



TOXINA BOTULÍNICA A, UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN EL MANEJO DEL DOLOR EN PATOLOGÍAS DE CABEZA Y CUELLO

Diego Araya¹, Marta Amin¹, Joaquín Navarro¹, Gladys Velazco², Víctor Mercado³

1. Capítulo Estética Orofacial Colegio Dentista V región. Viña del Mar, Chile.
2. Centro de Investigaciones odontológicas. Facultad de Odontología. Universidad de los Andes Merida, Venezuela.
3. Sociedad Chilena de Otorrinolaringología, Medicina y Cirugía de Cabeza y Cuello

CORRESPONDENCIA: Blanco 1663 oficina 304 Valparaíso Chile.

E-MAIL: drdiego.eab@gmail.com

RESUMEN

La toxina botulínica ha sido ampliamente utilizada en distintas áreas desde la década de los 70'. El área estética es la más popular del momento, pero esta misma utilización permitió observar el potencial que tiene en el manejo de afecciones dolorosas como migrañas, dolor neuropático, fibrosis, neuralgias, incluso dolor post tratamiento con quimio o radioterapia luego de padecer cáncer de cabeza y/o cuello. Este artículo revisa el mecanismo en que funciona la toxina botulínica y los postulados sobre como tiene un efecto analgésico y su potencial para distintas patologías asociadas a dolor en cabeza y cuello.



PALABRAS CLAVE: Toxina botulínica, dolor, neuralgia, migraña, dolor neuropático, cáncer de cabeza y cuello , radioterapia de cabeza y cuello

BOTULINUM TOXIN A, A THERAPEUTIC ALTERNATIVE IN PAIN MANAGEMENT IN HEAD AND NECK PATHOLOGIES

ABSTRACT

Botulinum toxin has been widely used in different areas since the 1970s. The aesthetic area is the most popular at the moment, but this same use allowed us to observe the potential it has in the management of painful conditions such as migraines, neuropathic pain, fibrosis, neuralgia, even pain after chemotherapy or radiotherapy treatment after suffering from head and/or neck cancer. This article reviews the mechanism in which botulinum toxin works and the postulates on how it has an analgesic effect and its potential for different pathologies associated with head and neck pain.

KEY WORDS: Botulinum toxin, pain, neuralgia, migraine, neuropathic pain, head and neck cancer, radiation therapy of the head and neck.

INTRODUCCIÓN

En la primera década de los 70' comenzó el uso de la toxina botulínica A (TB), al ser utilizada por el Dr. Alan Scott para el tratamiento del estrabismo (1). Luego en 1989 tras ser aprobada por la “Food and

Drug Administration” (FDA) en su tratamiento para blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la TB comenzó a ser investigada para el uso en varias otras implicancias y desórdenes clínicos (2), (3). Desde entonces la TB ha sido ampliamente



reconocida, estudiada y utilizada por más de 25 años para distintas indicaciones terapéuticas de las cuales el tratamiento más popular es el estético a nivel de rostro y cuello (4). Nuevos usos terapéuticos de la TB han sido predominantemente impulsados por clínicos que entienden la ciencia detrás del tratamiento y estados potenciales de enfermedad o que reconocen los efectos benéficos en una segunda condición en pacientes que están siendo tratados por otra patología (5). Uno de estos nuevos usos ha sido para el manejo del dolor. La Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP) lo define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular potencial o real” (6). El dolor puede ser clasificado como neuropático, nociceptivo o mixto. Dolor nociceptivo resulta del daño tisular (7). El dolor neuropático resulta de un disturbio o daño del sistema somatosensorial, ya sea periférico o central, culminando en alodinia, hiperalgesia o disestesia. El dolor neuropático periférico se cree que es

el resultado de un daño a un nervio periférico llevando a irritación de las terminaciones nerviosas y aumentando las concentraciones de neurotransmisores y moduladores del dolor como la sustancia P, glutamato y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). El daño repetido de las terminaciones nerviosas resulta en inflamación local, disminución del umbral nociceptivo a los estímulos y, en última instancia, dolor continuo (8). La eficacia de la terapia con TB en dolor, por ejemplo dolores de cabeza por migraña (9),(10), se ha demostrado a través de dos grandes ensayos clínicos multicéntricos que conducen a la aprobación de TB para el tratamiento de la migraña crónica(11). Los estudios en animales y humanos han demostrado que la inyección local de toxinas botulínicas tiene un efecto analgésico y puede aliviar varias formas de dolor neuropático (12),(13),(14). Los datos indican una actividad analgésica para TB en una amplia gama de trastornos algícos, que incluyen dolor neuropático y no neuropático.



En los últimos años, varias publicaciones han llamado la atención sobre la utilidad de las inyecciones de TB en los síndromes de dolor relacionados con el cáncer que surgen ya sea por presión directa de una masa neoplásica o por dolor neuropático en el lugar de la cirugía o radiación por cáncer (15). Además del dolor, se ha demostrado que la inyección de TB en las glándulas parótidas o submaxilares reduce los síntomas, como la sialorrea resultante de la lesión de la glándula, y la curación de complicaciones quirúrgicas, como la fístula y el sialocele (16). También se ha informado que las inyecciones de TB alivian la hiperhidrosis gustativa resultante de la cirugía parotídea y oral en pacientes con cáncer(17). La literatura limitada también sugiere que agregar TB al cultivo de líneas celulares cancerosas disminuye el crecimiento y la actividad mitótica de ciertas células cancerosas y promueve la apoptosis (18).

I. Bioquímica de la TB

La TB es producido naturalmente por la bacteria anaerobia formadora de esporas *Clostridium botulinum* (19), (20). Ahora, sabemos que la TB tiene un peso molecular de 150 kDa, conformada por una cadena liviana (50 kDa) que es la proteasa Zinc dependiente que corta receptor de unión al factor sensible a N-etil-maleimida (SNARE), y una cadena pesada (100 kDa) que tiene un dominio de translocación y un dominio de unión C-terminal. Ambas cadenas están unidas por un único enlace disulfuro (Figura 1). Después de que la toxina se une a la célula, la cadena ligera se internaliza en la célula donde se une a un complejo de proteínas involucradas en la liberación de neurotransmisores (21). Como una endopeptidasa, la cadena ligera escinde las proteínas involucradas en la fusión de la vesícula transmisora a la membrana celular interna que conduce a la denervación química. Más recientemente, los científicos han fotografiado la estructura cristalina de la TB e identificó el receptor para ésta (22), (23).

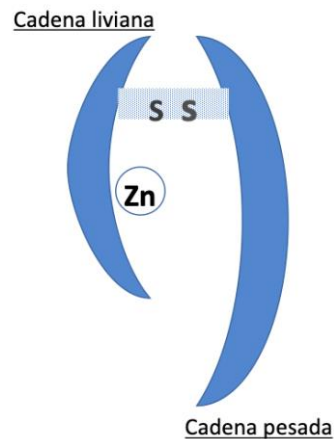


Figura 1: Estructura básica de la toxina botulínica, cadena liviana de 50 Kda y cadena pesada de 100 Kda unidos por un puente disulfuro.

La TB genera una modulación en los terminales nerviosos esqueléticos periféricos y autónomos al ingresar al citosol de los terminales nerviosos y cortar las proteínas SNARE y SNAP-25, inhibiendo así la liberación de acetilcolina (24). TB también evita la liberación de la sustancia P a través del mismo mecanismo (25). Este proceso cuenta de cinco pasos: 1) unión al terminal nervioso, 2) internalización dentro del compartimento endocítico, 3) translocación de la cadena L a través de la membrana de la vesícula, 4) liberación de la cadena L en el citosol y 5)

escisión o corte de proteínas SNARE (26). La cadena pesada está encargada de la unión, una vez la TB es internalizado las cadenas livianas dentro de las vesículas son llevadas al citoplasma donde ejerce su rol como metaloproteinasas sobre la proteína SNARE, bloqueando así la exocitosis de acetilcolina, lo que terminará en un efecto de “parálisis muscular” (14). Dentro de las primeras seis horas, se puede observar debilidad del músculo esquelético, aunque generalmente requiere siete días para que la parálisis clínica completa sea evidente. Este efecto puede



durar entre 3 y 6 meses, subvertido por axones y uniones neuromusculares de nuevo desarrollo, particular en cada persona (20).

Existen además otros dos efectos funcionales de la TB como son, los efectos sobre la extremidad aferente del sistema nervioso motor y el efecto analgésico sobre el sistema nervioso sensorial (14).

II. Mecanismos de acción

Frente al dolor

Los efectos de la TB en el músculo esquelético están bien establecidos, pero los mecanismos por los cuales afecta las vías del dolor son menos conocidos. Se sabe que el glutamato, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la sustancia P son mediadores potentes del dolor y neuromoduladores proinflamatorios. Al igual que los nervios motores, los nervios sensoriales también son capaces de absorber toxinas, y se ha

demostrado que la TB disminuye o bloquea la liberación de estos mediadores del dolor periféricamente desde los terminales nerviosos y los ganglios de la raíz dorsal, así como los nervios centrales dentro de la médula espinal (19),(12),(27). También se ha encontrado que disminuye la inflamación alrededor de las terminales nerviosas periféricas al inhibir la liberación de mediadores proinflamatorios, donde el más importante es el glutamato (23). Además, regula a la baja la expresión de la ciclooxigenasa 2, una enzima clave que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas, mediadores de la inflamación y el dolor (28).

Se cree que la suma de estos efectos previene la sensibilización de los nervios periféricos, inhibiendo así la hiperactividad y reduciendo la sensibilización central (19) similar a los medicamentos antiepilépticos, también se ha demostrado que la TB inhibe los canales de sodio (29). Esto es importante en el tratamiento del dolor neuropático

porque los canales de sodio propagan los impulsos nerviosos como descargas eléctricas de impulsos aferentes (30). Al

inhibir los canales de sodio, las señales nociceptivas no pueden transmitirse al sistema nervioso central, (figura 2).

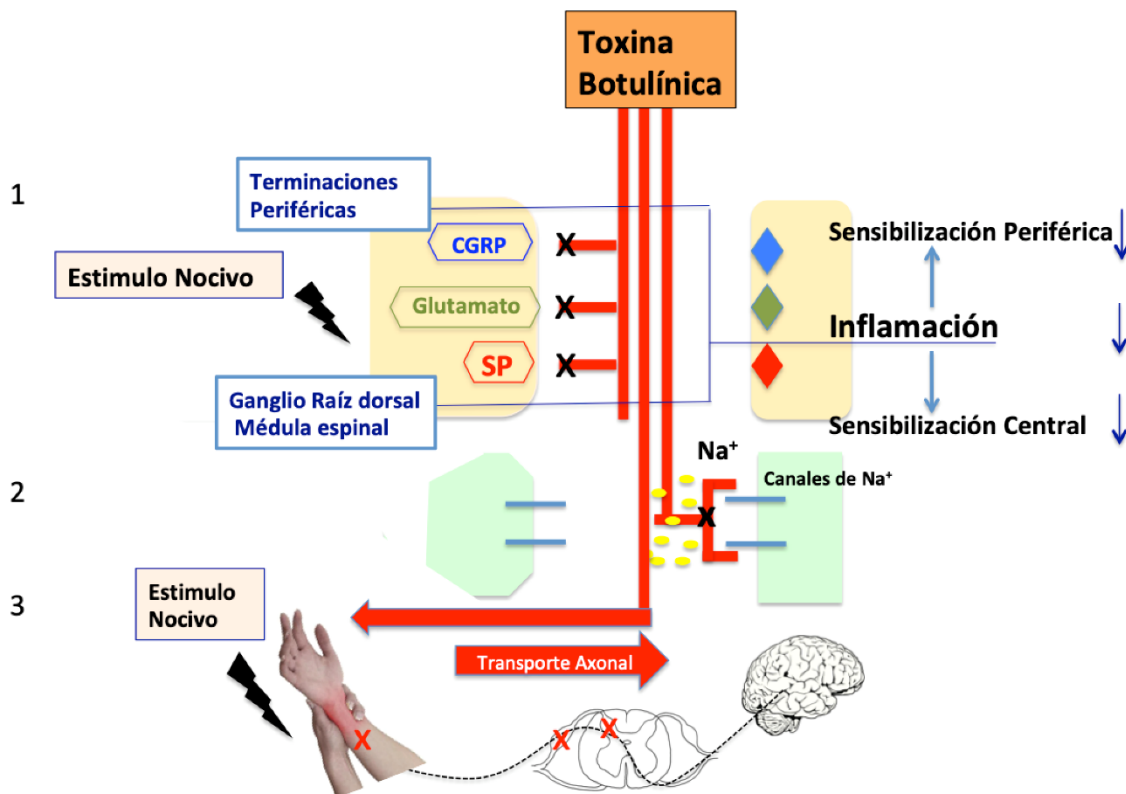


Figura 2. (1) El efecto nocivo va a estimular la liberación de neuropéptidos y mediadores inflamatorios sobre terminaciones periféricas y ganglio raíz dorsal de la médula



espinal, lo que lleva a sensibilización central. La toxina botulínica inhibe la liberación de éstos mediadores previniendo la inflamación y con ello la sensibilización periférica y central. (2) Los canales de sodio al ser hiperexcitados pueden generar potenciales de acción espontáneos en las neuronas sensoriales periféricas contribuyendo a la fisiopatología del dolor neuropático. La toxina botulínica tiene una acción sobre los canales de sodio generando un bloqueo. (3) Efecto central por un transporte retrógrado de la toxina botulínica en el axón, observando una acción de clivaje de SNAP-25 a nivel del ganglio raíz dorsal de la médula espinal y núcleo central luego de haber sido administrada en la periferia.

Hay evidencia emergente que sugiere que el serotipo A1 sufre transporte retrógrado dentro de las neuronas sensoriales a través del transporte retroaxonal activo (31),(32). Esto se demostró durante las investigaciones sobre los efectos antinociceptivos de TB en el tratamiento del dolor reumatoide y de la osteoartritis a través de la regulación negativa del canal transitorio potencial vanilloide 1 (TRPV1) (33). Los canales TRPV1 se encuentran predominantemente en los ganglios de la raíz dorsal y están involucrados en la transmisión de estímulos nocivos al sistema nervioso central. También se ha encontrado TB inyectada periféricamente

dentro de los ganglios de la raíz dorsal, lo que resultó en una disminución de la expresión de TRPV1. Esto proporciona más evidencia para sugerir que la TB tiene efectos antinociceptivos sistémicos (34), (35). Sin embargo, los informes de reducción del dolor en pacientes con distonía condujeron a estudios sobre su uso en el tratamiento de estados de dolor crónico (36). Inicialmente, se suponía que la reducción del dolor era causada por la relajación muscular y una descompresión posterior de los vasos sanguíneos y los nervios sensoriales (37). Estudios más actuales experimentales sugirieron que TB puede tener un efecto central en el sistema

nervioso (38), (39). La TB afecta la liberación de otras estructuras distintas de la acetilcolina, ya que los complejos SNARE están implicados en la liberación vesicular en general (40), también inhibe la liberación de los siguientes neurotransmisores asociados con trastornos de cefalea primaria: CGRP, sustancia P, serotonina, glutamato, ácido

gamma aminobutírico (GABA), noradrenalina, dopamina, encefalina y glicina (41),(42),(43) como podemos ver en la (Figura 3). Múltiples estudios asocian la modulación de los neuropéptidos CGRP y sustancia P como clave en el modo de acción de TB en la atenuación del dolor (44),(45).

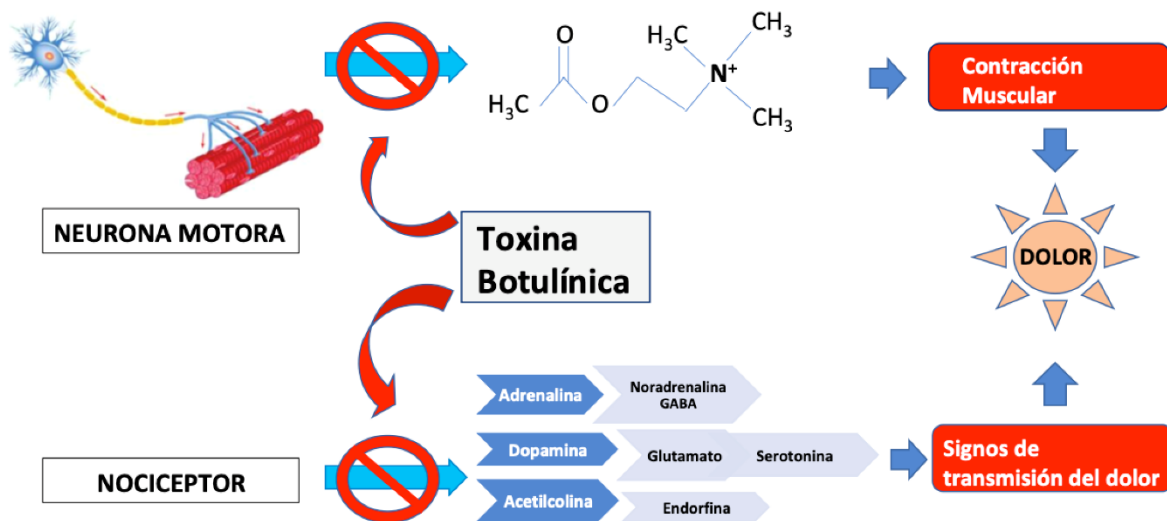


Figura 3. Mecanismo de acción de la toxina botulínica (TB) sobre el dolor. La TB no solo inhibe la liberación de acetilcolina sobre la placa motora, además genera una inhibición de la transmisión de los mediadores del dolor a nivel de los nociceptores.

A. Frente a lesiones neurales periféricas y centrales: inyección perineural

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor neuropático como “el dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial” (46). El dolor neuropático es una descripción clínica que requiere una lesión demostrable o una enfermedad que satisfaga los criterios de diagnóstico neurológicos establecidos. Tiene dos síntomas típicos, alodinia e hiperalgesia. La alodinia describe un dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor y la hiperalgesia se refiere al aumento del dolor de un estímulo que normalmente provoca dolor (46). El dolor neuropático periférico se cree que es el resultado de un daño a un nervio periférico llevando a irritación de las terminaciones nerviosas y aumentando las concentraciones de neurotransmisores y moduladores del dolor como la sustancia P, glutamato y (CGRP). El daño repetido de las terminaciones nerviosas resulta en

inflamación local, disminución del umbral nociceptivo a los estímulos y, en última instancia, dolor continuo. Varios mecanismos moleculares están involucrados en el desarrollo de alodinia e hiperalgesia. Después de la lesión nerviosa, los cambios en la expresión de los canales de sodio y calcio causan actividad espontánea en las terminaciones nerviosas, lo que resulta en dolor espontáneo. Este es un factor importante que causa sensibilización. Además, varias citocinas, incluyendo glutamato, sustancia P y citocinas proinflamatorias, están involucradas en la sensibilización. Los tejidos inflamados o isquémicos se acidifican y este ambiente celular causa dolor al estimular la liberación de neuropéptidos del tejido nervioso aferente primario (47). Cuando los neuropéptidos, como la CGRP y la sustancia P, se secretan en la endoneuro, causan flujo sanguíneo local, lo que provoca edema y dolor como muestra la figura (Figura 4).

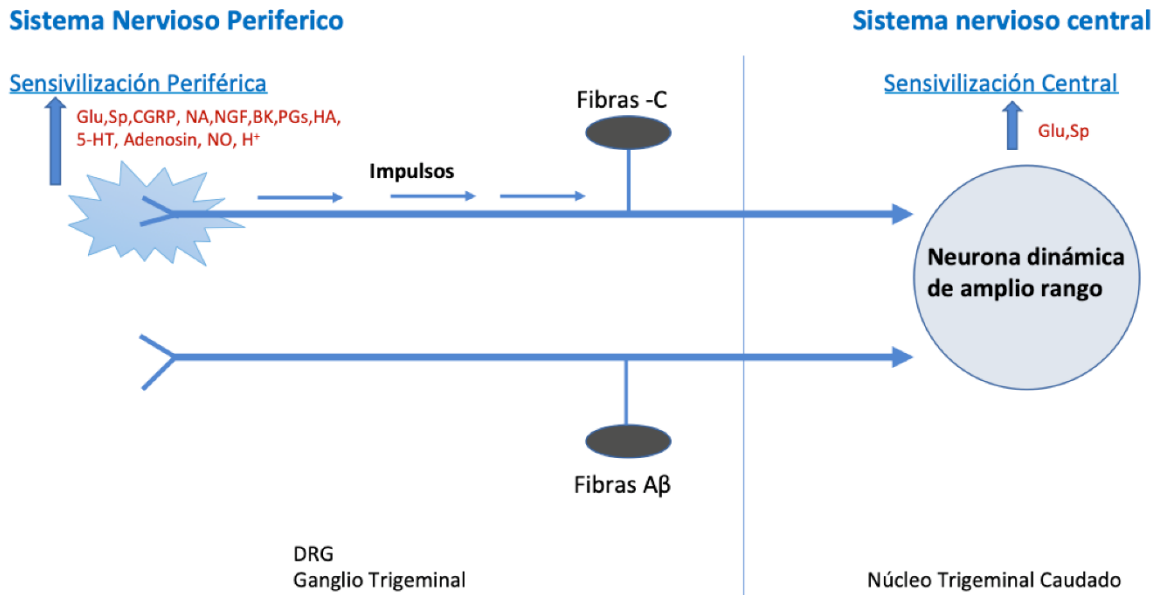


Figura 4. Mecanismo de sensibilización del sistema nervioso central y periférico. Un estímulo nocivo va a llevar a una sensibilización periférica a través de la liberación de mediadores de la inflamación y neuropéptidos. La sensibilización periférica aumenta las señales transmitidas a la médula espinal o al núcleo trigeminal resultando en una sensibilización a nivel central. Glu: glutamato, Sp: sustancia P, CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina, Na: noradrenalina, NGF: factor de crecimiento nervioso, BK: bradiquinina, PGs: prostaglandinas, HA: histamina, 5-HT: serotonina, NO: óxido nítrico, H⁺: hidrógeno



Ahora, en el momento de realizar un diagnóstico, la principal condición que se observan es: dolor central asociado con lesión de la médula espinal (LME) (48). En pacientes con dolor central después de LME, las neuronas en el tálamo somatosensorial se disparan en explosiones de potenciales de acción con mayor frecuencia que las neuronas similares en pacientes sin dolor (49). En ratas con LME contusiva, las neuronas ventralis postero-lateralis talámicas exhibieron una arritmia en que una proporción significativamente mayor se disparó espontáneamente en comparación con las neuronas en ratas no lesionadas (50). Según estos resultados, los procesos talámicos anormales después de una LME pueden mediar el dolor neuropático. Además, en las ratas con LME, las neuronas en la corteza somatosensorial primaria tenían tasas de reactivación espontánea significativamente más altas, mayor respuesta a la estimulación

mecánica nociva y una mayor tendencia a disparar explosiones de potenciales de acción (51). Otro estudio reveló que la fosforilación de los receptores de glutamato de tipo AMPA en la corteza somatosensorial primaria desempeña un papel importante en el desarrollo de hipersensibilidad después de LME (52).

El efecto analgésico inicial de TB es causado por una disminución en los espasmos musculares. Sin embargo, muchos estudios preclínicos y clínicos sugieren que un mecanismo diferente subyace al efecto analgésico de TB. La hipótesis es que TB inhibe la secreción de neuropéptidos y suprime la inflamación y el dolor (48).

Varios estudios preclínicos han demostrado que TB inhibe la liberación de neurotransmisores que regulan el dolor y la inflamación como ejemplifica la siguiente figura (Figura 5).

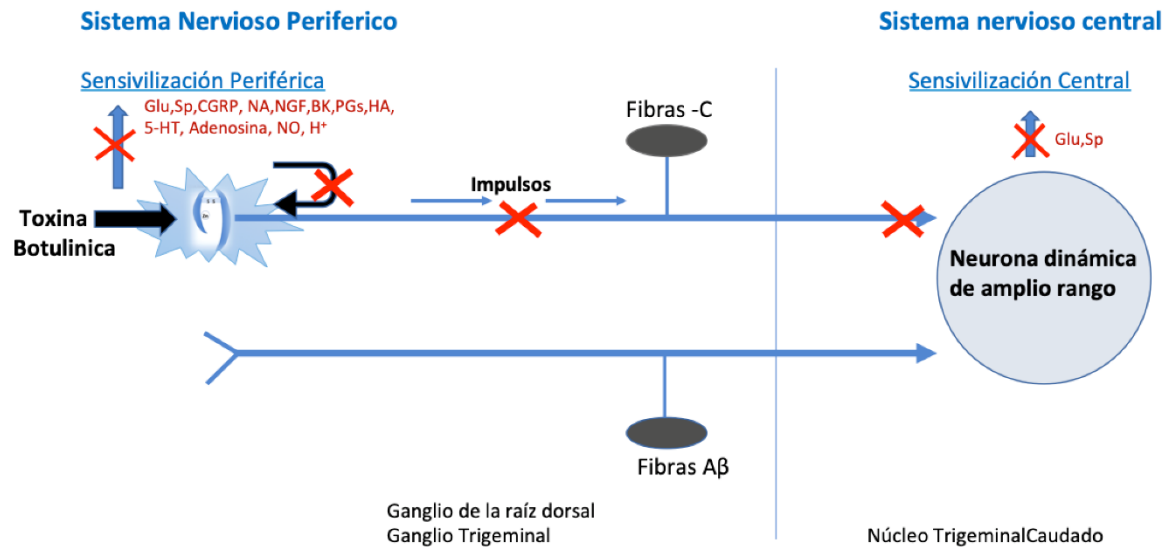


Figura 5. Efecto de la toxina botulínica sobre sensibilización. Primero va a generar un bloqueo directo en la sensibilización periférica lo que lleva a un bloqueo indirecto de la sensibilización central por la inhibición de neuropéptidos como la sustancia p y glutamato y mediadores de la inflamación.

McMahon y col. mostró que TB atenúa preferentemente la fase lenta de la liberación de glutamato evocada por KCl, que puede estar asociada con la movilización de vesículas sinápticas según un estudio que utilizó un modelo de dolor inducido por formalina de cobaya (53). Welch et al. informó que TB inhibe la secreción de sustancia P evocada por

potasio de neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) de rata embrionaria cultivadas (54), y Durham et al. demostró que TB puede disminuir directamente la liberación de CGRP de las neuronas del ganglio trigémino de rata cultivadas (55).



B. Frente a al síndrome de fibrosis post Radioterapia

Utilizamos el término síndrome de fibrosis por radiación (SFR) para describir el abanico de complicaciones musculoesqueléticas, neuromusculares y de otro tipo que pueden surgir del tratamiento con radiación (56). Estas complicaciones incluyen trismo inducido por radiación, distonía cervical, neuralgia del trigémino, neuralgia del plexo cervical, radiculopatía, plexopatía, neuropatía y miopatía. Las complicaciones pueden ser locales y directamente dentro del campo de radiación o a distancia en la distribución de un tejido neural dañado. Stubblefield et al. describe su experiencia con el uso de la TB en el tratamiento de 23 pacientes consecutivos con complicaciones selectas de SFR ayudando a definir aquellos componentes específicos de SFR que pueden justificar la investigación en grandes ensayos prospectivos y controlados (57).

La fibrosis por radiación puede dañar cualquier tipo de tejido, incluyendo piel, músculos, ligamentos, tendones, nervios, vísceras e incluso huesos (58),(59),(60). Los efectos de la radiación pueden ser agudos, ocurrir durante o inmediatamente después del tratamiento, o retrasarse temprano, ocurrir hasta 3 meses después de la finalización del tratamiento, o retrasarse tarde, ocurrir más de 3 meses después de la finalización del tratamiento (61).

La fibrosis por radiación es un ejemplo de una complicación tardía de la radioterapia, que puede manifestarse años después del tratamiento, progresar de manera rápida o insidiosa, y, aunque hay alguna evidencia de que los tratamientos como la pentoxifilina combinada con vitamina E pueden ser beneficiosos, generalmente se considera irreversible (62),(63).

C. Frente a la migraña

La migraña se cree es provocada por la activación vasculonerviosa del sistema



trigeminal, por medio de su red compuesta por fibras A δ y fibras C, esta activación, por medio de la vasodilación provocada va a generar liberación de mediadores del dolor, volviendo al complejo trigémino cervical un actor principal en la mediación de la migraña. Con el advenimiento de la cirugía de migraña, la comunidad de cirugía plástica utiliza en gran medida TB como una herramienta para el diagnóstico de sitios desencadenantes de migraña cervicofacial, en donde se puede atacar los nervios periféricos para la descompresión quirúrgica (64).

Aunque se ha demostrado que TB inhibe la liberación de neuropéptidos proinflamatorios, es probable que también sea su propiedad quimiodenervante en la que se inhiben las contracciones musculares irritantes y compresivas en los nervios periféricos, mitigando los desencadenantes periféricos de la migraña (65).

Los eventos adversos más fácilmente documentados durante el tratamiento de la migraña fueron debilidad muscular, dolor

de cuello, blefaroptosis y dolor de cabeza. Pocos pacientes se retiraron de los estudios prospectivos secundarios a eventos adversos intolerables (66).

En la actualidad se ha sugerido que la TB se dirige principalmente a las fibras C y, además, a los receptores periféricos TRPV1 (67), que es similar al estudio mencionado anteriormente por Zhang et al (68).

La ausencia de eficacia en la migraña episódica en comparación con la crónica (69) implica un posible efecto central de la TB, las futuras investigaciones en modelos humanos deben apuntar a aclarar si la atenuación del dolor se debe a un efecto central indirecto causado por la reducción de los nociceptivos periféricos o un efecto central como resultado del transporte axonal o una combinación de ambos. Además, debe investigarse por qué TB solo es eficaz en la migraña crónica y no en la migraña episódica (69).

En múltiples estudios las migrañas crónicas respondieron mejor al tratamiento con TB que a las inyecciones de placebo

en términos de frecuencia e intensidad del dolor (70) . No fue eficaz en el tratamiento de la cefalea tensional (TCT) en varios ensayos clínicos con frecuencia de cefalea como resultado primario (71),(72).

D. Frente a la neuralgia trigéminal

La neuralgia del trigémino se presenta como un dolor unilateral de tipo eléctrico, aislado en una o más divisiones del nervio trigémino, e impacta significativamente la calidad de vida. El tratamiento médico a menudo es inconsistente e ineficaz, con tasas de fracaso reportadas del 50% (73). Un metanálisis el 2018 (74) (nivel de evidencia I) revisaron 495 pacientes (266 TB y 229 solución salina), comparando el uso de TB para el tratamiento de la neuralgia. Los autores informaron una reducción significativa del dolor para el grupo de TB en comparación con el grupo que recibió solución salina a las 4 semanas ($p = 0,04$), 12 semanas ($p < 0,00001$) y 24 semanas ($p = 0,009$). No hubo diferencia

en el sueño o la calidad de vida. Es importante destacar que en el subconjunto de neuralgia del trigémino ($n = 104$), 14 pacientes (12,9 por ciento) informaron asimetría facial después de la inyección. La neuralgia del trigémino se caracteriza por dolores recurrentes, breves, unilaterales, similares a una descarga eléctrica que son de inicio y terminación abruptos y se limitan a la distribución de una o más divisiones del nervio trigémino (75). La edad de inicio suele ser entre 40 y 60 años. El dolor puede ocurrir espontáneamente o después de la estimulación de una zona de activación. Aunque la neuralgia del trigémino se relaciona más comúnmente con la compresión microvascular, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a su desarrollo no se comprenden completamente. La terapia farmacológica con fármacos antiepilépticos orales como la carbamazepina sigue siendo la primera línea de tratamiento. La mayoría de los pacientes responden a estos medicamentos; sin embargo, algunos



casos pueden requerir intervenciones quirúrgicas, incluida la descompresión microvascular, la radiocirugía estereostática con cuchillo gamma y la termo coagulación por radiofrecuencia percutánea. Sin embargo, las intervenciones quirúrgicas no siempre son efectivas y ocasionalmente ocasionan complicaciones graves o recurrencia de los síntomas.

Si bien hasta ahora el mecanismo analgésico de la TB aún no está completamente dilucidado. Numerosos autores han sugerido que las inyecciones subcutáneas o submucosas de TB en las zonas blanco (trigger zone) podrían ser una opción efectiva y segura para la neuralgia trigeminal. Sin embargo no todos los pacientes responden al tratamiento, para estos casos se ha postulado un bloqueo del ganglio esfenopalatino, este bloqueo ha sido utilizado anteriormente para varios desordenes como dolor de cabeza, migrañas y neuralgia trigeminal. Sin embargo el bloqueo de este ganglio

requiere de una experiencia adecuada ya que no es una técnica sencilla y no está libre de eventos adversos como dolor, inflamación, adormecimiento y problemas mandibulares (76),(77).

E. Frente al cáncer de cabeza y cuello post Radio – Quimioterapia

El cáncer de cabeza y cuello es siempre una desafiante patología, desafío que no solo radica en el esfuerzo por la sobrevivencia, sino que además en los efectos secundarios de la enfermedad en sí, si no también asociados a los agresivos tratamientos a los cuales se debe someter el paciente, efectos que muchas veces afectan de manera severa la función del área tratada y la calidad de vida. Si bien la calidad de vida es una medida subjetiva que contempla varios factores como, el estado emocional, la salud mental y física y el estado funcional (78). El cáncer de cabeza y cuello, sobre todo, en etapas más avanzadas puede causar serias dificultades funcionales como, disfagia, aspiración,



problemas de voz y dolor como son las más frecuentes previas al tratamiento (79). Luego de llevarse a cabo la etapa quirúrgica, quimioterapia y/o radioterapia comienzan a aparecer, ya sea de manera temprana o tardía, distintos efectos secundarios a estos tratamientos, que entre las mayormente reportadas se encuentran: xerostomía (boca seca) >66%, dificultad para comer/tragar 35%-68%, saliva pegajosa 33%, disminución de la sensación del gusto 25%-50%, problemas dentales 33%, dolor 15%-30%, apariencia 20%-25% (80). El dolor es un síntoma no poco frecuente en pacientes con cáncer, ya sea en su pre o post tratamiento y, cuando está presente, afecta la calidad de vida del paciente y a menudo de manera permanente (81). Como se mencionó anteriormente entre el 15-30% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello experimentan dolor crónico localizado en el sitio donde se recibió radiación o cirugía (82). Estos dolores son intensos, transitorios, en forma de espasmos musculares, de inicio espontáneo o, en

ocasiones, causados por la acción de masticar y / o hablar, su origen es multifactorial, pero uno de sus mecanismos que lo explica es la fibrosis tisular progresiva que causa la radioterapia (83). Además de la fibrosis también existen neuropatías (desmielinización, pérdida axonal) secundaria a la compresión del nervio por parte de estos tejidos fibróticos, esta compresión espasmódica también puede producir isquemia, activando la liberación de mediadores del dolor (83). El dolor post-radiación/quirúrgico se ha tratado con la aplicación tópica de ácido hialurónico, caléndula officinalis, trolamina, parche de lidocaína además de la medicación tradicional (84),(85). Sin embargo, el alivio sostenido del dolor ocurre solo en el 25% de los pacientes que usan estos medicamentos (86). Los agentes analgésicos sistémicos potentes, como los opioides, alivian el dolor en muchos pacientes, pero el desarrollo de efectos secundarios indeseables, como náuseas, somnolencia, estreñimiento y adicción,



complica la continuidad de su uso (87). Se postula el manejo con TB, la cual tiene dos ventajas principales sobre el tratamiento farmacológico. En primer lugar, los efectos de la inyección de TB A y B duran de 3 a 6 meses, lo que aumenta la duración del efecto analgésico. En segundo lugar, la inyección de TB tiene menos efectos secundarios y es más segura en comparación con los agentes analgésicos potentes. La falta de efectos secundarios graves en los estudios citados anteriormente respalda esta afirmación (88). Como se puede observar en el estudio de Mailly et al. 2019 (89) que confirmaron la eficacia de manejar estos dolores con TB. Seleccionaron pacientes refractarios a tratamiento analgésico oral, trataron las zonas de dolor (localizados por los pacientes) con TB y el resultado observado fue un alivio del dolor en todos los sujetos del estudio, con una disminución estadísticamente significativa en el valor del EVA después de la primera inyección: promedio de 8.5 antes de la inyección versus 0.8 después de la inyección (p.

<0.01). Quince pacientes tuvieron una mayor eficacia con $EVA \leq 3$ después de la inyección. Once pacientes tuvieron desaparición del dolor ($EVA = 0$) después de la inyección. Así como también una mediana de duración de 3,9.

III. Sugerencias de dosis y formas de inyección - Uso de EMG y Ecografía

Actualmente en la mayoría de estudios falta una estandarización de la dosis (U) en área dolorosa, dado que el médico tratante decide la cantidad de unidades respecto a su experiencia clínica la dosificación ideal para el manejo, todo esto determinado por distintas publicaciones y ninguna utilizó un protocolo estándar para el manejo del dolor (57),(89),(90),(91). Si la forma en que se inyectará la TB, sin haber aún consenso, está mucho más estandarizada de acuerdo a la práctica clínica el uso en la mayoría de agujas 27G o 30G 13 mm (92). Referente a la utilización de algún aparato para determinar el músculo en el cual realizar la inyección las opiniones varían,



sin embargo, existe una tendencia hacia la no necesidad de aparatología para realizar la inyección de TB. Un estudio afirma utilizar electromiografía para diagnosticar las patologías musculares más no necesitaron guía de la electromiografía para determinar el músculo a inyectar (93). En otros estudios tampoco utilizaron electromiografía para la inyección de TB en el músculo afectado (90). De los estudios que si utilizaron electromiografía para buscar el punto de mayor actividad para inyección de TB, determinaron que la utilización del electromiógrafo provoca mayor dolor que la misma inyección de TB y no es más preciso que la localización del punto de mayor dolor muscular otorgada por el mismo paciente, concluyendo que la guía electromiográfica es inútil para la inyección de TB en estos casos (57),(89).

IV. Otros

En los últimos años, la literatura limitada también sugiere que agregar TB al cultivo de líneas celulares cancerosas disminuye el crecimiento y la actividad mitótica de

ciertas células cancerosas y promueve la apoptosis (18).

Esta categoría incluye 14 estudios. En tres estudios, los investigadores inyectaron TB en un tumor maligno y demostraron apoptosis celular y reducción del tamaño del tumor (94), (95),(96). En otros seis estudios, agregaron TB a los cultivos de células cancerosas y se observó que redujo el crecimiento celular, indujo la apoptosis e inhibió la mitosis en varias líneas celulares de cáncer: próstata, mama, colon y tumor pancreáticos (97), (98),(99),(100),(101),(102).

En una investigación, la transfección de las células secretoras de insulina por TB redujo la secreción de insulina, lo que sugiere un potencial para el tratamiento de los insulinomas (103). En otro estudio, la adición de TB a la línea celular de cáncer de mama HER2 positivo aumentó la eficacia de Herceptin (medicamento de terapia dirigida que se utiliza para tratar el cáncer de mama de receptores HER2 positivos) (104). Otros autores informaron ningún efecto sobre el crecimiento del



tumor de próstata y las células cancerosas LNCaP y PC3 después de la exposición a TB (105). Otros autores plantean el aumento de la oxigenación del tumor después de la inyección de TB, en el sarcoma hepático y el fibrosarcoma sugirió que la inyección de TB potencialmente permitiría que estos tumores fueran más susceptibles a la quimioterapia (106). En otro estudio, la inyección de TB en un lado de la próstata humana cancerosa aumentó la apoptosis en el lado inyectado en comparación con la solución salina inyectada en el otro (107).

CONCLUSION

La TB juega hoy un rol importante en medicina como tratamiento en diferentes patologías neurológicas, secuelas de tratamientos oncológicos que implican cirugía y radioterapia y en un importante grupo de pacientes que presentan diferentes expresiones de dolor. Es trascendente saber que se cuenta con una herramienta terapéutica mas allá del ámbito de la estética. Debemos cada vez

mas interiorizarnos de la acción de la TB, sus indicaciones específicas y las técnicas de inyección en cada paciente. Creemos que esta revisión puede constituir un documento de estudio en diferentes disciplinas del area de la salud.

ROLES DE AUTORÍA

DAB: conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, recursos, escritura - preparación del proyecto original, escritura - revisión y edición, visualización, supervisión, administración de proyecto.

JNT: conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, recursos, escritura - preparación del proyecto original, escritura - revisión y edición, visualización, supervisión, administración de proyecto.

MAM: conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, recursos, escritura - preparación del proyecto original, escritura - revisión y edición, visualización, supervisión, administración



de proyecto.
GVM: conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, recursos, escritura - preparación del proyecto original, escritura - revisión y edición, visualización, supervisión, administración de proyecto.

VMM: conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, recursos, escritura - preparación del proyecto original, escritura - revisión y edición, visualización, supervisión, administración de proyecto.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERES

Los autores completaron el formulario de declaración de conflicto de intereses de ICMJE y declaran que no han recibido fondos para completar el informe; no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado en los últimos tres años; y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influir en el

artículo publicado. Los formularios se pueden solicitar contactando con el autor responsable o con el comité editorial de la Revista.

REFERENCIAS

1. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. Invest Ophthalmol. 1973;12:924–7
2. Cote' TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, et al. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. J Am Acad Dermatol. 2005;53:407–15.
3. Kostrzewa RM, Segura-Aguilar J. Botulinum neurotoxin: evolution from poison, to research tool—onto medicinal therapeutic and future pharmaceutical panacea. Neurotox Res. 2007;12:275–90



4. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Mov Disord.* 2017;32(8):1131-8
5. Whitcup S. 2019. The History of Botulinum Toxins in Medicine: A Thousand Year Journey. *Handbook of Experimental Pharmacology*
6. IASP Terminology. 2017. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698> - Pain. Accessed May 2018
7. Cohen SP, Raja SN. Pain. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. New York: Elsevier Saunders; 2016
8. FDA approved drug products. Biologic license application: 10300, Company: Allergan. Available from: <https://www.access-data.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=103000>. Accessed November 11, 2018.
9. Jabbari B. (Ed.) A disease- oriented approach. In *Botulinum Toxin Treatment in Clinical Medicine*; Springer: [LISÉPI] New York, NY, USA, 2018.
10. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache.* 2003;43 (Suppl. S1), 9–15, doi:10.1046/j.1526-4610.43.7s.3.x.
11. Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010; 50:921–936, doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x.
12. Oh HM, Chung ME. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins.* 2015, 7;3127–3154, doi:10.3390/toxins7083127.



13. Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins*. 2017; 9:260, doi:10.3390/toxins9090260.
14. 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.
15. Shaw L, Bazzell AF, Dains JE. Botulinum Toxin for Side-Effect Management and Prevention of Surgical Complications in Patients Treated for Head and Neck Cancers and Esophageal. *Cancer. J. Adv. Pract Oncol*. 2019; 10: 40–52.
16. Melville JC, Stackowicz DJ, Jundt JS, Shum JW. Use of Botox (OnabotulinumtoxinA) for the Treatment of Parotid Sialocele and Fistula After Extirpation of Buccal Squamous Cell Carcinoma With Immediate Reconstruction Using Microvascular Free Flap: A Report of 3 Cases. *J. Oral. Maxillofac. Surg*. 2016; 74:1678–1686, doi:10.1016/j.joms.2016.01.038.
17. Xie S, Wang K, Xu T, Guo XS, Shan XF, Cai ZG. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: Evidence from 22 published articles. *Cancer Med*. 2015;4: 1639–1650, doi:10.1002/cam4.504.
18. Matak I, Lacković Z. Botulinum neurotoxin type A: Actions beyond SNAP-25? *Toxicology*. 2015;335:79–84, doi:10.1016/j.tox.2015.07.003.
19. Nahabet E, Janis JE, Guyuron B. Neurotoxins: expanding uses of neuromodulators in medicine-Headache. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5 Suppl):104S–110S.
20. Rohrich RJ, Janis JE, Fagien S, Stuzin JM. The cosmetic use of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg*. 2003;112(5 Suppl):177S-188S.



21. Rizo J, Sudhof TC. Mechanics of membrane fusion. *Nat Struct Biol.* 1998;5:839–842.
22. Lacy DB, Tepp W, Cohen AC et al. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat Struct Biol.* 1998;10:898–902.
23. Edmunds CW, Keiper GF. Further studies on the action of botulinus toxin. *JAMA.* 1924; 83:495–502.
24. Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: Genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12:535–549.
25. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004;107:125–133.
26. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: Biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacol Rev.* 2017;69:200–235.
27. Kim HS, Lee HW, Kim WS, Ko YH. Systemic Epstein-Barr virus-negative mature natural killer-cell lymphoma with cutaneous and visceral involvement. *APMIS.* 2015;123:990–992.
28. Chuang YC, Yoshimura N, Huang CC, Wu M, Chiang PH, Chancellor MB. Intraprostatic botulinum toxin A injection inhibits cyclooxygenase-2 expression and suppresses prostatic pain on capsaicin induced prostatitis model in rat. *J Urol.* 2008;180:742–748.
29. Shin MC, Wakita M, Xie DJ, et al. Inhibition of membrane Na⁺ channels by A type botulinum toxin at femtomolar concentrations in central and peripheral neurons. *J Pharmacol Sci.* 2012;118:33–42.
30. Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *J Pain.* 2006;7(1 Suppl 1):S3–S12.



31. Restani L, Antonucci F, Gianfranceschi L, Rossi C, Rossetto O, Caleo M. Evidence for anterograde transport and transcytosis of botulinum neurotoxin A (BoNT/A). *J Neurosci*. 2011;31:15650–15659.
32. Matak I, Bach-Rojecky L, Filipović B., Lacković Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. *Neuroscience*. 2011;186:201–207.
33. Fan C, Chu X, Wang L, Shi H, Li T. Botulinum toxin type A reduces TRPV1 expression in the dorsal root ganglion in rats with adjuvant-arthritis pain. *Toxicon*. 2017;133:116–122.
34. Matak I, Lacković Z. Botulinum toxin A, brain and pain. *Prog Neurobiol*. 2014;119(120):39–59.
35. Pellett S, Yaksh TL, Ramachandran R. Current status and future directions of botulinum neurotoxins for targeting pain processing. *Toxins (Basel)*. 2015;7:4519–4563.
36. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Neck Surg*. 2000;123:669-676.
37. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Neck Surg*. 2000;123:669-676.
38. Akaike N, Shin M-C, Wakita M, et al. Transsynaptic inhibition of spinal transmission by A2 botulinum toxin. *J Physiol*. 2013;591:1031-1043.
39. 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. ^[1]_[SEP]2010;633:10-14.
40. Montecucco C, Molgó J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. Curr Opin Pharmacol. 2005;5:274-279.
41. Lee W, Shin T, Kim H, et al. Intrathecal administration of botulinum neurotoxin type A attenuates formalin-induced nociceptive responses in mice. Anesth Analg. 2011;112:228-235.
42. Coelho A, Oliveira R, Cruz F, Cruz C. Impairment of sensory afferents by intrathecal administration of botulinum toxin A improves neurogenic detrusor overactivity in chronic spinal cord injured rats. Exp Neurol. 2016;1(Pt B):159-166.
43. Do T, Hvedstrup J and Schytz H. Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. Acta Neurologica Scandinavica. 2018; 137(5):442-451.
44. Chien C, Lee H, Wu C, Li P. Inhibitory effect of botulinum toxin type A on the NANC system in rat respiratory models of neurogenic inflammation. Arch Biochem Biophys. 2012;524:106-113.
45. Huang P, Khan I, Suhail M, Malkmus S, Yaksh T. Spinal botulinum neurotoxin B: effects on afferent transmitter release and nociceptive processing. PLoS One. 2011;6:e19126.
46. Merskey, H.B.N. (Ed.) Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed.; IASP Press: Seattle, WA, USA, 1994.
47. Reeh, PW, Kress M. Molecular physiology of proton transduction in nociceptors. Curr. Opin. Pharmacol. 2001;1: 45–51
48. Park J and Chung M. Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain. Toxins.2018; 10(6):224



49. Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR. Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Res.* 1989;496: 357–360.
50. Gerke MB, Duggan AW, Xu L, Siddall PJ. Thalamic neuronal activity in rats with mechanical allodynia following contusive spinal cord injury. *Neuroscience.* 2003;117: 715–722.
51. Quiton RL, Masri R, Thompson SM, Keller A. Abnormal activity of primary somatosensory cortex in central pain syndrome. *J. Neurophysiol.* 2010; 104: 1717–1725.
52. Jiang L, Voulalas P, Ji Y, Masri R. Post-translational modification of cortical GluA receptors in rodents following spinal cord lesion. *Neuroscience.* 2016; 316: 122–129.
53. McMahon HT, Foran P, Dolly JO, Verhage M, Wiegant VM, Nicholls DG. Tetanus toxin and botulinum toxins type A and B inhibit glutamate, gamma-aminobutyric acid, aspartate, and met-enkephalin release from synaptosomes. Clues to the locus of action. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 21338–21343.
54. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon.* 2000; 38: 245–258.
55. Durham PL, Cady R, 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 33–42.
56. Stubblefield MD. Radiation fibrosis syndrome. In: Cooper G, editor. *Therapeutic uses of Botox.* Totowa: Humana Pr. 2007:19-38.
57. Stubblefield M, Levine A, Custodio C and Fitzpatrick T. The Role of Botulinum



Toxin Type A in the Radiation Fibrosis Syndrome: A Preliminary Report. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2008; 89(3): 417-421.

58. Libshitz HI, DuBrow RA, Loyer EM, Charnsangavej C. Radiation change in normal organs: an overview of body imaging. Eur Radiol. 1996;6:786-95.

59. Portlock CS, Boland P, Hays AP, Antonescu CR, Rosenblum MK. Nemaline myopathy: a possible late complication of Hodgkin's disease therapy. Hum Pathol. 2003;34:816-8.

60. Johansson S, Svensson H, Larsson L, Denekamp J. Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients: a long-term follow-up. Acta Oncol. 2000;39:373-82.

61. New P. Radiation injury to the nervous system. Curr Opin Neurol. 2001;14:725-34. ^L_{SEP}

62. Delanian S, Lefaix JL. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. Semin Radiat Oncol. 2007;17:99-107

63. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Timescale of evolution of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2000;48:745-50.

64. Kung TA, Guyuron B, Cederna PS. Migraine surgery: A plastic surgery solution for refractory migraine headache. Plast Reconstr Surg. 2011;127:181-189.

65. Janis JE, Barker JC, Palettas M. Targeted peripheral nerve-directed onabotulinumtoxin A injection for effective long-term therapy for migraine headache. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017;5:1270.

66. Hehr J, Schoenbrunner A and Janis J. The Use of Botulinum Toxin in Pain



Management. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020;145(3):629-636.

67. Gazerani P, Pedersen N, Staahl C, Drewes A, Arendt-Nielsen L. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain*. 2009;141:60-69.

68. Zhang X, Strassman AM, Novack V, Brin MF, Burstein R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia*. 2016;36:875-886.

69. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, VanDenburgh AM. Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache*. 2007;47:486-499.

70. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:921-936.

71. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder JM. Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2001;41:658-664.

72. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2000;40:300-305.

73. 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;14:92.



74. 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;11:2343–2351.
75. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1–211.
76. Bratbak DF, Nordgård S, Stovner LJ, et al. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxin A for the treatment of intractable chronic migraine. *Cephalalgia.* 2017;37:356–364.
77. Yoshida K. Sphenopalatine Ganglion Block with Botulinum Neurotoxin for Treating Trigeminal Neuralgia Using CAD/CAM–Derived Injection Guide. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache.* 2020;34 (2):135-140
78. Cella DF, Bonomi AE. Measuring quality of life: 1995 update. *Oncology (Williston Park).* 1995;9(11 Suppl):47-60.
79. Stenson KM, MacCracken E, List M, et al: Swallowing function in patients with head and neck cancer prior to treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*2000; 126:371- 377.
80. List M, Bilir S. Functional outcomes in head and neck cancer. *Seminars in Radiation Oncology.* 2004;14(2):178-189
81. Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: A review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol.* 2017; 13: 833–841, doi:10.2217/fon-2016-0423.
82. Schreiber KL, Kehlet H, Belfer I, Edwards RR. Predicting, preventing and managing persistent pain after breast cancer surgery: The importance of psychosocial factors. *Pain Manag.* 2014;4:445–459, doi:10.2217/pmt.14.33.



83. Stubblefield M. Radiation Fibrosis Syndrome: Neuromuscular and Musculoskeletal Complications in Cancer Survivors. *PM&R*. 2011;3(11):1041-1054
84. Fisher J, Scott C, Stevens R, Marconi B, Champion L, Freedman GM, Asrari F, Pilepich MV, Gagnon JD, Wong G. Randomized phase III study comparing best supportive care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group [RTOG] 97-13. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;48: 1307-1310.
85. Chargari C, Fromantin I, Kirova YM. Importance of local skin treatments during radiotherapy for prevention and treatment of radio-induced epithelitis. *Cancer Radiother.* 2009;13: 259-266.
86. Kirova YM, Fromantin I, De Rycke Y, Fourquet A, Morvan E, Padiglione S, Falcou MC, Campana F, Bollet MA. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy-results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol.* 2011; 100: 205-209.
87. Fleming JA, O'Connor BD. Use of lidocaine patches for neuropathic pain in a comprehensive cancer center. *Pain Res. Manag.* 2009; 14: 381-388.
88. Mittal S and Jabbari B.. Botulinum Neurotoxins and Cancer—A Review of the Literature. *Toxins.* 2020; 12(1):32.
89. Mailly M, Benzakin S, Chauvin A, Brasnu D, Ayache D. Radiation-induced head and neck pain: Management with botulinum toxin a injections. 2019;23(4):312-315.
90. Bach C, Wagner I, Lachiver X, Baujat B, Chabolle F. Botulinum toxin in the treatment of post-radiosurgical neck contracture in head and neck cancer: A novel approach. *European Annals of*



Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. 2012;129(1):6-10

91. Mittal S, Machado D, Jabbari B. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Focal Cancer Pain After Surgery and/or Radiation. *Pain Medicine*. 2012;13(8):1029-1033

92. Van Daele D, Finnegan E, Rodnitzky R, Zhen W, McCulloch T, Hoffman H. Head and Neck Muscle Spasm After Radiotherapy. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2002;128(8):956.

93. Dana M, Cohen M, Morbize J, Marandas P, Janot F, Bourhis J. Botulinum toxin for radiation-induced facial pain and trismus. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2008;138(4):459-463.

94. Vezdrevanis, K. Prostatic carcinoma shrunk after intraprostatic injection of botulinum toxin. *Urol. J*. 2011; 8: 239–241.

95. Ulloa F, González-Juncà A, Meffre D, Barrecheguren PJ, Martínez-Mármol R, Pazos I, Olivé N, Cotrufo T, Seoane J, Soriano E. Blockade of the SNARE protein syntaxin 1 inhibits glioblastoma tumor growth. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0119707, doi:10.1371/journal.pone.0119707.

96. He D, Manzoni A, Florentin D, Fisher W, Ding Y, Lee M, Ayala G. Biologic effect of neurogenesis in pancreatic cancer. *Hum. Pathol*. 2016; 52: 182–189, doi:10.1016/j.humpath.2016.02.001.

97. Karsenty G, Rocha J, Chevalier S, Scarlata E, Andrieu C, Zouanat FZ, Rocchi P, Giusiano S, Elzayat EA, Corcos J. Botulinum toxin type A inhibits the growth of LNCaP human prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Prostate* 2009; 69: 1143–1150, doi:10.1002/pros.20958.

98. Nam HJ, Kang JK, Chang JS, Lee MS, Nam ST, Jung HW, Kim SK, Ha EM, Seok H, Son SW et al. Cells transformed by

PLC-gamma 1 overexpression are highly sensitive to clostridium difficile toxin A-induced apoptosis and mitotic inhibition. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2012, 22: 50–57, doi:10.4014/jmb.1107.07018.

99. Proietti S, Nardicchi V, Porena M, Giannantoni A. Attività della tossina botulinica A in linee cellulari di cancro prostatico [Botulinum toxin type-A toxin activity on prostate cancer cell lines]. *Urologia.* 2012;79: 135–141, doi:10.5301/RU.2012.9254.

100. Bandala C, Perez-Santos JL, Lara-Padilla E, Delgado Lopez G, Anaya-Ruiz M. Effect of botulinum toxin A on proliferation and apoptosis in the T47D breast cancer cell line. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14: 891–894, doi:10.7314/apjcp.2013.14.2.891.

101. Bandala C, Cortés-Algara AL, Mejía-Barradas CM, Ilizaliturri-Flores I, Dominguez-Rubio R, Bazán-Méndez et al. Botulinum neurotoxin type A inhibits synaptic vesicle 2 expression in breast

cancer cell lines. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8: 8411–8418.

102. Rust A, Leese C, Binz T, Davletov B. Botulinum neurotoxin type C protease induces apoptosis in differentiated human neuroblastoma cells. *Oncotarget* 2016; 7: 33220–33228, doi:10.18632/oncotarget.8903

103. Huang X, Wheeler MB, Kang YH, Sheu L, Lukacs GL, Trimble WS, Gaisano HY. Truncated SNAP-25 (1-197), like botulinum neurotoxin A, can inhibit insulin secretion from HIT-T15 insulinoma cells. *Mol. Endocrinol.* 1998; 12:1060–1070, doi:10.1210/mend.12.7.0130.

104. Hajighasemlou S, Alebouyeh M, Rastegar H, Manzari MT, Mirmoghtadaei M, Moayedi B et al. Preparation of Immunotoxin Herceptin Botulinum and Killing Effects on Two Breast Cancer Cell Lines. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015;16:



5977– 5981,
doi:10.7314/apjcp.2015.16.14.5977.

105. Cheng YT, Chung YH, Kang HY, Tai MH, Chancellor MB, Chuang YC. OnobotulinumtoxinA Has No Effects on Growth of LNCaP and PC3 Human Prostate Cancer Cells. *Low. Urin. Tract Symptoms.* 2013; 5: 168–172, doi:10.1111/luts.12003.

106. Ansiaux R, Gallez B. Use of botulinum toxins in cancer therapy. *Expert*

Opin. Investig. Drugs. 2007; 16: 209–218, doi:10.1517/13543784.16.2.209

107. Coarfa C, Florentin D, Putluri N, Ding Y, Au J, He D, Ragheb A, Frolov A, Michailidis G, Lee M et al. Influence of the neural microenvironment on prostate cancer. *Prostate.* 2018;78: 128–139, doi:10.1002/pros.23454.