



Toxina botulínica en el tratamiento del síndrome de dolor miofascial

Botulinum toxin for the treatment of myofascial pain syndrome

D. C. Nájera Losada¹, J. C. Pérez Moreno¹ y A. Mendiola de la Osa²

¹Unidad del Dolor, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España. ²Unidad del Dolor, Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid, España

RESUMEN

Las infiltraciones con toxina botulínica han sido utilizadas en el tratamiento del dolor asociado a múltiples patologías, como distonias focales, espasticidad, cefaleas y dolor miofascial. Sin embargo, los resultados de los diferentes estudios realizados con toxina botulínica en el síndrome de dolor miofascial (SDM) son contradictorios. El objetivo de la presente revisión es analizar la evidencia de la eficacia de la toxina botulínica tipo A (TBA) frente a placebo en la disminución del dolor crónico de origen miofascial.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Web of Science (WoS), Scielo y Scopus, utilizando las siguientes palabras clave: dolor miofascial, punto gatillo, toxina botulínica y bótox. Los estudios que cumplieron los criterios inclusión fueron once ensayos clínicos que comparaban la TBA frente a solución salina normal (SSN).

Aunque en la mayoría de los ensayos clínicos analizados no podemos evidenciar un beneficio de la TBA frente a SSN, no sería acertado concluir que la toxina botulínica no está indicada en el tratamiento de dolor asociado al SDM, dado que existe una selección de pacientes muy heterogénea, hay una gran variabilidad en la dosis de toxina botulínica, se usan diferentes técnicas de infiltración de los puntos gatillo (PG), la duración de los estudios es variable y no hay estudios que realicen un análisis costo-efectivo.

Se necesitan ensayos clínicos más específicos, con muestras más homogéneas, que nos permitan sacar conclusiones acerca del papel de la TBA en el tratamiento del SDM.

Palabras clave: Dolor miofascial, punto gatillo, toxina botulínica, bótox.

ABSTRACT

Botulinum toxin injections have been used in pain treatment associated with pathologies such as focal dystonia, spasticity, headaches and myofascial pain. However, results from botulinum toxin trials in myofascial pain syndrome (MPS) are contradictory.

The objective of this paper is to analyze the evidence of botulinum toxin type A (BTA) efficacy compared to placebo in myofascial pain management. Literature search was performed in PubMed, Web of Science (WoS), Scielo and Scopus, using the following key words: myofascial pain, trigger point, botulinum toxin and botox. Eleven clinical trials comparing BTA versus normal saline solution (NSS) met the inclusion criteria. Although most of the clinical trials analyzed cannot demonstrate a BTA superiority, it would not be correct to conclude that botulinum toxin is not indicated in myofascial pain treatment due to the great heterogeneous patient selection, variability in BTA doses, different trigger points (TP) injections techniques, variability in trials duration, and absence of cost-effective analysis.

More specific clinical trials are required using homogeneous samples to provide conclusive evidence for BTA in the MPS treatment.

Key words: Myofascial pain, trigger point, botulinum toxin, botox.

Recibido: 15-02-2021
Aceptado: 17-04-2021

INTRODUCCIÓN

El SDM es una patología de origen musculoesquelético muy frecuente en la población general e infra- diagnosticada en varias ocasiones. Se define como un dolor muscular regional asociado a la presencia de PG. A su vez estos PG son descritos como una banda tensa muscular, hipersensible, que al palparla genera un dolor referido y una contracción muscular [1,2].

El SDM puede ser clasificado como un síndrome primario donde no hay relación con otras patologías, o secundario que ocurre en conjunto con otras patologías dolorosas como el síndrome del latigazo, dolor radicular, osteoartritis, fibromialgia y fracturas [3].

La etiología y fisiopatología exacta de los PG miofasciales todavía es desconocida. Se ha sugerido que su desarrollo está relacionado con un exceso en la liberación de acetilcolina, produciendo una contracción muscular mantenida con la posterior formación de un PG [1]. Esta contracción muscular mantenida lleva a un incremento de la concentración de neurotransmisores nociceptivos e inflamatorios dentro del PG, que lo convierten en un estímulo nociceptivo permanente, facilitando la sensibilización central, generando un cuadro de dolor crónico [1].

En etapas tempranas del SDM, la sensibilización central puede revertirse con el tratamiento farmacológico (usando AINE, corticoides, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores, relajantes musculares), o mediante la punción de los PG con anestésico local (con o sin corticoide), punción seca y fisioterapia. Dado que el beneficio a largo plazo de estos tratamientos es transitorio, los resultados pueden ser incompletos persistiendo el dolor en el PG. Buscando un tratamiento a largo plazo se escogió la toxina botulínica (fuera de ficha técnica) debido a su larga duración de acción y a su efecto localizado en el propio PG, que teóricamente podría ser efectiva evitando recurrencias, ya que provocaría la disminución de la actividad eléctrica a este nivel, inhibiendo la contracción muscular y previniendo la reaparición del punto doloroso. La TBA también ha sido utilizada en varios cuadros de dolor crónico asociado a distonías focales, espasticidad y cefaleas [1,4,5].

La TBA tiene una historia muy interesante, fue descrita en Alemania por Justinus Kerner en el siglo XVIII (como un cuadro de lo que ahora conocemos como botulismo) tras una epidemia producida por el consumo de salchichas envenenadas (*botulus* en latín significa "salchicha"). Kerner pensaba que existía una toxina que afectaba la conducción nerviosa autonómica y motora que podría ser eficaz en situaciones de hiperexcitabilidad si se usaba en dosis bajas. Posteriormente comenzaron las hipótesis acerca de los posibles usos terapéuticos de la toxina, pero no fue hasta 1977 cuando la FDA (Food and Drug Administration) dio la autorización a Alan B. Scott para el estudio de la TBA en humanos. Scott fundó la compañía Oculinum que produciría la TBA y esto permitió a los demás investigadores hacer estudios con este compuesto. Antes de finalizar 1980, la TBA ya era ampliamente utilizada para el tratamiento del estrabismo, blefaroespasmos, distonías, espasmo hemifacial y espasticidad. En la actualidad las indicaciones de la TBA se han expandido

de forma exponencial, debido en parte a su mecanismo de acción, ya que ahora se conoce que la TBA actúa en múltiples niveles como lo explicaremos más adelante [6].

La TBA altera la contracción muscular evitando que se libere acetilcolina en la unión neuromuscular. En la terminación nerviosa motora se produce una endocitosis de la molécula mediada por su cadena pesada. Posteriormente se rompe el puente disulfuro que existe entre la cadena pesada y ligera, ocasionando la liberación de la cadena ligera al citosol, lo que va a producir la ruptura de los receptores de proteínas de fijación soluble (SNARE) que son los que fijan las vesículas sinápticas a la membrana celular. Por lo tanto, se evita la unión y posterior fusión de estas vesículas en el interior de la membrana, impidiendo la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina. Este proceso tarda en establecerse entre dos a tres días, y pasado este tiempo empieza aparecer la debilidad muscular. La mejoría clínica se percibe hacia la tercera semana, con un efecto máximo observado a los dos meses de la inyección. La debilidad muscular puede tener una duración de seis meses, sin embargo el efecto clínico dura en promedio tres meses, que es el tiempo que tarda en regenerarse la terminación nerviosa creando nuevas conexiones con la placa motora [5].

En pacientes con distonía se ha visto mejoría del dolor antes de los cinco días de la administración de la toxina o incluso pasados los tres meses de su inyección, lo que indica que existe un efecto analgésico diferente al descrito previamente [5].

Aunque la TBA inhibe la liberación de neurotransmisores en los nociceptores periféricos, no todas las células nerviosas exhiben receptores para la toxina. Por lo tanto, el efecto a nivel de las terminaciones nerviosas sensitivas no es tan predecible como el observado en la terminaciones nerviosas motoras [5].

En la migraña, en donde existe una sensibilización del sistema trigeminal, la TBA administrada de forma subcutánea disminuye la percepción e intensidad de dolor, la hiperalgesia secundaria y el flujo sanguíneo en la zona afectada. En este caso, el efecto de la TBA estaría mediado por su acción en las fibras C y en el receptor TRPV1 [5].

Se ha descrito un efecto adicional de la TBA en el espasmo hemifacial debido a que la toxina es tomada con mayor avidez por las terminaciones nerviosas de los músculos que muestran una mayor actividad, como son los implicados en los movimientos involuntarios [6].

En modelos de dolor inflamatorio inducido por la administración de formalina en la pata de la rata, se ha encontrado que la TBA reduce la liberación de sustancia P y glutamato. A nivel periférico, la TBA disminuye la inflamación y la acumulación local de glutamato, mejorando las escalas de valoración del dolor en la rata. A nivel central, la TBA viaja a través del cordón espinal, inhibiendo la liberación de sustancia P desde las neuronas espinales. En el modelo de dolor isquémico secundario a la ligadura del nervio ciático en la rata, la inyección de TBA en la pata afectada ha demostrado una reducción en la liberación de interleucinas nociceptivas y un aumento compensatorio de las interleucinas antinociceptivas, con la posterior mejoría en los comportamientos de dolor del animal. En estudios

in vitro, la aplicación de TBA en las células cultivadas inhibe la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), glutamato y otros mediadores del dolor, datos muy interesantes ya que son extrapolables a los humanos. Se ha descrito otro efecto interesante de la TBA provocando una inhibición de la función de los canales de sodio en las neuronas sensitivas y en la periferia, lo que puede jugar un papel muy importante en la transmisión del dolor. Recientemente, estudios en animales y en voluntarios sanos sugieren un efecto analgésico central de la TBA, ya que han demostrado mejoría del dolor en las dos extremidades afectadas con la aplicación unilateral de la toxina, pero se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos [7].

Como resumen de lo anteriormente mencionado, la TBA podría actuar en múltiples niveles, alterando la transmisión dolorosa en el sistema nervioso central y periférico, disminuyendo las manifestaciones conductuales secundarias al dolor gracias a una gran variedad de mecanismos; entre estos, su efecto mediando la nocicepción que es casi tan importante como su efecto a nivel de la unión neuromuscular.

Por otro lado, la terapia física ha demostrado ser beneficiosa en el SDM, sin embargo, hay pacientes que tienen dificultad para completar la fisioterapia debido al dolor severo por el espasmo que es refractario al tratamiento convencional. Por lo tanto, una relajación mantenida con TBA podría aliviar el dolor de forma prolongada, permitiendo que los pacientes sean capaces de completar los programas de rehabilitación física que finalmente produzca un alivio del dolor a largo plazo [1].

Sin embargo, la eficacia de la TBA continúa siendo desconocida debido al limitado número de estudios, tamaño de las muestras usadas y la variabilidad de las dosis empleadas por cada PG [2,8].

Los efectos adversos de TBA están muy documentados e incluyen: debilidad muscular excesiva, debilidad de la musculatura adyacente a los músculos infiltrados, debilidad de músculos de otras zonas corporales por diseminación hematógena, xerostomía, disminución del sudor y de la lubricación ocular, rash, sintomatología gripal, síndrome similar a la neuritis braquial, equimosis, sangrado y dolor en el sitio de la inyección [1]. La mayoría de los efectos secundarios obtenidos en los estudios realizados con TBA en el SDM están relacionados con síntomas pseudogripales y debilidad muscular localizada, que son transitorios y suelen estar resueltos en 7 a 10 días [1].

OBJETIVO

El principal objetivo de la presente revisión es valorar la eficacia de la TBA frente a SSN (placebo) en la disminución del dolor crónico de origen miofascial.

ESTUDIOS CONSIDERADOS EN LA PRESENTE REVISIÓN

Se tuvieron en cuenta solamente ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble ciegos, con el fin de obtener estudios con un número bajo de sesgos o variables de confusión.

ESTUDIOS QUE NO FUERON CONSIDERADOS EN ESTA REVISIÓN

Ensayos clínicos con una muestra inferior a 10 pacientes en alguno de los grupos a comparar, estudios observacionales, estudios de casos clínicos y en general cualquier tipo de estudio que no fuera aleatorizado. Tampoco se tuvo en cuenta estudios que comparan la TBA con otro tipo de inyección que tuviera un medicamento (por ejemplo, anestésico local o corticoide). Se excluyó de esta revisión estudios relacionados con dolor miofascial de origen craneofacial y pélvico.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Web of Science (WoS), Scielo y Scopus, utilizando los operadores booleanos AND/OR y las siguientes palabras clave: dolor miofascial, punto gatillo, toxina botulínica y bótox. Inicialmente la búsqueda de estas palabras fue realizada en el título, resumen y palabras clave, encontrando 452 artículos (Figura 1). Al excluir los capítulos de libros, comunicaciones de congresos y limitar la búsqueda a trabajos realizados en humanos, presentados en inglés o español, publicados desde enero de 2000 hasta mayo de 2020; el número de artículos que encontramos fue de 346 artículos. Centrando la búsqueda de las palabras clave en los títulos de los artículos en-

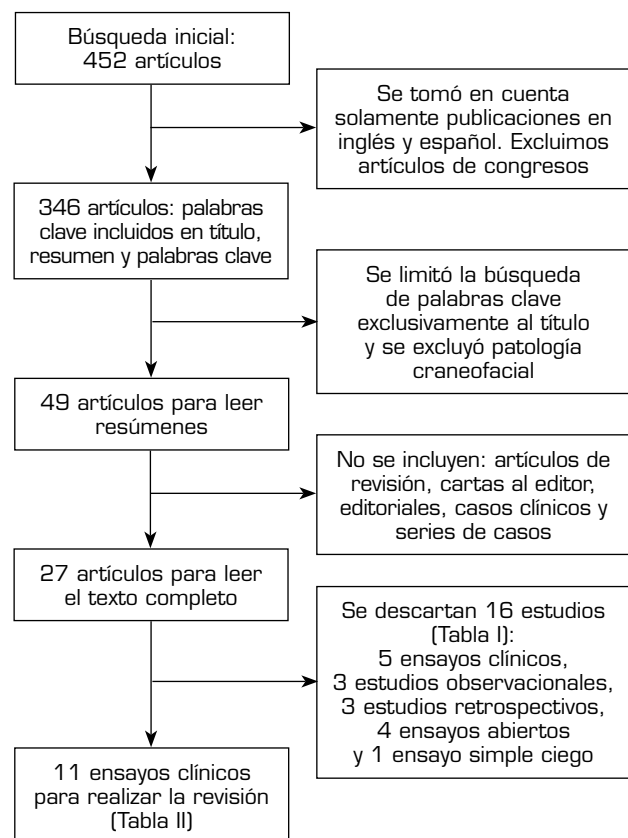


Fig. 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de los estudios de la revisión.

contrados, obtuvimos 65 artículos. Después de leer los títulos de los artículos, encontramos que existían varios metanálisis relacionados con dolor miofascial craneofacial (principalmente asociados a desórdenes o disfunción temporomandibular), así que se excluyeron de la presente revisión los estudios relacionados con esta región anatómica, con lo que obtuvimos 49 artículos; de estos se excluyeron: artículos de revisión, cartas al editor, editoriales, casos clínicos y series de casos, quedando finalmente 27 artículos para leer a texto completo.

De los 27 artículos se descartaron 16 (Tabla I) porque no cumplían los criterios de inclusión de la presente revisión. No se incluyeron 5 ensayos clínicos: el primer ensayo clínico evaluaba el efecto de la electroestimulación motora vs. sensitiva asociada a la TBA en PG [9], el segundo ensayo clínico comparaba SSN vs. anestésico local con corticoide [10], el tercer ensayo clínico comparaba la TBA sola o asociada a lidocaína [11], el cuarto ensayo clínico comparaba la TBA frente a la bupivacaína [12] y el quinto ensayo clínico comparaba

TABLA I
ESTUDIOS DESCARTADOS DE LA PRESENTE REVISIÓN

Autor	Año	Razón para descartar el estudio	Resultados del estudio	Conclusión
Porta	2000	Ensayo clínico que compara TBA vs. metilprednisolona. No hay grupo placebo	TBA es superior a la metilprednisolona	Positiva
Wheeler y cols.	2001	Estudio retrospectivo de una cohorte	TBA disminuye el dolor miofascial multifocal durante un periodo de tiempo prolongado	Positiva
Carrasco y cols.	2003	Estudio retrospectivo que compara TBA vs. mezcla (anestésico local con corticoide)	TBA tiene un efecto más prolongado que la mezcla	Positiva
Lang	2003	Ensayo clínico abierto que compara TBA y TBB	TBA consigue una mayor reducción de la EVA que la TBB, sin eventos adversos sistémicos	Positiva
De Andrés y cols.	2003	Ensayo clínico abierto que analiza la eficacia de la TBA	Correlación positiva de la TBA y la EVA/discapacidad física/escala depresión-ansiedad	Positiva
Kamanli y cols.	2004	Ensayo clínico simple ciego que compara TBA vs. lidocaína vs. punción seca	Lidocaína es más costo-efectiva que TBA y la punción seca	Negativa
Graboski y cols.	2005	Ensayo clínico con muestra inferior a 10 pacientes y sin grupo placebo	Bupivacaína es más costo-efectiva que la TBA en el SDM	Negativa
Castro y cols.	2006	Estudio observacional prospectivo	TBA es efectiva y segura	Positiva
Torres y cols.	2010	Estudio observacional prospectivo	TBA es efectiva en SDM al disminuir la EVA y mejorar la calidad de vida	Positiva
Jerosch y cols.	2012	Ensayo clínico abierto que compara dosis diferentes de TBA	Ambas dosis de TBA son efectivas en el alivio del dolor	Positiva
Seo y cols.	2013	Ensayo clínico que compara estimulación eléctrica sensitiva vs. motora asociada a la TBA	Estimulación sensorial fue superior a la motora en la mejoría de la EVA	No aplica
Avendaño-Coy y cols.	2014	Estudio retrospectivo	TBA junto con fisioterapia se debe considerar en el SDM refractario	Positiva
Velazquez-Rivera y cols.	2014	Ensayo clínico que compara TBA vs. TBA + lidocaína	Diferencia significativa entre los dos grupos al tercer día	Positiva
Cartagena-Sevilla y cols.	2016	Estudio en dos fases: retrospectiva y ensayo clínico abierto	TBA disminuye la EVA durante un periodo de tiempo prolongado	Positiva
Kim y cols.	2018	Estudio observacional que evalúa seguridad y eficacia de la TBA (Nabota®)	Mejoría de la EVA y la calidad de vida en el SDM. TBA segura y efectiva	Positiva
Roldan y cols.	2020	Ensayo clínico que compara SSN vs. mezcla (anestésico local con corticoide)	Es preferible usar SSF para infiltración de PG	Negativa

PG: punto gatillo. SDM: síndrome dolor miofascial. EVA: escala visual analógica. TBA: toxina botulínica tipo A. SSN: solución salina normal.

la TBA frente a metilprednisolona [13]; 3 estudios observacionales prospectivos [14-16], 3 estudios retrospectivos [3, 17, 18], 4 ensayos clínicos abiertos [19-22] y 1 ensayo clínico simple ciego [23].

Finalmente tomamos en cuenta para realizar la presente revisión 11 ensayos clínicos (Tabla II) que comparaban la TBA frente a SSN.

ANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS

Aunque la calidad de los ensayos clínicos tomados para la presente revisión es muy buena (tienen una puntuación igual o mayor a cuatro en la escala de Jadad), el análisis de estos es complejo porque hay muchos aspectos que varían en cada estudio: diseño, criterios de inclusión, localización de los PG, número y lugar de las infiltraciones, duración del estudio, dosis de toxina y la forma de medir los resultados. Además, no todos informan si mantuvieron la analgesia habitual, el inicio de la terapia física, medicación de rescate y otras terapias complementarias durante el desarrollo de los estudios; lo cual impone un reto importante al sacar conclusiones sobre la utilidad de la TBA en el SDM.

Ojala y cols. [24] compararon pequeñas dosis de TBA (15-35 U) frente a SSN; infiltraban de tres a siete PG a nivel de trapecio, elevador de la escápula e infraespinoso. Las infiltraciones fueron guiadas por electromiografía (EMG). En este estudio, los autores refieren que el uso del algómetro (para cuantificar el umbral del dolor a la presión) es una medida fiable y objetiva, que se complementa con la EVA. No encontraron ninguna diferencia en la puntuación de dolor; ni en el umbral de dolor generado por la presión en el PG al usar dosis bajas de toxina en la musculatura cervical.

Wheeler y cols. [25] compararon la eficacia de la TBA frente a SSN en PG de la musculatura cervical (principalmente trapecios y parte baja cervical). Ellos no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejoría en la escala de dolor cervical y de discapacidad (NPAD), calidad de vida (con la encuesta SF-36), ni en la puntuación en la evaluación global del paciente. Por el contrario, encontraron una alta incidencia de efectos secundarios, principalmente debilidad de la musculatura intervenida. Un punto desfavorable que podría presentar este trabajo es que la mayoría de los pacientes estudiados tenían un SDM de larga evolución (en promedio ocho años), el cual puede ser difícil de controlar dada la complejidad del dolor ya estructurado. Los autores también hacen énfasis en la importancia de combinar la TBA con terapia física para optimizar el tratamiento y plantean que sesiones repetidas con bajas dosis de TBA podrían ser efectivas.

Lew y cols. [26] compararon la eficacia de la TBA frente a SSN a nivel de la musculatura cervical y dorsal alta: trapecio, elevador de la escápula, esplenio de la cabeza y otros músculos de la región posterior del cuello. Infiltraban 50 U por PG, sin exceder la dosis total de 200 U o 100 U en cada lado (no se infiltraban más de dos músculos en cada lado). En sus resultados encontraron que la TBA mejoró el dolor y la discapacidad cervical, pero al compararla con los resultados del grupo control (SSN), no encontraron una diferencia

estadísticamente significativa. Concluyeron que este resultado podría deberse a un efecto placebo.

Göbel y cols. [27] compararon dos grupos (TBA vs. SSN). Su objetivo principal fue valorar el porcentaje de pacientes que tenían dolor leve o ausencia de dolor después de cinco semanas de haber administrado la TBA en la musculatura dorsal alta. A diferencia de otros autores, ellos usaron dosis máximas más altas de TBA (40 U por PG, máximo de diez PG). Los resultados de su estudio fueron favorables: administrando 400 U de TBA en diez PG, hubo una mejoría significativa en la EVA desde la quinta hasta la octava semana, asociado a la presencia de más días sin dolor por semana hasta la duodécima semana.

Ferrante y cols. [28] compararon la eficacia de tres dosis diferentes de TBA (10, 25 y 50 U) frente a SSN en la infiltración de PG. Este es el único ensayo clínico que estandarizó un régimen tratamiento médico concomitante (amitriptilina, ibuprofeno y paracetamol), asociado a terapia física. Los autores no encontraron diferencias entre los grupos de TBA y SSN en cuanto a la disminución del dolor en la EVA, algometría de presión y medicación de rescate. A diferencia del estudio de Göbel y cols. donde infiltraron diez PG, este estudio no incluyó a los pacientes que tenían más de cinco PG activos a nivel cervical y de hombros (máximo se podían infiltrar cinco PG). Estos criterios de inclusión podrían hacernos pensar que la severidad del SDM en estos pacientes fuese menor y si se tiene en cuenta que se les administró de forma concomitante tres fármacos analgésicos asociados a la terapia física, podríamos intuir que un paciente con un SDM leve (como se presenta en este caso) mejoraría con un tratamiento médico convencional sin necesidad de técnicas intervencionistas; por lo tanto, los resultados de este estudio deben valorarse con mucho cuidado.

Gerama y cols. [29] incluyeron en su estudio pacientes con un dolor muy específico: dolor en el hombro que se irradiaba al brazo de más de seis meses de evolución, asociado a un PG del músculo infraespinoso. Como puntos negativos observamos que se excluían pacientes que tuviesen de forma concomitante PG en otros músculos ipsilaterales (trapecio, supraespinoso) y 12 pacientes (7 del grupo de la TBA y 6 del grupo control) tenían un diagnóstico asociado de síndrome de dolor regional complejo. Los autores concluyeron que la TBA administrada en el PG del músculo infraespinoso produce una disminución importante de la actividad de la placa motora pero no tiene efecto en la intensidad o el umbral del dolor.

Benecke y cols. [30] utilizaron un protocolo de diez PG a infiltrar de forma estandarizada en pacientes con dolor cervical y de hombros de origen miofascial, administrando 40 U de TBA por PG. Este trabajo tiene la misma metodología empleada que el estudio de Göbel y cols. a excepción de la estandarización de las zonas a infiltrar. Al comparar estos dos estudios, los autores refieren que administrar TBA en PG individualizados tiene un efecto más temprano y de mayor duración que el régimen de PG estandarizados.

De Andrés y cols. [31] evaluaron el dolor miofascial a nivel lumbar, seleccionaron el músculo cuadrado lumbar y el músculo iliopsoas, por la facilidad para su exploración y por el patrón de dolor referido desencadenado al presionar el PG. Un punto positivo de este estudio

TABLA II
ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN LA PRESENTE REVISIÓN

Autor	Año	Diseño del estudio	Localización del dolor	Duración del dolor	Dosis de toxina	Número pacientes	Edad media	Sexo (M/F)	Tratamiento adicional	Duración del estudio	Indicadores evaluados	Resultados	Conclusión
Wheeler y cols.	2001	Doble ciego, randomizado	Cuello	> 3 meses	2 grupos: I. 231.20 II. SSN	I. 25 II. 25	I. 43 II. 45	12/38	No lo mencionan	16 semanas	NPAD (escala dolor cervical y discapacidad). SF-36. Evolución global	No hay ningún beneficio al usar TBA al compararla con SSF. Alta incidencias de eventos adversos con TBA	Negativo
Ferrante y cols.	2005	Doble ciego, randomizado	Cuello y hombros	> 6 meses	4 grupos: I. 10 U II. 25 U III. 50 U IV. SSN	I. 32 II. 34 III. 31 IV. 35	I. 43,3 II. 46,6 III. 46,5 IV. 45,3	52/80	Amitriptilina, ibuprofeno y paracetamol. Terapia física	12 semanas	EVA a las 24 h y 1, 2, 4, 6, 8, 12 semanas. Medicación de rescate. Umbral del dolor a la presión. SF-36	No diferencias en la EVA, umbral de dolor a la presión, medicación de rescate ($p > 0,05$). Puntuación baja en la escala SF-36 al grupo de TBA ($p < 0,05$)	Negativo
Ojala y cols.	2006	Doble ciego, randomizado, cruzado	Cuello y hombros	> 2 meses	2 grupos: I. 15-35 U (28,6) II. SSN	I. 15 II. 16	I. 44,9 II. 43,8	3/28	Se les permitía usar paracetamol. Solo 7 usaron AINE	4 semanas	EVA. Umbral del dolor a la presión a las 4 semanas	No diferencias en la EVA a nivel cervical, ni el aumento del umbral al dolor a la presión ($p > 0,05$)	Negativo
Göbel y cols.	2006	Doble ciego, randomizado	Dorsal alto	6 a 24 meses	2 grupos: I. 40 U/PG (máximo 400 U) II. SSN	I. 75 II. 70	I. 44 II. 45	29/116	Se suspendió tratamiento analgésico progresivamente previo al estudio	12 semanas	Presencia de dolor leve o no dolor en la semana 5, EVA, duración del sueño, mejoría de PG, número de días sin dolor por semana	Mejoría de la EVA durante la semana 5 a la 8 ($p < 0,05$), mayor número de días por semana sin dolor desde la 5 a la 12 semana ($p < 0,05$)	Positivo
Gerama y cols.	2006	Doble ciego, randomizado	Hombro	> 6 meses	2 grupos: I. 50 U/músculo II. SSN	I. 15 II. 15	I. 54.5 II. 46,7	12/18	No lo mencionan	4 semanas	Dolor espontáneo y dolor evocado. Actividad de la placa motora. Umbral del dolor a la presión. Alivio del dolor	No diferencias en la disminución del dolor espontáneo ($p = 0,53$) y evocado ($p = 0,90$). Hay una disminución de la actividad de la placa motora con la TBA ($p < 0,05$)	Negativo

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)
ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN LA PRESENTE REVISIÓN

Autor	Año	Diseño del estudio	Localización del dolor	Duración del dolor	Dosis de toxina	Número pacientes	Edad media	Sexo (M/F)	Tratamiento adicional	Duración del estudio	Indicadores evaluados	Resultados	Conclusión
Lew y cols.	2008	Doble ciego, randomizado	Cervical y dorsal alto	2 a 6 meses	2 grupos: I. 50 U/ músculo (máx. 200 U total) II. SSN	I. 14 II. 15	I. 48,7 II. 48,5	20/9	Continuaban con medicación y terapia física habitual	24 semanas	EVA, SF-36, NDI. Registro basal, 2 semanas, meses 1, 2, 3, 4 y 6 meses	BTA no mejora la EVA ni el NDI ($p > 0,05$). Mejoría en SF-36 en dolor corporal a los 2 y 4 meses ($p < 0,25$) y salud mental al mes ($p < 0,25$)	Negativo
De Andrés y cols.	2010	Doble ciego, randomizado	Lumbar	> 6 meses	3 grupos: I. 50 U (25 U/músculo). II. SSN III. Bupivacaína 0,25 %	I. 27 II. 14 III. 13	I. 51 II. 51 III. 51	8/20	Continuaban con medicación habitual	12 semanas	EVA basal y a los 15, 30 y 90 días. Mejoría de sus actividades diarias y del estado psicológico	No mejoría de la EVA, ni de las actividades diarias de los pacientes o de su estado psicológico	Negativo
Fenollosa y cols.	2011	Doble ciego, randomizado	Cervico-dorsal	> 2 años	2 grupos: I. 100-300 U/músculo (máx. 500 U). II. SSN	I. 12 II. 12	I. 41 II. 44,8	2/22	Continuaban con medicación habitual e iniciaban fisioterapia previa al estudio	12 semanas	EVA y umbral del dolor a la presión	No mejoría de la EVA ($p = 0,83$). No mejoría del umbral de dolor a la presión de los PG ($p = 0,74$)	Negativo
Benecke y cols.	2011	Doble ciego, randomizado	Cuello y hombros	6 a 24 meses	2 grupos: I. 40 U/ PG (máximo 400 U) II. SSN	I. 81 II. 72	I. 48 II. 45	52/96	Se suspendió tratamiento analgésico progresivamente previo al estudio	12 semanas	Presencia de dolor leve o no dolor en la semana 5, EVA, número de días sin dolor por semana	Mejoría de la EVA desde la semana 8 ($p = 0,008$). Disminución del dolor diario en la semana 9 y 10 ($p = 0,04$)	Positivo
Nicol y cols.	2014	Doble ciego, randomizado	Cuello y hombros	> 8 meses	2 grupos: I. 25-50 U/ músculo (máx. 300 U). II. SSN	I. 29 II. 25	I. 48,8 II. 47,4	12/42	Les permitían usar ibuprofeno y tramadol	26 semanas	EVA. BPI (brief pain inventory), NDI, SF-36. Cefalea	Mejoría de la EVA y de la calidad de vida (principalmente actividad general y sueño). Disminución del número de cefaleas	Positivo
Kwan-chuay y cols.	2015	Doble ciego, randomizado	Cuello y hombros	> 3 meses	2 grupos: I. 20 U II. SSN	I. 24 II. 24	I. 39,8 II. 38,8	6/42	Solo tenían permitido usar paracetamol	6 semanas	EVA. Umbral del dolor a la presión a las 3 y 6 semanas	No mejoría de la EVA ($p = 0,11$). Disminución del umbral del dolor a la presión a las 6 semanas ($p = 0,03$)	Negativo

es que guiaron la punción por fluoroscopia. No encontraron que la TBA disminuya la EVA, ni tampoco que mejore las actividades diarias o el estado psicológico de los pacientes estudiados. Solamente encontraron una disminución de la EVA postinfiltración y dado el alto coste de la TBA, los autores consideraron que la TBA debería ser usada solo en casos de dolor refractario a otras técnicas invasivas.

Nicol y cols. [1] presentaron un estudio con una metodología diferente, ya que antes de hacer el ensayo clínico, realizaron un test con TBA para conocer qué pacientes iban a tener una respuesta positiva a las seis semanas. Los autores no solo valoraron la EVA, sino también la calidad de vida (encuesta SF-36), la discapacidad (mediante el índice de discapacidad cervical: NDI) y la cefalea (frecuencia y duración). Los autores infiltraron los músculos cervicales, pero no los músculos estabilizadores de la escápula (infraespinoso, supraespinoso y romboides), por la posibilidad de empeorar la sintomatología al debilitar los mismos. La dilución que realizaron fue de 25 U/ml y se inyectó un máximo de 300 U. La TBA fue administrada en la mitad del espesor del músculo doloroso, independientemente de la localización de los PG.

En sus resultados encontraron que tras 26 semanas de haber administrado la TBA, había una disminución de la EVA, mejoría de la actividad general y mejoría del sueño; también encontraron una disminución en el número de episodios de cefalea por semana. Por otro lado, los pacientes que recibieron placebo tuvieron un empeoramiento del dolor y de su calidad de vida, lo cual nos demuestra el efecto residual en los pacientes que habían recibido TBA en la primera fase de este estudio, y que las diferencias observadas en esta segunda fase no solamente se deben a un efecto placebo.

Kwanchuay y cols. [32] usaron dosis pequeñas de TBA (20 U) y limitaron su estudio al PG más doloroso a nivel del trapecio. No encontraron que la TBA redujera el dolor a las seis semanas en comparación con la SSN. Consideraron que la EVA es una medida subjetiva, incierta e inapropiada para valorar patología musculoesquelética, porque puede estar sesgada debido al dolor originado en los músculos adyacentes, sin valorar con exactitud el dolor del PG. Por el contrario, consideran que el algómetro es un instrumento que da mediciones objetivas y exactas. Concluyen que los hallazgos de su estudio son positivos porque demostraron la efectividad de la TBA en el SDM debido a un aumento en el umbral al dolor tras la administración de la toxina. Los autores también hicieron énfasis en los estiramientos del trapecio durante el tiempo del estudio.

Fenolosa y cols. [33] no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la disminución de la EVA o aumento del umbral de dolor a la presión en los PG, al comparar TBA frente a placebo. Estos autores usaron en promedio dosis de TBA de 300 U y todos los pacientes recibieron terapia física antes y durante el estudio. Aunque estadísticamente la TBA no fue superior al placebo; para los autores una mejoría en la EVA de dos puntos fue clínicamente relevante por el hecho de encontrar una disminución de la EVA del 44,6 % en el grupo de la TBA frente a un 26 % del grupo placebo en la duodécima semana. Concluyen que la TBA asociada a un tratamiento rehabilitador podría

ser útil en el tratamiento de pacientes con SDM cervical o dorsal.

DISCUSIÓN

Siguiendo el objetivo principal de la presente revisión, podríamos decir que no hubo una mejoría estadísticamente significativa en la EVA en los pacientes que recibieron TBA frente a SSN en la disminución del dolor crónico de origen miofascial en ocho de los once estudios analizados. Este hallazgo debe ser analizado en profundidad, ya que si es visto a la ligera podría llevar a concluir que la TBA no está indicada en SDM. Antes de continuar con los estudios negativos para la TBA, nos gustaría analizar los estudios positivos para TBA en SDM.

Dos de los tres estudios que tuvieron una mejoría de la EVA con TBA fueron hechos por el mismo grupo de investigadores. Los estudios tenían el mismo diseño y se diferenciaban principalmente por la técnica que siguieron para infiltrar los PG. En el estudio de Göbel y cols. se infiltraron los 10 PG más dolorosos y en el estudio de Benecke y cols. los 10 PG estaban estandarizados para todos los pacientes. Lo cual nos lleva a preguntarnos en qué se diferencia el diseño de estos estudios respecto a los demás ensayos clínicos. Hay varios puntos en el diseño que no tienen los otros trabajos: el primer punto es la intensidad de dolor, ya que los pacientes tenían un dolor moderado a severo, mientras que otros estudios donde la TBA no mostró un resultado positivo tenían un dolor leve (como Qerama y cols. y Ferrante y cols.). El segundo punto es el número de PG que debían tener los pacientes para ser incluidos en el estudio (10 o más PG), aspecto que está en relación directa con la intensidad de dolor que padecían. El tercer punto es el tiempo de evolución del dolor que tenían los pacientes antes del inicio del estudio; ellos tomaban pacientes que tuvieran dolor entre seis meses y dos años de duración, mientras que otros estudios (donde no hubo beneficio de la TBA) como los de Wheeler y cols. y Ojala y cols. tenían en promedio tiempos de evolución del dolor de 8,6 años y 10,5 años, respectivamente. Algunos autores consideraron que este tiempo de evolución es crucial, dado que pacientes con un dolor de más de 1,5 años de evolución tienen una peor respuesta a la TBA posiblemente por cambios fibróticos en las fibras musculares afectadas [34,35]. Consideramos que estos tres puntos podrían ser importantes a la hora de valorar los resultados positivos de la TBA en el SDM.

El tercer estudio positivo para la TBA es el de Nicol y cols., en el cual la metodología fue totalmente diferente al del resto de estudios publicados. Su protocolo tuvo dos fases: en la primera usaron la TBA para conocer los respondedores (de 114 pacientes incluidos solo 57 fueron respondedores) y en la segunda fase se realizó un ensayo clínico con el grupo de respondedores. Consideramos que es un acierto el hecho de confirmar que los pacientes tuvieran un test positivo antes de realizar el ensayo clínico; aunque pensamos que hubiese sido más costo-efectivo si este test diagnóstico se hubiese realizado con un anestésico local para conocer los pacientes que eran respondedores, disminuyendo así los costes que tiene el uso de la TBA (es lo que habi-

tualmente hacemos en la práctica diaria). Otro punto importante de este estudio está en relación con los criterios de inclusión: tomaron pacientes con un dolor moderado a severo y con un tiempo de evolución mínimo de 8 meses.

Retomando los estudios negativos, podríamos decir que es muy difícil integrar los datos de los ensayos clínicos de los estudios que no fueron favorables para la TBA, debido a que todos tienen un diseño diferente, empezando por los criterios de inclusión y exclusión hasta la técnica de infiltración. En la mayoría de los ensayos clínicos analizados pudimos observar un descenso de la EVA tanto en el grupo de la TBA como en el grupo control, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa. Posiblemente es por esta razón que autores como Lew y cols. sugieren que los resultados obtenidos podrían deberse a un efecto placebo. Otros autores no están de acuerdo con esta conclusión y creen que los resultados obtenidos son debidos al efecto de las agujas, similar al que se obtiene en la acupuntura (36).

Hay otros parámetros que podrían ser cruciales a la hora de obtener resultados positivos o negativos en los ensayos clínicos realizados, como es el tiempo de seguimiento de los pacientes. Aunque la mayoría de los estudios tienen una duración de 12 semanas, algunos estudios tuvieron una duración corta: Ojala y cols. (4 semanas) y Qerama y cols. (4 semanas) y Kwanchuay y cols. (6 semanas). En todos ellos la TBA no fue superior a la SSN en el control de el SDM. Un ejemplo más claro de la importancia del tiempo de seguimiento lo vemos en el estudio de Benecke y cols. Ellos no encontraron diferencias estadísticamente significativas a las 4 semanas de seguimiento en cuanto a la mejoría del dolor cervical, pero si las encontraron a las 8 semanas.

En cuanto a la técnica de infiltración hemos observado mucha variabilidad del lugar y del número de inyecciones a realizar. Ferrante y cols. infiltraron máximo 5 PG, Ojala y cols. infiltraron hasta 7 PG, mientras otros autores como Benecke y cols. infiltraron 10 PG. Por el contrario, Nicol y cols. no consideraron que los PG deban guiar la infiltración, sino que esta se debería hacer en la mitad del espesor de músculo doloroso, y no sobre el PG. Esta variabilidad de criterios genera nuevamente una dificultad para interpretar los resultados.

En la mayoría de los estudios se realizó la punción de los PG por referencias anatómicas; pocos estudios lo hicieron guiados por electromiografía o por fluoroscopia. En la presente revisión no encontramos ningún ensayo clínico que hiciera uso de la ecografía para guiar la infiltración de los PG. Para futuros ensayos clínicos consideramos que podría ser interesante el uso de la ecografía para optimizar la efectividad de la infiltración, ya que es un equipo con el que contamos en nuestra práctica clínica habitual.

Aunque aún no está consensuada una dosis estándar para infiltrar la musculatura, podríamos decir que dosis inferiores a 50 U como las que se usaron en el estudio de Ojala y cols. no son eficaces. Por el contrario, dosis mayores a 200 U podrían tener efectos secundarios; aunque los ensayos clínicos que usaron dosis máximas de 300 U y 400 U no encontraron efectos secundarios importantes y si estaban presentes, estaban relacionados con debilidad muscular del área infiltrada o con síntomas pseudogripales, los cuales eran transitorios.

Según nuestra opinión, podría ser más importante valorar el tipo de músculo a infiltrar que establecer una dosis estándar de TBA por PG debido a que músculos voluminosos como el iliopsoas o el cuadrado lumbar deberían tener dosis de 100 U y músculos como el trapecio 50 U. En el caso del estudio De Andrés y cols. consideramos que hubiese sido interesante el uso de dosis mas elevadas de TBA, dado que tomaron 50 U para infiltrar músculos robustos como es el cuadrado lumbar y el iliopsoas.

La dilución es otro motivo de controversia, los primeros ensayos clínicos tomaron diluciones de 100 U/ml, mientras que los últimos ensayos clínicos lo hicieron con diluciones de 100 U/5 ml. Pensamos que podría ser interesante estudiar si los resultados se ven afectados al usar una dilución mayor o menor concentrada, y según los resultados podríamos estandarizar las diluciones con la finalidad de tener ensayos clínicos más homogéneos.

Basándonos en los resultados del estudio de Nicol y cols., en donde el grupo placebo tenía cierto efecto residual de la TBA administrada en las 14 semanas previas al inicio del ensayo clínico, podría ser interesante realizar estudios que determinen cuándo sería óptimo administrar una segunda dosis de TBA para valorar el posible aumento de los efectos terapéuticos.

Sabemos que el dolor es difícil de valorar, dado que tiene un componente biopsicosocial; para intentar ser un poco más objetivos en su valoración, algunos investigadores hacen uso el algómetro con el que han obtenido muy buenos resultados; aunque no tenemos que olvidar el uso de las escalas y encuestas que valoran la calidad de vida de los pacientes que no son menos importantes que la EVA. La mayoría de los trabajos inyectan TBA si el paciente tiene una EVA mínimo de 4; pero hay estudios que podrían estar sesgados, como el de Ferrante y cols. ya que tomaron una EVA muy baja como criterio de inclusión. En nuestra opinión podría tratarse de pacientes con dolor leve que presentaron una mejoría clínica con la pauta de fármacos recetados junto a la fisioterapia, de esta manera mejoraron con el manejo conservador incluso sin necesidad de haber administrado la TBA, con lo cual los hallazgos de este estudio pudieron no haber sido favorables para la TBA.

Finalmente nos gustaría terminar con las afirmaciones comunes a todos los estudios analizados. La primera afirmación tiene que ver con el alto costo de la toxina botulínica; la mayoría de autores considera que la TBA debería reservarse para casos en los cuales el tratamiento médico e intervencionista convencional fracasa (23,31). Y la segunda afirmación común a todos es que la administración de TBA tiene que estar asociada a la terapia física para que el tratamiento alcance su máxima eficacia.

CONCLUSIÓN

Dada la selección heterogénea de pacientes, la gran variabilidad de dosis de TBA, las diferentes técnicas de infiltración de los PG, la duración de los estudios y la carencia de un análisis costo-efectivo; consideramos que se necesitan ensayos clínicos más específicos con muestras más homogéneas que nos permitan sacar

conclusiones respecto a el tratamiento con TBA en el SDM.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Nicol AL, Wu II, Ferrante FM. Botulinum toxin type A injections for cervical and shoulder girdle myofascial pain using an enriched protocol design. *Anesth Analg*. 2014;118(6):1326-35. DOI: 10.1213/ANE.000000000000192.
- Ho KY, Tan KH. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: A qualitative systematic review. *Eur J Pain*. 2007;11(5):519-27. DOI: 10.1016/j.ejpain.2006.09.002.
- Avendaño-Coy J, Gómez-Soriano J, Valencia M, Estrada J, Leal F, Ruiz-Campa R. Botulinum toxin type A and myofascial pain syndrome: A retrospective study of 301 patients. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2014;27(4):485-92. DOI: 10.3233/BMR-140470.
- Raj PP. Botulinum toxin therapy in pain management. *Anesthesiol Clin North Am*. 2003;21(4):715-31. DOI: 10.1016/S0889-8537(03)00082-8.
- Gerwin R. Botulinum toxin treatment of myofascial pain: A critical review of the literature. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(5):413-22. DOI: 10.1007/s11916-012-0287-6.
- Hallett M. Mechanism of action of botulinum neurotoxin: Unexpected consequences. *Toxicon*. 2018;147:73-6. DOI: 10.1016/j.toxicon.2017.08.011.
- Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes –an evidence based review. *Toxicon*. 2018;147:120-8. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.01.017.
- Reilich P, Theodoroff K, Kern U, Mense S, Seddigh S, Wissel J, et al. Consensus statement: Botulinum toxin in myofascial pain. *J Neurol*. 2004;251(Suppl. 1):36-8. DOI: 10.1007/s00415-004-1109-5.
- Seo HG, Bang MS, Chung SG, Jung SH, Lee SU. Effect of electrical stimulation on botulinum toxin a therapy in patients with chronic myofascial pain syndrome: A 16-week randomized double-blinded study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(3):412-8. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.09.034.
- Roldan CJ, Osuagwu U, Cardenas-Turanzas M, Huh BK. Normal Saline Trigger Point Injections vs Conventional Active Drug Mix for Myofascial Pain Syndromes. *Am J Emerg Med*. 2020;38(2):311-6. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.158410.
- Velázquez Rivera I, Muñoz Vico M, Velázquez Clavara L, García Velasco P, Zénner del Castillo A, Ruiz Olivares J, et al. Comparación de resultados obtenidos en el tratamiento del dolor miofascial de la cintura pélvica con toxina botulínica sola y asociada con lidocaína. *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21(5):242-53. DOI: 10.4321/S1134-80462014000500003. DOI: 10.4321/S1134-80462014000500003.
- Graboski CL, Shaun Gray D, Burnham RS. Botulinum toxin A versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome: A randomised double blind crossover study. *Pain*. 2005;118(1-2):170-5. DOI: 10.1016/j.pain.2005.08.012.
- Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain*. 2000;85(1-2):101-5. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00264-X.
- Castro M, Cánovas L, García-Rojo B, Morillas P, Martínez-Salgado J, Gómez-Pombo A, et al. Tratamiento del síndrome de dolor Miofascial con toxina botulínica tipo A. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2006;13(2):96-102.
- Kim DY, Kim JM. Safety and efficacy of prabotulinumtoxin A (Nabota®) injection for cervical and shoulder girdle myofascial pain syndrome: A pilot study. *Toxins (Basel)*. 2018;10(9):355. DOI: 10.3390/toxins10090355.
- Torres Huerta JC, Hernández Santos JR, Ortiz Ramírez EM, Tenopala Villegas S. Toxina botulínica tipo A para el manejo del dolor en pacientes con síndrome de dolor miofascial crónico. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2010;17(1):22-7. DOI: 10.1016/S1134-8046(10)70004-5.
- Carrasco AT, Wescoat L, Roman A. A retrospective review of Botulinum toxin type A compared with standard therapy in the treatment of lumbar myofascial back pain patients. *Pain Clinic*. 2003;15:205-11. DOI: 10.1163/156856903767650709.
- Wheeler AH, Goolkasian P. Open label assessment of botulinum toxin A for pain treatment in a private outpatient setting. *J Musculoskelet Pain*. 2001;9(1):67-82. DOI: 10.1300/J094v09n01_08.
- Lang AM. A preliminary comparison of the efficacy and tolerability of botulinum toxin serotypes A and B in the treatment of myofascial pain syndrome: A retrospective, open-label chart review. *Clin Ther*. 2003;25(8):2268-78. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80218-7.
- Cartagena-Sevilla J, García-Fernández MR, Vicente-Villena JP. Analgesic Effect of Botulinum Toxin A in Myofascial Pain Syndrome Patients Previously Treated with Local Infiltration of Anesthetic and Steroids. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2016;30(4):269-75. DOI: 10.1080/15360288.2016.1231742.
- Jerosch J, Söhling M. Open-label, multicenter, randomized study investigating the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of myofascial pain syndrome in the neck and shoulder girdle. *J Musculoskelet Pain*. 2012;20(2):95-9. DOI: 10.3109/10582452.2012.674309.
- De Andrés J, Cerda-Olmedo G, Valía JC, Monsalve V, Lopez-Alarcón, Minguez A. Use of botulinum toxin in the treatment of chronic myofascial pain. *Clin J Pain*. 2003;19(4):269-75. DOI: 10.1097/00002508-200307000-00011.
- Kamanli A, Kaya A, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Zengin FO, Bayik Y. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int*. 2005;25(8):604-11. DOI: 10.1007/s00296-004-0485-6.
- Ojala T, Arokoski JPA, Partanen J. The effect of small doses of botulinum toxin A on neck-shoulder myofascial pain syndrome: A double-blind, randomized, and controlled crossover trial. *Clin J Pain*. 2006;22(1):90-6. DOI: 10.1097/O1.ajp.0000151871.51406.c3.
- Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. Botulinum toxin A for the treatment of chronic neck pain. *Pain*. 2001;94(3):255-60. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00358-X.
- Lew HL, Lee EH, Castaneda A, Klima R, Date E. Therapeutic Use of Botulinum Toxin Type A in Treating Neck and Upper-Back Pain of Myofascial Origin: A Pilot Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(1):75-80. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.08.133.
- Göbel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport®) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: Results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain*. 2006;125(1-2):82-8. DOI: 10.1016/j.pain.2006.05.001.

28. Ferrante FM, Bearn L, Rothrock R, King L. Evidence against trigger point injection technique for the treatment of cervicothoracic myofascial pain with botulinum toxin type A. *Anesthesiology*. 2005;103(2):377-83. DOI: 10.1097/0000542-200508000-00021.
29. Qerama E, Fuglsang-Frederiksen A, Kasch H, Bach FW, Jensen TS. A double-blind, controlled study of botulinum toxin A in chronic myofascial pain. *Neurology*. 2006;67(2):241-5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000224731.06168.df.
30. Benecke R, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Göbel H. Botulinum type A toxin complex for the relief of upper back myofascial pain syndrome: How do fixed-location injections compare with trigger point-focused injections? *Pain Med*. 2011;12(11):1607-14. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2011.01163.x.
31. De Andrés J, Adsuara VM, Palmisani S, Villanueva V, López-Alarcón MD. A double-blind, controlled, randomized trial to evaluate the efficacy of botulinum toxin for the treatment of lumbar myofascial pain in humans. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(3):255-60. DOI: 10.1097/AAPOb013e3181d23241.
32. Kwanchuay P, Petchnumsin T, Yiemsiri P, Ma NP, Hathaiaerueg C. Efficacy and Safety of Single Botulinum Toxin Type A (Botox®) Injection for Relief of Upper Trapezius Myofascial Trigger Point: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(12):1231-6.
33. Fenollosa P, De Barutell C, Figueroa J, Míguez A, Nieto C. Toxina botulínica A (Dysport®) asociada a rehabilitación, en pacientes con dolor miofascial cervical o dorsal primario: Un estudio piloto multicéntrico aleatorizado. *Rehabilitacion*. 2011;45(2):139-47. DOI: 10.1016/j.rh.2011.03.015.
34. Reilich P, Schoser BGH. Accuracy of botulinum toxin injections in myofascial pain. Response to Gobel et al. *Pain* 2006;125:82-8. *Pain*. 2007;130(3):299. DOI: 10.1016/j.pain.2007.04.020.
35. Göbel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport®) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: Results from a randomised double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain* 2006;125(1-2):82-8. DOI: 10.1016/j.pain.2006.05.001.
36. Hsieh RL, Lee WC. Are the Effects of Botulinum Toxin Injection on Myofascial Trigger Points Placebo Effects or Needling Effects? *Arch Physical Med Rehab*. 2008;89(4):792-3. DOI: 10.1016/j.apmr.2008.02.004.