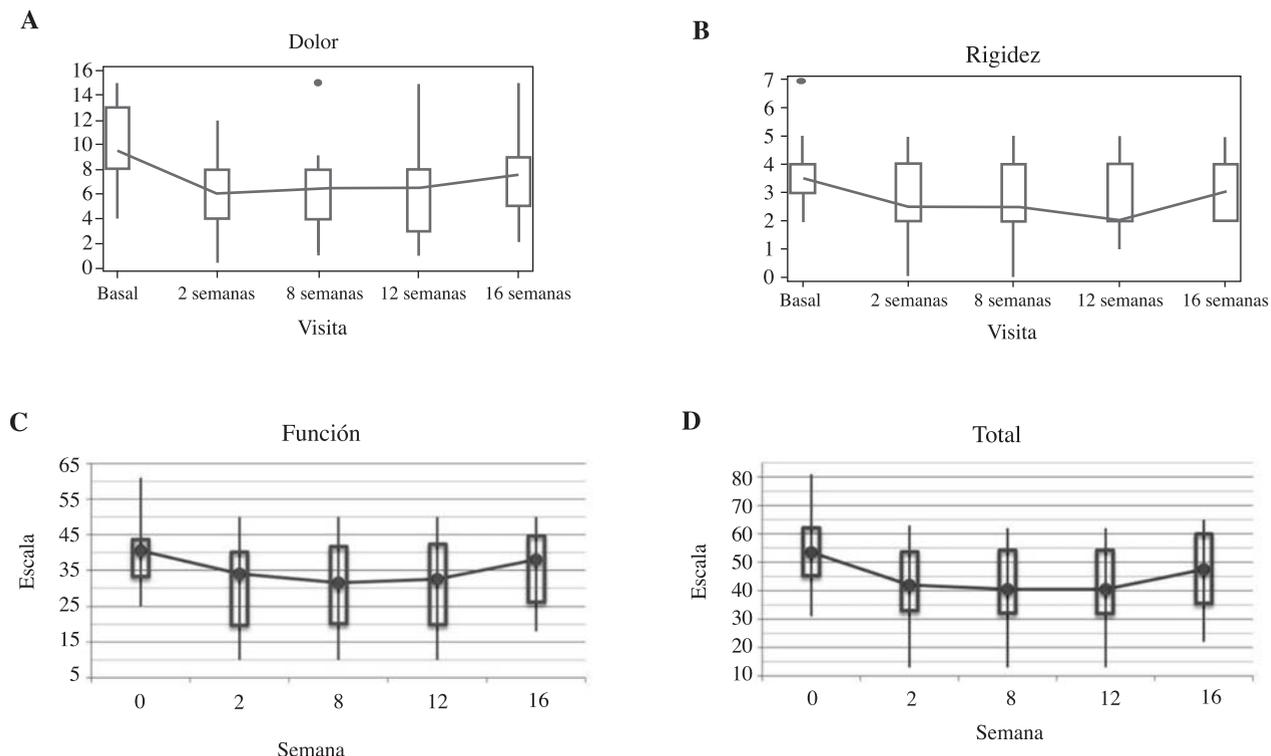
Estos índices se traducen en que al término del seguimiento, un 58,3% de pacientes (IC95%: 32,0%; 80,7%) tiene una reducción de al menos un 20% en los valores totales de la escala WOMAC; este porcentaje asciende al 40% de disminución en el 33,3% de las pacientes (IC95%: 13,8%; 60,9%).

La mejoría en el índice total se detalla en cada una de las dimensiones. La mediana de la subescala dolor alcanza una reducción del 50%, desde los 10,0 puntos en la evaluación basal hasta los 5,0 puntos a las 12 semanas, terminando el ensayo con una mediana de 7,5 puntos. Más aún, la media del dolor mejora significativamente a lo largo de las visitas ( $p < 0,0001$ ), con una tendencia lineal entre el número sucesivo de visitas y el menor dolor ( $p = 0,0098$ ).

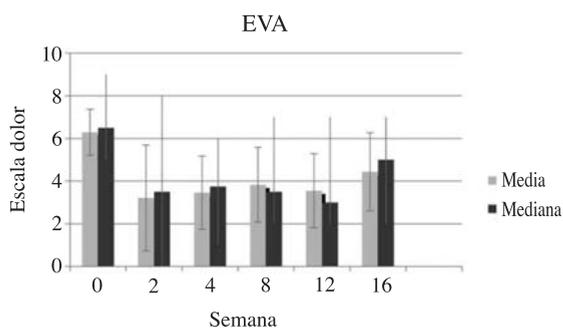
De la misma forma, la mediana de la dimensión rigidez, también disminuye de 3,5 puntos en la visita basal hasta un valor de 2,0 puntos que se mantiene durante 12 semanas, y cierra las evaluaciones con 3,0 puntos. Por último, en la subescala de funcionalidad existe una mejora máxima entre las semanas 2 y 12, ya que la mediana disminuye de los 40,5 hasta los 32,5 puntos, con un valor final en la semana 16 de 38,0 puntos.

En resumen, para el índice WOMAC se observa una disminución a las 2 semanas de los valores de dolor, rigidez y funcionalidad, seguida de una estabilización hasta las 12 semanas y un ligero repunte a las 16 semanas.

La disminución del dolor en las pacientes es también destacada en los resultados de la EVA (Fig. 2). Una vez más, los cambios de los valores finales respecto a las basales son negativos (media: -1,9; y mediana: -1,9 (IC95%: -5,0, 1,0). La evolución de la mediana de la



**Fig. 1.** Evolución de los valores de la media de la escala WOMAC durante el estudio, respecto a la subescala dolor (A), rigidez (B), función (C) y el WOMAC total (D). Las barras de error corresponden a la desviación estándar y el rectángulo encierra los valores incluidos entre los percentiles 25 y 75.



**Fig. 2.** Evolución de los valores de la media y la mediana de la EVA durante el estudio. Las barras de error corresponden a la desviación estándar y a los valores máximo y mínimo, respectivamente.

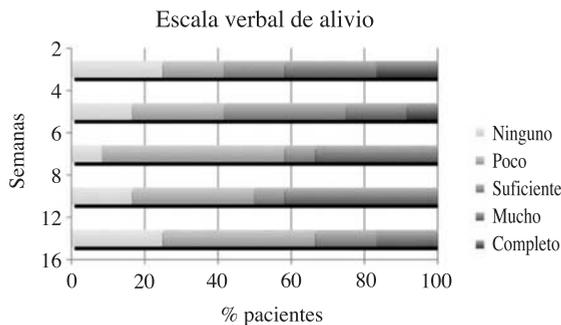
EVA es consistente con la tendencia hallada para la escala WOMAC: su valor inicial (6,3 puntos) llega a un mínimo en la semana 12 (3,5 puntos), para después subir en la semana 16 (5,0 puntos). Aunque, la diferencia en las medias es significativa a lo largo de las visitas (p

= 0,0001), en la EVA no se observa una tendencia lineal entre las visitas y el dolor (p = 0,1885). A nivel intraindividual, estas variaciones tienen como resultado que el 58,3% de las pacientes (IC95%: 32,0; 80,7) reflejen una reducción en el dolor de al menos un 20% según la EVA durante el ensayo. Estadísticamente, la correlación entre los valores de la EVA y la dimensión dolor de la escala WOMAC es significativa (p = 0,0021), así como los valores de la EVA y la puntuación total de la WOMAC (p = 0,0449).

Sin embargo, los datos reportados por las medias de la escala verbal de alivio no están en consonancia con los resultados anteriores. Además, no muestran significación estadística en las variaciones de las distintas evaluaciones (p = 0,3154), ni en la tendencia entre las visitas y el alivio (p = 0,0665).

Aún así, merece la pena mencionar que un tercio de los pacientes califica su alivio como “mucho” a las 8 semanas de iniciado el estudio, y a las 12 semanas este grupo supera el 40% (Fig. 3).

Cuando se analizaron las reacciones adversas, solamente un caso refirió una molestia urente durante la inyección, que se resolvió espontáneamente en pocos mi-



**Fig. 3.** Evolución de la frecuencia de cada uno de los ítems de la escala verbal de alivio durante el estudio.

nutos. No se describió ninguna otra reacción adversa local ni general durante el estudio.

En cuanto al balance articular, el arco articular basal (preinfiltración) medido con goniómetro dio como resultado una flexión de  $110^\circ$  de media (rango:  $100;125$ ) y una extensión de  $-6,6^\circ$  (rango:  $0; -35^\circ$ ). La media de las otras determinaciones postinfiltración arrojó valores de flexión de  $115^\circ$  (rango:  $100;120$ ) y de extensión de  $-5,35^\circ$  (rango:  $0; -35^\circ$ ).

Por último, hay que destacar una reducción en la necesidad de consumo de analgésicos. A nivel basal los pacientes mostraban una media de 3,6 tomas por día, mientras que la media de las siguientes revisiones disminuyó a 2,0 tomas diarias.

## DISCUSIÓN

La hipótesis de trabajo que hemos seguido, parte de la demostración del mecanismo de acción de la TBA en los pacientes afectados de gonartrosis. Según se desprende de experimentos llevados a cabo durante esta década, la TBA 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 (17-22).

En las evaluaciones que hemos realizado, la TBA es capaz de mejorar significativamente el estado funcional, la rigidez y, sobre todo, el dolor, de las pacientes según la escala WOMAC. Además, esta mejoría se confirma con los datos de disminución del dolor medidos con la EVA. Globalmente, los resultados siguen un patrón temporal, en el que los valores más favorables se alcanzan a las 12 semanas de iniciado el tratamiento.

Si bien, al tratarse de un estudio prospectivo abierto

sin randomización, los datos obtenidos están sujetos a la impresión subjetiva del paciente y el investigador, la adecuada correlación entre los diferentes tests (WOMAC, EVA) le conceden un valor notable. Más aún, estos resultados corroboran los obtenidos en otros estudios (14-16). Por otro lado, particularidades como el dolor refractario de estas pacientes, así como su edad y el avanzado estado de su gonartrosis, hace que los datos obtenidos no sean extrapolables a otros pacientes con artrosis de rodilla.

La dosis óptima también es otro tema por determinar. En nuestro estudio hemos utilizado 100 U basados en trabajos recientes, como el estudio de Singh y cols. (15) en el cual utilizaron 100 U a nivel intraarticular en hombro.

Considerando que la rodilla es una articulación grande y que la TBA se ha mostrado inocua a estas dosis, optamos por utilizar 100 U, dosis que ha tenido una buena tolerabilidad, como demuestra el hecho de que no haya aparecido ningún efecto secundario.

En concreto, para valorar la seguridad de la toxina a nivel intraarticular recogimos las reacciones adversas que pudieran presentarse durante el desarrollo del ensayo. Estudios previos han demostrado la inexistencia de efectos adversos significativos cuando se inyecta bien en rodillas de animales (12,13) o en diversas articulaciones de humanos (14-16). De la misma forma, durante el presente trabajo sólo se recogió un caso transitorio de molestia urente durante la inyección. Con las limitaciones inherentes a un estudio de estas características, las cuales han sido mencionadas, los resultados obtenidos demuestran la utilidad de la TBA para paliar los síntomas de gonartrosis y disminuir el consumo de analgésicos a medio plazo, en pacientes que han agotado otras alternativas terapéuticas.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a Carlos Lisbona (LIDSESEC S.L.) su colaboración en la redacción y edición de este manuscrito.

### CORRESPONDENCIA:

P. Fenollosa Vázquez  
Av. Campanar, 21. 46009 Valencia  
e-mail: fenollosa.pedro@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:573-7.
2. Felson DT, Nevitt MC. The effects of estrogen on osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:269-72.
3. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001;60:91-7.
4. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
5. Babcock MS, Foster L, Pasquina P, Jabbari B. Treatment of pain attributed to plantar fasciitis with botulinum toxin A: a short-term, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:649-54.
6. Farinelli I, Coloprisco G, de Filippis S, Martelletti P. Long-term benefits of botulinum toxin type A (BOTOX) in chronic daily headache: a five-year long experience. *J Headache Pain* 2006;7:407-12.
7. Wong SM, Hui AC, Tong PY, Poon DW, Yu E, Wong LK. Treatment of lateral epicondylitis with botulinum toxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:793-7.
8. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain. A randomized double-blind crossover trial *Neurology* 2009;72:1473-8.
9. Casale R, Tugnoli V. Botulinum Toxin for Pain. *Drugs RD* 2008;9:11-27.
10. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis *Progress in Neurobiology* 2009;89:176-92.
11. Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Neurotoxicology* 2005;26:785-93.
12. Namazi, H. Botulinum toxin as a novel addition to anti-arthritis armamentarium: An experimental study in rabbits. *Int Immunopharmacol* 2006;6:1743-7.
13. DePuy T, Howard R, Keegan K, Wilson D, Kramer J, Cook JL, et al. Effects of intra-articular botulinum toxin type A in an equine model of acute synovitis: a pilot study *Am J Phys Med Rehabil* 2007, 86, 777-83.
14. Mahowald ML, Singh JA, Goelz E, Kushnaryov A, Krug HE. Intra-articular botulinum toxin type A: A new approach to treat arthritis joint pain. In American College of Rheumatology Annual Meeting 2007;ppAbs 1688.
15. Singh JA, Mahowald ML, Noorbaloochi S. Intra-articular botulinum toxin A for refractory shoulder pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Transl Res* 2009;153:205-16.
16. Dykstra DD, Stuckey MW, Schimpff SN, Singh JA, Mahowald ML. Use of botulinum toxins for chronic headaches: a focused review. In *The Pain Clinic*, 2007;19:27-32.
17. Cui M, Li Z, You S, Khanijou S. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Aoki KR*. 2002.
18. Aoki KR. Capsaicin stimulates release of substance P from dorsal root ganglion neurons via two distinct mechanisms. *Headache* 2003;43(Supl 1):S9-15.
19. Purkiss JR, Welch MJ, Doward S, Foster KA. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Soc Trans* 1997;25: 542S.
20. Purkiss J, Welch M, Doward S, Foster K. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Biochem Pharmacol* 2000;59: 1403-6.
21. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Regulation of calcitonin gene related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy *pain* 2004;107:125-33.
22. Durham PL, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004;44:35-42; discussion 42-3.