



INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Toxina botulínica
Indicación específica:	Distonía cervical Blefaroespasmos Espasmo facial Espasmo bifacial
Institución que lo solicita:	Seguro Social de Salud ESSALUD Instituto Nacional de Salud
Número de casos anuales:	No reporta

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Toxina Botulínica
Formulación solicitada	Toxina Botulínica A ampolla 100 U
Verificación de Registro Sanitario¹:	5 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	

III. Estrategia de búsqueda de información

Preguntas Clínicas

- De eficacia
 - ¿En pacientes con distonía cervical la toxina botulínica es más eficaz que los tratamientos convencionales?
 - ¿En pacientes con blefaroespasmos la toxina botulínica es más eficaz que los tratamientos convencionales?
- De seguridad
 - ¿En pacientes con distonía cervical la toxina botulínica es más segura que los tratamientos convencionales?
 - ¿En pacientes con blefaroespasmos la toxina botulínica es más segura que los tratamientos convencionales?
- De gasto en medicamentos
 - ¿En pacientes con distonía cervical el gasto en toxina botulínica es menor que el gasto con los tratamientos convencionales?
 - ¿En pacientes con blefaroespasmos el gasto en la toxina botulínica es menor que los tratamientos convencionales?

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso agosto 2016.

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso agosto 2016.



Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline,
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

IV. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Distonías- Características

Es un trastorno caracterizado por contracciones musculares involuntarias sostenidas que resultan en giros y movimientos repetitivos o posturas anormales.³ Estos movimientos involuntarios a veces pueden ser dolorosos y afectar a un solo músculo; a un grupo de músculos tales como los de los brazos, las piernas o el cuello; o al cuerpo entero.⁴

Es posible que los síntomas iniciales sean muy leves y se perciban solamente después de un esfuerzo prolongado, tensión o fatiga. Con el tiempo, los síntomas pueden llegar a ser más notorios, extensos y continuos. Sin embargo, hay casos en los que existe poca o ninguna progresión.⁵

La distonía es una condición neurológica con una gama muy amplia de manifestaciones. El problema subyacente básico implica la sobreactividad de los músculos principales necesarios para un movimiento, la activación adicional de otros músculos que no son necesarios para el movimiento, y la activación simultánea de los músculos que trabajan uno contra el otro. El resultado final está determinado por la gravedad y distribución de los músculos involucrados. En algunos casos, los movimientos distónicos aparecen sólo como exageraciones transitorias de un movimiento normal. En otros casos, los movimientos distónicos parecen lentos, rígidos, estrechos, torcidos o sacudidos. En casos extremos, la distonía se manifiesta como posturas extrañas que pueden llegar a ser casi permanente⁶

Clasificación

La clasificación propuesta por un consenso Internacional de expertos con el auspicio de la Fundación de Investigación Médica, la Coalición de Distonía y la

³ RamachandranT, Benbadis S and et al. Dystonia Treatment using Botulinum Toxin. Medscape. Feb 04,2016

⁴ National Institute of Neurological Disorders and Stroke.Distonías. Revisado diciembre 28, 2012

⁵ National Institute of Neurological Disorders and Stroke.Distonías. Revisado diciembre 28, 2012

⁶ Distonías Jhon Hopkin Medicine. Acceso a la pagina 2p-12-2016



Cooperación de Disonía Europea en Ciencia y Tecnología (COST) está basada en dos ejes que incluye: características clínicas y etiología, considerando que una combinación de estos dos ejes proporciona Información significativa sobre cualquier paciente con distonía y puede servir de base para el desarrollo de estrategias de investigación y tratamiento.⁷ Esta clasificación se muestra a continuación

Proposed classification of dystonia

Axis I. Clinical characteristics		
• Age at onset	<ul style="list-style-type: none"> • Infancy (birth to 2 years) • Childhood (3–12 years) • Adolescence (13–20 years) • Early adult hood (21–40 years) • Late adult hood (>40 years) 	
• Body distribution	<ul style="list-style-type: none"> • Focal • Segmental Multifocal • Generalized (with or without leg involvement) • Hemidystonia 	
• Temporal pattern	<ul style="list-style-type: none"> • Disease course <ul style="list-style-type: none"> • Static • Progressive • Variability <ul style="list-style-type: none"> • Persistent • Action-specific • Diurnal • Paroxysmal 	
• Associated features	<ul style="list-style-type: none"> • Isolated dystonia or combined with another movement disorder • Occurrence of other neurological or systemic manifestations 	<ul style="list-style-type: none"> • Isolated dystonia • Combined dystonia List of co-occurring neurological manifestations
Axis II. Etiology		
• Nervous system pathology	<ul style="list-style-type: none"> • Evidence of degeneration • Inherited or acquired 	<ul style="list-style-type: none"> • Evidence of structural (often static) lesions • No evidence of degeneration or structural lesion • Inherited <ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant Autosomal recessive X-linked recessive Mitochondrial Perinatal brain injury Acquired <ul style="list-style-type: none"> Infection Drug Toxic Vascular Neoplastic Brain injury Psychogeni Idiopathic <ul style="list-style-type: none"> Sporadic Familial

Distonía focal

Es la forma más común de distonía y puede implicar cualquier parte del cuerpo incluyendo: cuello (distonía cervical), extremidades (Distonía de las extremidades),

⁷ Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013 Jun 15;28(7):863-73



manos (disonía focal de la mano), ojos (blefaroespasma), boca (disonía oromandibular) o el tronco (camptocormia).⁸

La disonía focal se observa a menudo en los síndromes de disonía primaria aislada de inicio en la edad adulta y tienden a tener poca o ninguna propagación.⁹

Disonía cervical (CD)¹⁰

Se conoce como torticolis espasmódica, es la forma más común de disonía focal, se presenta con contracciones involuntarias de los músculos del cuello y de los hombros. Los pacientes con esta afección adoptan una postura anormal de la cabeza y el cuello en forma de movimientos de inclinación, flexión o extensión, que puede ser combinado con la elevación o colocación anterior de los hombros. Los síntomas a menudo se manifiestan muy lentamente y generalmente se vuelve estacionaria. Cerca del 10 al 20 por ciento de los pacientes con torticolis sufren una remisión espontánea, pero puede que no sea duradera.¹¹

Epidemiología¹²

La prevalencia es de 4.98 per 100,000 personas. Es ligeramente más común en las mujeres, con una relación hombre/mujer de 1 a 1,2. Se presenta en todas las edades; sin embargo, la edad pico de inicio es de alrededor de 41,8 años.

La mayoría de los casos de CD son idiopáticos y aproximadamente el 12% de los casos por antecedentes familiares. También puede ser secundario a traumatismos o trastornos musculoesqueléticos, medulares, intracraneales, y trastornos vestibulares.

Clasificación¹³

Se clasifica en cuatro tipos de acuerdo a la posición dominante de la cabeza o el movimiento: (1) torticolis rotatorio simple (rotación anormal de la cabeza en el plano horizontal) es el tipo más común, (2) laterotorticolis (inclinación en un plano coronal hacia un hombro), (3) retrotorticolis (la cabeza se retira con el cuello hiperextendido) y (4) anterotorticolis.

La anatomía del cuello es compleja, las posturas anormales de CD por lo general resultan de la actividad anormal de múltiples músculos. Las posturas son complejas.¹⁴ Los músculos afectados más frecuentemente son esternocleidomastoideo (78%), trapecio (67%), esplenio capitis (57%), escaleno (8%) platisma (6%).

⁸ Mills R and Fernando Pagan F. Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. Patient Preference and Adherence 2015;9 725–731

⁹ Truong D. Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias. Journal of the Neurological Sciences 316 (2012) 9–14

¹⁰ Mills R and Fernando Pagan F. Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. Patient Preference and Adherence 2015;9 725–731

¹¹ National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Disonías. Revisado diciembre 28, 2012

¹² Mills R and Fernando Pagan F. Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. Patient Preference and Adherence 2015;9 725–731

¹³ Mills R and Fernando Pagan F. Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. Patient Preference and Adherence 2015;9 725–731

¹⁴ Ramachandran T, Benbadis S and et al. Dystonia Treatment using Botulinum Toxin. Medscape. Feb 04, 2016



Aunque en la tortícolis rotatoria simple, la postura distónica más común, suele afectar a los músculos esternocleidomastoideo, esplenio capitis y oblicuo capitis, también puede haber participación de los músculos elevadores de la escápula.¹⁵

En los pacientes con CD se puede emplear una variedad de maniobras de alivio, como los denominados gestos antagonistas que sirven para aliviar la postura distónica o para ayudar a corregir el movimiento anormal al tocar la parte inferior de la cara, el mentón o el cuello con la mano ipsilateral. En un estudio de 154 pacientes con CD, el 89,6% presentó trastornos sensoriales, de los cuales el 83% de los pacientes notaron una mejoría parcial o marcada con el uso de estas maniobras de alivio.

Blefaroespasma

Conocido también como Espasmo del párpado; Contracción del ojo; Fasciculaciones del párpado; Blefaroespasma; Mioquimia, se caracteriza por espasmos involuntarios de los músculos del párpado que ocurren sin control. El párpado puede cerrarse (o casi cerrarse) de manera repetitiva y luego volver a abrirse.¹⁶

Espasmo facial

El espasmo facial es una disfunción neuromuscular progresiva crónica, caracterizada a menudo por espasmo involuntario intermitente o continuo o contracciones parciales en el músculo, lo que provoca efectos adversos en la salud física y mental de los pacientes.¹⁷

Espasmo hemifacial¹⁸

El espasmo hemifacial (HFS) se define como movimientos involuntarios clónicos o tónicos irregulares de los músculos inervados por el VII nervio craneal en un lado de la cara y es a menudo el resultado de la compresión vascular del nervio facial en la zona REZ. Las contracciones musculares usualmente comienzan en la región periocular y pueden progresar para involucrar a los músculos perioral y mejilla. Se han informado casos atípicos que se inician en los músculos orbicularis y buccinador y gradualmente se extienden hacia arriba para involucrar a la orbicularis oculi. Se cree que la diferencia en la progresión clínica se atribuye a la región en la que el nervio facial se comprime. En el HFS típico, el vaso sanguíneo terminal comprime la porción no fascicular del nervio facial en el aspecto caudal o anterior incluyendo el segmento intrapontino del nervio. El HFS atípico resulta de la compresión en el lado posterior o rostral del nervio con compresión en el tronco encefálico.

Es importante distinguir el espasmo hemifacial de espasmo psicogenico, tics, mioquimia, blefaroespasma y discinesia tardía. La Resonancia magnética puede mostrar compresión vascular en la Raíz del 7º nervio.¹⁹

V. Tratamiento²⁰

¹⁵ Mills R and Fernando Pagan F. Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. Patient Preference and Adherence 2015;9:725–731

¹⁶ Lusby F, Zieve D. Blefaroespasma. MedlinePlus. Última revisión 9-02-2014

¹⁷ Ding, X, Chen X, Xiao H, Wang W, Wang H, Zhang G. Efficiency of ultrasound and water capsule-guided local injection of botulinum toxin type A treatment on patients with facial spasm. European Review for Medical and Pharmacological Science. 2015; 19: 1837-1841

¹⁸ K. Freia, D. D. Truonga and D. Dresslerb. Botulinum toxin therapy of hemifacial spasm: comparing different therapeutic preparations. European Journal of Neurology 2006, 13 (Suppl. 1): 30–35

¹⁹ Artioli S, Matai O, Zamudio T, Padovani C, Padovani C. Blefaroespasma esencial e espasmo hemifacial: características dos pacientes, tratamento com toxina botulínica A e revisão da literatura. Arq Bras Oftalmol. 2006;69(1):23-6



El tratamiento de la distonía es sintomático. No hay terapias curativas disponibles,²¹ que modifiquen el curso natural de la enfermedad.²² El objetivo es proporcionar alivio de los movimientos anormales y las posturas de la distonía, además de cualquier dolor asociado y malestar. En algunos casos, otras condiciones que surgen como resultado de la distonía, como el estrés, la ansiedad o la depresión, también pueden necesitar ser tratadas.

El tratamiento de la distonía debe basarse en el individuo y sus necesidades específicas. Debido a que las personas responden de manera diferente a los tratamientos, puede ser necesario probar varias opciones para averiguar cuál funciona mejor.

Entre las opciones de manejo incluyen

- Medicación - como anticolinérgicos, benzodiacepinas, relajantes musculares y Toxina botulínica
- Fisioterapia
- Cirugía

Tratamientos con medicamentos

Muchos agentes orales se han utilizado para tratar la distonía, pero no han sido ampliamente estudiados en rigurosos ensayos controlados. La evidencia disponible sugiere que varios fármacos son beneficiosos en una proporción de pacientes con distonía. Sin embargo, la ventana terapéutica para la mayoría de los agentes orales es estrecha, y los efectos secundarios limitan con frecuencia el beneficio clínico. En el siguiente cuadro se muestran los fármacos usados en el tratamiento de distonía²³

Commonly used oral medications for dystonia

Class of medication	Examples
Anticholinergics	benztropine, biperidin, ethlopropazine, ophenadrine, procyclidine, trihexyphenidyl
Dopaminergics	levodopa, pramipexole, ropinirole, tetraabenazine
GABAergics	alprazolam, baclofen, chlordiazepoxide, clonazepam, diazepam
Muscle "relaxants"	baclofen, benzodiazepines, carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, metaxolone, methocarbamol, orphenadrine
Others	carbamazepine, cannabidiol, cyproheptidine, gabapentin, lithium, mexilitine, nabilone, riluzole, tizanidine, zolpidem

Tratamiento con Toxina botulínica

A pesar de una comprensión incompleta de los mecanismos neurológicos subyacentes a la distonía, el alivio de la postura distónica, el dolor y malestar asociados a este desorden, han mejorado notablemente desde la introducción a finales de los años ochenta de la terapia con toxina botulínica (BTX) por lo que se ha convertido en la terapia estándar para distonias focales, sin embargo el ideal del tratamiento con BTX es lograr un equilibrio entre suficiente debilidad para reducir el

²⁰ National Health Service (NHS).United Kingdom (UK). Dystonia - Treatment - NHS Choices. Page last reviewed: 08 /05 /2015. Next review due: 08 /05/2017

²¹ Comella C, Hurtig H, Dashe J. Treatment of dystonia.Uptodate last updated: Nov 09, 2016

²² American Academy of Neurology (AAN) Practice Guideline Update Summary:Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Blepharospasm, Cervical Dystonia, Adult Spasticity, and Headache. 2016 American Academy of Neurology

²³Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and treatment of dystonia. Neurol Clin 2015; 33:77.



espasmo con insuficiente interferencia con la función. Se debe buscar la mejor combinación de reducción de la distonía y el dolor con la optimización de la función.²⁴

Distonía cervical

La toxina botulínica de tipo A es considerada como terapia de primera línea para la distonía cervical, pero su verdadera eficacia, en particular el tamaño del efecto potencial, sigue siendo desconocida.²⁵

La BTX alivia los síntomas del CD causando la denervación temporal y debilidad muscular que dura normalmente unos 3 meses. La aplicación clínica de la inyección de BTX es tanto una ciencia como un arte, requiriendo un tratamiento altamente individualizado. A menudo existe un delicado equilibrio entre lograr una eficacia óptima y evitar eventos adversos (EA), como la disfagia y la aparición de falta de respuesta primaria o secundaria. Los principales factores a considerar en el tratamiento con BTX incluyen el número y la selección de los músculos del cuello y los músculos adyacentes a inyectar, la dosis de toxina a usar, y la duración de los intervalos de dosificación (reinyección).²⁶

Sin embargo, pocos datos están disponibles para guiar a los médicos sobre el uso óptimo de BTX en CD en consideración de estos factores. Aunque este tratamiento para CD se ha utilizado en la práctica clínica y estudiado durante más de 25 años, la variabilidad de la sintomatología CD y otros factores tales como comorbilidades y medicamentos concomitantes dificultan la elaboración de esquemas de tratamiento a partir de datos de ensayos clínicos. Además, muchas preguntas técnicas relacionadas con la administración del tratamiento con BTX, tales como dosificación óptima, proporciones de dilución, número de sitios de inyección, intervalos de dosificación y el procedimiento de focalización, no se han estudiado adecuadamente para respaldar recomendaciones claras y detalladas. La medida de los resultados en CD también es controversial y sigue evolucionando. Por lo tanto, quedan pendientes preguntas importantes sobre varios aspectos de la aplicación clínica óptima de BTX para CD.²⁷

Blefaroespasma²⁸

Casi siempre desaparece sin ningún tratamiento. Las medidas que pueden ayudar incluyen:

- Dormir más.
- Tomar menos cafeína.
- Lubricar los ojos con gotas oftálmicas.

Si las fasciculaciones son intensas o duran mucho tiempo, los espasmos se pueden controlar con pequeñas inyecciones de toxina botulínica

Espasmo facial²⁹

²⁴ Ramachandran T, Benbadis S and et al. Dystonia Treatment using Botulinum Toxin. Medscape. Feb 04, 2016

²⁵ Costa J, Espirito-Santo CC, Borges A A, Ferreira J, Coelho M M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. Cochrane Data base of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art.No.: CD00363. DOI:10.1002/14651858.CD003633.pub2. Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.

²⁶ Evidente VGH, Pappert EJ. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia: The science of dosing. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2014; 4.

²⁷ Evidente VGH, Pappert EJ. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia: The science of dosing. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2014; 4.

²⁸ Lusby F, La Jolla, CA and Zieve D. Blefaroespasma. Medline Plus. Página actualizada 01 noviembre 2016



- Descompresión microvascular.- Es una terapia para eliminar la compresión de los vasos sanguíneos locales y la estimulación del nervio facial, con una tasa de cura del 80-90%, sin embargo presenta algunos riesgos y complicaciones por lo que su amplia aplicación es limitada.
- Toxina botulínica A.- La inyección local de toxina botulínica A (BTX-A) se utiliza ampliamente, pero con muchos efectos secundarios como queratitis, dificultad para tragar, debilidad de los músculos faciales, ojos secos. En la aplicación es de gran importancia encontrar un método de inyección eficaz y prestar atención al proceso de tratamiento individual. La inyección intramuscular y el sitio de la inyección deben ser correctamente seleccionados y evitar las complicaciones como párpado inferior con ptosis, menos parpadear, lagofthalmos y debilidad muscular facial.

Espasmo hemifacial

El tratamiento incluye: medicamentos, inyecciones de toxina botulínica, neurocirugía y más recientemente quimioirradiación con doxorubicina.

Los medicamentos tienden a no ser tratamientos eficaces a largo plazo; sin embargo puede proporcionar un alivio transitorio. Se pueden usar baclofeno, clonazepam, carbamazepina, fenitoína u orfenadina. También se han utilizado con alivio leve de los síntomas: Felbamato, gabapentina, latanoprost y levetiracetam.

La descompresión microvascular ha mostrado tasas de éxito que varían de 88% a 97%. Algunos pacientes con HFS desarrollan una resolución gradual de los síntomas durante un período de tiempo de 7 días a 2 años. Se observó recurrencia en un pequeño porcentaje de pacientes después de la descompresión microvascular de 1 a 5 años y los resultados parecen mantenerse durante varios años (4-17). Las complicaciones quirúrgicas predominantes incluyen pérdida auditiva y debilidad facial además del riesgo quirúrgico de hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular e incluso muerte.

Se han descrito técnicas experimentales de rizotomía química del nervio facial. Se han notificado resultados favorables con inyecciones de doxorubicina (Adriamicina).

Medicamento a evaluar

Toxina Botulínica iny 100 U (BTX)

Descripción

BTX es una de las sustancias biológicas más potentes. Es un péptido de cadena simple con una masa molecular de 150 kilodaltons. Esta forma tiene relativamente poca potencia como agente de bloqueo neuromuscular, y la activación requiere una etapa de 2 pasos para su modificación en estructura terciaria. Este proceso convierte la neurotoxina de cadena sencilla en una neurotoxina de cadena doble que comprende una cadena pesada (HC) de 100.000 daltons unida por un puente disulfuro a una cadena ligera (LC) de 50.000 daltons.³⁰

La BTX es producida por diferentes cepas de clostridium y se presenta en 7 serotipos distintos A, B, C, D, E, F y G. Estos serotipos son de tamaños y estructuras similares, sin embargo difieren en su potencia, duración de acción y sitios de destino celular.³¹

²⁹ Ding, X, Chen X, Xiao H, Wang W, Wang H, Zhang G. Efficiency of ultrasound and water capsule-guided local injection of botulinum toxin type A treatment on patients with facial spasm. *European Review for Medical and Pharmacological Science*. 2015; 19: 1837-1841

³⁰ Ramachandran T, Benbadis S and et al. Dystonia Treatment using Botulinum Toxin. *Medscape*. Feb 04, 2016

³¹ Ramachandran T, Benbadis S and et al. Dystonia Treatment using Botulinum Toxin. *Medscape*. Feb 04, 2016



Solo los tipos A y B están aprobados para el tratamiento de distonía focal.³²

En el año 2010 la FDA cambio los nombres genéricos para las toxinas botulínicas disponibles en el mercado Estadounidense. Este cambio se realizó con la finalidad de evitar los problemas que se estaban presentando en Europa entre una marca de neurotoxinas botulínicas y otra, principalmente por la restringida disponibilidad y las diferencias en el etiquetado. Debido a la superposición de las indicaciones, los centros optaban por comprar sólo una formulación de neurotoxinas botulínicas. Si los pacientes se trasladan de un centro a otro, en el cual los médicos preferentemente utilizan una marca de toxina diferente a la que el paciente recibió previamente, se pudo percibir variaciones en los resultados.³³

Los tres tipos diferentes de BTX A, se denominan abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA y onabotulinumtoxinA. La BTX B se comercializa como rimabotulinumtoxinB³⁴

Cada producto de las neurotoxinas botulínicas se mide con unidades propias, que se consideran no intercambiables. Con la posible única excepción de la equivalencia declarada de las unidades de incobotulinumtoxina A y onabotulinumtoxinaA para los pacientes con distonía cervical, no existe una proporción de dosis única que permita la intercambiabilidad³⁵

El beneficio más importante del cambio en la terminología es un aumento en la identidad de diferentes neurotoxinas botulínicas, que se espera que mejore su uso en la práctica clínica.

Los 4 productos tienen diferencias significativas en términos de fabricación (incluyendo purificación y complejación), potencia y dosificación. Se requiere un grado significativo de experiencia médica para cambiar los pacientes de una formulación a otra. El nuevo nombre reconoce que las neurotoxinas botulínicas son producidas por diferentes procesos de fabricación biológica, se obtienen por diferentes técnicas de aislamiento y purificación, y se derivan de diferentes lotes de Clostridium. Las diferencias en las estructuras y formulaciones moleculares de los productos pueden afectar su migración local desde el lugar de inyección y las características de la potencia.³⁶

En el siguiente cuadro se muestran la formulación de Toxina Botulínica disponibles con sus respectivos nombres genéricos³⁷

³² Truong D. Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias. *Journal of the Neurological Sciences* 316 (2012) 9-14

³³ Truong D. Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias. *Journal of the Neurological Sciences* 316 (2012) 9-14

³⁴ Comella C, Hurtig H, Dashe J. Treatment of dystonia. Uptodate last updated: Nov 09, 2016

³⁵ Albanese A. Terminology for Preparations of Botulinum Neurotoxins. What a Difference a Name Makes. *JAMA*, January 5, 2011—Vol 305, No. 1 **89** Corrected on March 29, 2011

³⁶ Albanese A. Terminology for Preparations of Botulinum Neurotoxins. What a Difference a Name Makes. *JAMA*, January 5, 2011—Vol 305, No. 1 **89** Corrected on March 29, 2011

³⁷ Albanese A. Terminology for Preparations of Botulinum Neurotoxins. What a Difference a Name Makes. *JAMA*, January 5, 2011—Vol 305, No. 1 **89** Corrected on March 29, 2011

**Table.** Marketed Brands of Botulinum Toxins

	Generic Name			
	OnabotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB	AbobotulinumtoxinA	IncobotulinumtoxinA
Brand name	Botox	Myobloc/Neurobloc ^a	Dysport	Xeomin
Manufacturer	Allergan Inc (United States)	Solstice Neurosciences (United States)	Ipsen (France)	Merz Pharmaceuticals GmbH (Germany)
Serotype	A	B	A	A
Specific activity, U/ng	20	75-125	40	167
Packaging, U/vial	100	2500, 5000, or 10 000	500	100
Constituents and excipients	Hemagglutinin, human albumin, saccharose, sodium chloride	Hemagglutinin, human albumin solution 0.06%, sodium chloride, sodium succinate	Hemagglutinin, human albumin 20% solution, lactose	Human albumin, saccharose
pH	7.4	5.6	7.4	7.4
Complex size, kDa	900	700	900	150
Preparation	Vacuum dried	Solution (5000 U/mL)	Lyophilized	Lyophilized
Storage of packaged product	-5°C or 2°C-8°C	2°C-8°C	2°C-8°C	Room temperature
Storage once reconstituted	2°C-8°C for 24 h	For a few hours	2°C-8°C for several hours	2°C-8°C for 24 h

^aMyobloc is the brand name in Canada, the United States, and Korea. Neurobloc is the brand name in the European Union, Norway, and Iceland.

Los siguientes productos de Toxina botulinica A de 100 U cuenta con registro sanitario para su comercialización en el Perú³⁸

Nombre comercial	Concentración	Fabricante	País
Botox	100 U	Allergan Pharmaceutical	Irlanda
Meditoxin	100 U	Medytox INC	Corea del Sur
Cuneox	10 0 U	Medytox INC	Corea del Sur
Redux	100 U	Lanzhou Institute of Biological Products CO LTD	China
Reage	101 U	Hugel INC	Corea del Sur

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Las siete neurotoxinas botulínicas serológicamente distintas, designadas de A a G, comparten una organización estructural común consistente en un polipéptido de cadena pesada y un polipéptido de cadena ligera unidos por un solo enlace disulfuro. Estas toxinas inhiben la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular a través de un proceso de tres etapas: 1) unión neuroespecífica mediada por cadena pesada de la toxina, 2) internalización de la toxina por endocitosis mediada por receptor y 3) translocación dependiente del pH de la cadena ligera al citosol neuronal donde actúa como una endoproteasa dependiente de zinc que escinde los polipéptidos esenciales

³⁸ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso agosto 2016



para la liberación del neurotransmisor³⁹. La LC de BTX-A escinde la proteína SNAP-25, las LCs de los serotipos B y F escinden VAMP, el serotipo C escinde la proteína syntaxina. Esto interrumpe la liberación de ACH y la posterior transmisión neuromuscular, lo que resulta en debilidad del músculo inyectado.⁴⁰

Esta denervación química resulta en la parálisis de los músculos estriados, que usualmente alcanza su actividad máxima después de 2 semanas de la inyección. Debido al turnover dentro de la unión neuromuscular, la actividad neuronal retorna a los 3 meses, con restauración de la función completa en aproximadamente 6 meses.⁴¹

Farmacocinética

Después de la inyección en las dosis recomendadas utilizando la tecnología analítica actualmente disponible, no es posible detectar en la sangre periférica⁴²

Indicaciones

Entre las indicaciones aprobadas se incluyen las siguientes:

Onabotulinum toxinA ⁴³	Abobotulinum toxinA ⁴⁴	Incobotulinum toxinA ⁴⁵	Rimabotulinum toxinB ⁴⁶
<ul style="list-style-type: none"> • Disonía cervical en pacientes adultos. • Blefaroespasma asociado a distonía en pacientes ≥12 años de edad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disonía cervical 	<ul style="list-style-type: none"> • Disonía cervical en pacientes naïve o previamente tratados • Blefaroespasma tratado previamente con onabotulinumtoxinA 	<ul style="list-style-type: none"> • Disonía cervical

Dosificación

No hay única proporción de dosis para permitir la intercambiabilidad entre diferentes productos de BTX. Además, no hay consenso en cuanto a las prácticas estándar para las inyecciones de BTX, incluyendo las proporciones de dilución para los diferentes productos de BTX, la dosis por inyección, la dosis total por músculo, el número de inyecciones en cada sitio o los métodos de dirigir inyecciones (por ejemplo, Ya sea guiada por la visión, la electromiografía o la ecografía) . Todos estos parámetros varían entre profesionales y centros.⁴⁷

En el siguiente cuadro se muestra la dosis para cada producto^{48,49,50,51}

³⁹ Food and Drug Administration (FDA). **RimabotulinumtoxinB**. Approved Labeling 7/31/09

⁴⁰ RamachandranT, Benbadis S and et al. Dystonia Treatment using Botulinum Toxin. Medscape. Feb 04,2016

⁴¹ RamachandranT, Benbadis S and et al. Dystonia Treatment using Botulinum Toxin. Medscape. Feb 04,2016

⁴² Food and Drug Administration (FDA). **AbobotulinumtoxinA**. Revised: 7/2016

⁴³ Food and Drug Administration (FDA). **OnabotulinumtoxinA**. Revised: 1/2016

⁴⁴ Food and Drug Administration (FDA). **AbobotulinumtoxinA**. Revised: 7/2016

⁴⁵ Food and Drug Administration (FDA). **IncobotulinumtoxinA**. Revised: 12/

⁴⁶ Food and Drug Administration (FDA). **RimabotulinumtoxinB**. Approved Labeling 7/31/09

⁴⁷ Comella C, Hurtig H, Dashe J. Treatment of dystonia.Uptodate last updated: Nov 09, 2016

⁴⁸ Food and Drug Administration (FDA). **OnabotulinumtoxinA**. Revised: 1/2016

⁴⁹ Food and Drug Administration (FDA). **AbobotulinumtoxinA**. Revised: 7/2016

⁵⁰ Food and Drug Administration (FDA). **IncobotulinumtoxinA**. Revised: 12/2015

⁵¹ Food and Drug Administration (FDA). **RimabotulinumtoxinB**. Approved Labeling 7/31/09



Indicación	Onabotulinum toxinaA	Abobotulinum toxinaA	Incobotulinum toxinaA	Rimabotulinum toxinB
Distonia cervical	Dosis inicial: la más baja recomendada. En pacientes adultos la dosis máxima acumulada no debe exceder de 400 unidades, en un intervalo de 3 meses.	Dosis inicial 500 unidades vía intramuscular dividida entre los músculos afectados Re-tratamiento: 250 y 1000 unidades cada 12 a 16 semanas o más, según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas. El re-tratamiento no debe administrarse en intervalos de menos de 12 semanas. Titular con 250 unidades según la respuesta del paciente	Dosis inicial total 120 unidades	Dosis inicial 2.500 a 5.000 unidades divididas entre los músculos afectados por CD para pacientes con antecedentes de tolerar inyecciones de toxina botulínica es.
Blefaroespasm	Dosis inicial 1,25--2,5 unidades (de 0,05 ml a 0,1 ml de volumen en cada sitio)		La dosis inicial debe ser de 1.25 -2.5 Unidades /por sitio de inyección. La dosis inicial total de XEOMIN en ambos ojos no debe exceder las 70 Unidades (35 Unidades / ojo).	

Recomendaciones en Sumarios

Dynamed establece las siguientes recomendaciones

Recoge las recomendaciones de la Federación Europea de ciencias Neurológicas (EFNS)

Uptodate⁵² se encuentran recomendaciones para el tratamiento

- Para adultos con distonía cervical primaria, recomendamos terapia de inyección de toxina botulínica (Grado 1A).
- Para los adultos con blefaroespasm, recomendamos la terapia de inyección de toxina botulínica (Grado 1B).
- Para los niños con distonía cervical primaria se sugiere el tratamiento inicial con agentes orales (Grado 2C). Opciones razonables trihexifenidilo y tetrabenazina. Para los niños con distonía focal primaria que no reciben terapia oral, se sugiere la terapia con inyección de toxina botulínica (Grado 2C).
- Para niños y adultos con distonía debilitante u otros tipos de distonía primaria focal que no responden a la terapia farmacológica oral las inyecciones de toxina botulínica, se sugiere la estimulación cerebral bilateral profunda del globus pallidus interno (Grado 2C).

Recomendaciones en Guías de Práctica Clínicas

La Academia American de Neurología⁵³ en su GPC actualizada " neurotoxina botulínica para el tratamiento del blefaroespasm, distonía cervical, espasticidad del

⁵² Comella C, Hurtig H, Dashe J. Treatment of dystonia. Uptodate last updated: Nov 09, 2016

adulto y dolor de cabeza” establece recomendaciones para las formulaciones individuales de Toxina botulínica para cada indicación a diferencia del enfoque adoptado en las guías anteriores, en las que se evaluó la seguridad y la eficacia como una sola clase. En esta guía se indica lo siguiente

- Existen importantes diferencias farmacológicas entre los preparados de BTX, incluyendo potencia y duración de la acción. Por lo tanto, cada formulación debe ser evaluada por separado para cada indicación. Como resultado, el nivel de apoyo a la eficacia en las conclusiones y recomendaciones puede ser menor para las formulaciones individuales que si se considera como una clase.
- La eficacia de la Toxina botulínica es en el control sintomático, ya que no hay evidencia de modificación de la enfermedad
- En Blefaroespasma, la BTX se considera el tratamiento de primera línea por la mayoría de los especialistas en trastornos del movimiento. Las tres toxinas tipo A parecen tener una eficacia similar y pueden seguir siendo eficaces durante largos períodos.
- En Distonia cervical, se acepta a la BTX como tratamiento de primera línea aunque los niveles de evidencia pueden diferir entre los serotipos y marcas de todas las formulaciones que tienen aprobación regulatoria y son de uso común. Existe una extensa historia clínica del uso de onabotulinumtoxinA e incobotulinumtoxinA, pero la falta de estudios adicionales de Clase I condujo a sólo una recomendación de Nivel B. Los ensayos comparativos indican una eficacia similar para rimabotulinumtoxinB y OnabotulinumtoxinA; y para AbobotulinumtoxinA y OnabotulinumtoxinA.

Las recomendaciones de esta Guía se realizaron en base a una revisión sistemática para identificar los estudios relevantes publicados a partir de los considerados en las Guías anteriores. En general, sólo se consideraron estudios randomizados y cegados. Para evaluar los resultados a largo plazo, incluida la seguridad, se utilizaron estudios no aleatorizados. Se encontraron veintitrés artículos sobre blefaroespasma, 23 en CD, que cumplieron con los criterios de inclusión. En el siguiente cuadro se resumen los resultados de esta revisión.

Evidence-based conclusions and recommendations for the efficacy of various botulinum neurotoxin formulations by indication

Indication	Level A ^a effective	Level B ^b probably effective	Level C ^c possibly effective	Level U ^d insufficient evidence
Blepharospasm		OnabotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA	AbobotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB
Cervical dystonia	AbobotulinumtoxinA, rimabotulinumtoxinB	OnabotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA		

^a Level A recommendation for effectiveness signifies intervention should be offered.

^b Level B recommendation for effectiveness signifies intervention should be considered.

^c Level C recommendation for effectiveness signifies intervention may be considered.

^d Level U recommendation signifies insufficient evidence to support or refute effectiveness of intervention.

⁵³ Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86:1818.



La federación Europea de ciencias Neurológicas (EFNS) en su GPC “Diagnóstico y tratamiento de distonías primarias” (2011) establece las siguientes recomendaciones para distonía cervical⁵⁴

- La BTX A (o el tipo B si hay resistencia al tipo A) puede considerarse como tratamiento de primera línea para la distonía cervical (Costa et al., 2005) (Nivel A).
- La BTX es segura y eficaz cuando se realizan tratamientos repetidos durante muchos años, pero los médicos y los pacientes deben ser conscientes que las dosis acumulativas excesivas pueden ser peligrosas, particularmente en niños.
- Las inyecciones de BTX se pueden realizar mediante inspección directa; asistidos por EMG o ultrasonido puede mejorar el resultado clínico
- La BTX no debe utilizarse en pacientes afectados por un trastorno de transmisión neuromuscular o en presencia de infección local en el sitio inyección.
- No debe excederse la dosis recomendada.

Escalas para evaluar el estado de salud

Distonía cervical

Existen varias herramientas clínicas disponibles para evaluar y documentar el estado de los pacientes con torticolis espasmódica. Tres de las más comunes son: las siguientes: Escala de Tsui, la Escala Torácica Espacial de Toronto (TWSTRS 1994) y la Escala de Severidad de Distonía Cervical (CDSS 1998).

- La escala de Tsui gradúa la severidad de la desviación postural anterotorticolis, retrotorticolis, inclinación de la cabeza y elevación del hombro, reconoce la presencia o ausencia de temblor de cabeza, así como los movimientos continuos o intermitentes. La puntuación oscila entre 0 y 25, 25 corresponde a la gravedad máxima. No se evalúa la discapacidad, el dolor u otros síntomas subjetivos.
- La escala de TWSTRS 1994 (rango 0 a 85) está compuesta por tres subescalas que miden la gravedad (rango, 0 a 35), discapacidad (rango, 0 a 30) y dolor (rango, 0 a 20).
- La CDSS 1998 utiliza un transportador y un gráfico de pared para clasificar la gravedad de la desviación de la cabeza de neutro en cada uno de los tres planos de movimiento (rotación, laterotorticolis, anterotorticolis / retrotorticolis).

Blefaroespasma⁵⁵

Las escalas actuales para la evaluación de la eficacia de blefaroespasma son básicamente versiones modificadas de escalas ya existentes para facilitar su uso o para remediar las deficiencias. Se dividen en tres categorías generales:

- Escalas clínicas. Son modificaciones de las escalas de frecuencia y / o severidad desarrolladas por Fahn (1985). Una de la más usada es la escala de clasificación de The Jankovic Rating Scale (JRS)

La JRS incluye 2 subescalas : severidad y frecuencia, cada una clasificada en 5 puntos: de 0 a 4, donde 0 = no hay síntomas y 4 indica los síntomas más severos o frecuentes. La JRS se centra principalmente en los signos objetivos de blefaroespasma, pero incorpora algunos síntomas subjetivos como aumento de parpadeo y espasmos incapacitantes, juzgado por el observador. Las desventajas del JRS pueden incluir la falta de sensibilidad a pequeños cambios en la severidad o frecuencia del blefaroespasma, particularmente en el extremo

⁵⁴ Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. European Federation of Neurological Science (EFNS) guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias.

⁵⁵ Wabbels B Wolfgang H. Roggenka J. Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. J Neural Transm (2011) 118:925–943



leve del espectro donde los pacientes deben cambiar de un parpadeo incrementado en respuesta a estímulos externos (una puntuación de 1) a "Ninguno". Además, la escala no toma en cuenta cómo el blefaroespasma del paciente afecta sus actividades diarias. Cabe señalar que no es posible un puntaje en la JRS de 1, ya que incluso los síntomas leves (puntuación de severidad = 1) que ocurren a la frecuencia más baja (frecuencia = 1) dan una puntuación de 2. Con esta escala evalúan los observadores en comparación con los pacientes

- Escalas que evalúan las actividades de la vida diaria / o el estado de habilidad funcional. Estas escalas reconocen la importancia de la mejora en las actividades cotidianas como resultado de la terapia. Son específicas para el evaluar blefaroespasma en oposición a las escalas generales tales como el formulario SF-36, que evalúa múltiples dominios relacionados con la salud. Entre estas escalas se incluye la Blepharospasm Disability Scale (BDS) que es una subsección de ocho artículos de la Escala de Clasificación de Blefaroespasma desarrollada por Fahn. La falta de una opción "no aplicable" para cualquiera de los ítems individuales llevó al desarrollo del Índice de Discapacidad del Blefaroespasma (BSDI).

El BSDI se ha utilizado en varios estudios recientes, consta de seis actividades diarias, cada una clasificada en una escala de 0 = sin deterioro a 4 = no es posible debido a la enfermedad, y también incluye una opción "no aplicable". Las puntuaciones de los ítems medios en el BSDI se calculan dividiendo el puntaje de suma total de los ítems por el número de ítems aplicables.

El Cuestionario de Disonía Craneocervical (CDQ) es un instrumento de calidad de vida específico para la distonía consta seis subescalas con un total de 24 preguntas. Cada pregunta tiene 5 alternativas de respuesta. Se incluyen preguntas sobre aspectos sociales y emocionales de la distonía, no se centra únicamente en las limitaciones de las actividades. Sin embargo, la sensibilidad esta escala puede estar limitada por las cinco opciones de elección.

- Escalas de calificación global.- Estas escalas son más generales que específicas, diseñadas para captar los efectos subjetivos generales del tratamiento. La evaluación pueden ser realizada por un médico o un paciente, y generalmente se usan como medidas de resultado secundarias. La escala global de calificación que se ha utilizado con frecuencia en los ensayos de BTX es una modificación de la escala desarrollada por Brin et al. En esta escala, la mejoría o empeoramiento desde el estado basal se clasifica en 9 puntos (-4 a 0 a +4): -4 (marcado empeoramiento de los síntomas y la función), 0 (sin efecto) y + 4 (mejoría marcada en los síntomas y la función). En esta escala, se pide a los pacientes que califiquen la función de la parte del cuerpo tratada desde el 0% (completamente discapacitado sin actividad funcional) al 100% (función normal). Debido a que estas escalas no son específicas, pueden considerar más de un aspecto de los efectos de un tratamiento y teóricamente representan un juicio global de lo bien que funciona el tratamiento. Además, las escalas de evaluación globales que están enfocadas en sólo unas pocas descripciones de calificación, como leve, moderada y marcada, tienen esencialmente relevancia clínica, ya que la mejoría de marcada a moderada o moderada a leve parece ser clínicamente significativa. Sin embargo, la inclusión de tan pocas calificaciones hace que la escala sea menos sensible que las escalas más grandes. Otro inconveniente de las escalas globales es su subjetividad, con las clasificaciones posiblemente influenciadas por variables psicológicas tales como estado mental / estado de ánimo y expectativas. A los pacientes también se les pide típicamente que comparen con su condición basal, lo cual puede ser difícil de recordar.



Espasmo facial⁵⁶

En los estudios se han utilizado las siguientes medidas:

- Escala de evaluación Jankovic modificada (puntuación 0 - 4 de ningún signo a espasmos severos),
- Escala de mejoría subjetiva (puntuación 0 - 3 de ninguna mejora a la mejoría máxima),
- Escala de mejoría clínica global (puntuación 0 - 3 de ninguna mejora a una mejoría marcada),
- Escala de Fahr Marsden (puntuación 0 - 4 de ninguna distonía a distonía en reposo), Escala global de puntuación (puntuación 0 - 6 de ningún efecto a la resolución completa resolución)
- Escala de clasificación de espasmos hemifaciales (puntuación 0-4 de ningún espasmo a espasmo marcado o cierre ocular),
- Escala de gravedad clínica global (puntuación 0-7 de normal a extremadamente enfermo),
- Escala de Cohen (puntuación 0 - 4 de no Espasmo a espasmo severo),
- Escala análoga visual VAS.

Adicionalmente, algunos usaron una escala compuesta que incluía varios puntajes

e imágenes de video y el valor medio de los resultados de la escala.

Por otra parte, algunos estudios utilizan una escala de satisfacción arbitraria o una evaluación cualitativa como buena o excelente mejora.

Aunque la mayoría son bastante similares, la variedad de escalas y métodos de evaluación complica la evaluación del grado de mejora para las revisiones.

Evaluación de la calidad de vida

El formulario SF-36 es de uso común en salud, contiene 36 ítems e incluye dominios con varios ítems para medir el estado de salud en ocho dimensiones: Funcionamiento Físico, Limitaciones de Roles debido a Problemas de Salud Física (Función Física), Dolor Corporal, Funcionamiento Social, Salud Mental General, Limitaciones de Roles debido a Problemas Emocionales (Papel Emocional), Vitalidad y Percepciones de Salud General. Las respuestas a las preguntas dentro de cada dominio se suman y se transforman en una escala que va de 0 a 100, las puntuaciones más altas sugiriendo un mejor funcionamiento.⁵⁷

Falta de respuesta clínica⁵⁸

La mayoría de los pacientes con distonía continúan respondiendo al tratamiento a largo plazo con BTX. Sin embargo, la ausencia o pérdida de la respuesta al tratamiento puede ocurrir por una variedad de razones, incluyendo la dosis inadecuada, la selección inapropiada del músculo, la terapia farmacológica concurrente, un cambio en el estado de la enfermedad o el desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

Cuando la pérdida de respuesta al tratamiento con BTX se produce, por lo general no está asociado con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Uno de los mayores estudios de tratamiento a largo plazo sobre falta de respuesta clínica a BTX observó que de 73 sujetos con al menos una inyección, 69 resultaron negativos para anticuerpos neutralizantes.

⁵⁶ Sorgun M, Yilmaz R, Alper Y, Nazli F, Cenk M. Botulinum toxin injections for the treatment of hemifacial spasm over 16 years. J Clin Neurosci (2015)

⁵⁷ Margaret Mordin, Catherine Masaquel, Chandra Abbott, Catherine Copley-Merriman. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and impact of treatment with abobotulinumtoxinA (Dysport): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study BMJ Open 2014; 4:e005150. doi:10.1136/bmjopen-2014-005150

⁵⁸ Comella C, Hurtig H, Dashe J. Treatment of dystonia. Uptodate last updated: Nov 09, 2016



La proporción de pacientes que desarrollan anticuerpos neutralizantes durante el tratamiento a largo plazo con onabotulinumtoxina A es <2 por ciento, quizás debido a su baja carga proteica por dosis unitaria. Los datos disponibles de una formulación diferente Incobotulinumtoxina A que contiene sólo neurotoxina pura y está libre de cualquier proteína complejante; sugieren que no induce la formación de anticuerpos neutralizantes. Un análisis de cuatro ensayos clínicos con rimabotulinumtoxin B, con seis años de seguimiento encontró que la tasa de formación de anticuerpos neutralizantes fue del 42 por ciento. Sin embargo, las tasas de eficacia a largo plazo fueron altas y no hubo correlación entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y las tasas de respuesta clínica.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Distonía cervical

- Cochrane en el 2009⁵⁹, actualizó la Revisión Sistemática realizada en el 2005 con la finalidad de comparar la eficacia y seguridad de BTXA versus placebo en pacientes con distonía cervical. En esta RS se incluyeron estudios aleatorizados, controlados y cegados de BTXA versus placebo; pacientes con diagnóstico clínico de distonía cervical idiopática, distonías adicionales o más extendidas sin restricción de edad, y exposición previa a BTXA o cualquier terapia concomitante. Las intervenciones fueron: Inyecciones intramusculares de BTXA en todos los horarios de administración y técnicas de inyección, con o sin guía electromiográfica (EMG). La medida de resultados primarios fue mejoría en todas las escalas de calificación sintomática y la medida de los resultados secundarios fueron: (1) Cambios en la evaluación subjetiva del estado clínico, tanto por parte de los pacientes como de los clínicos. (2) Cambios en las puntuaciones de dolor. (3) Cambios en las evaluaciones de la calidad de vida. (4) Reacciones adversas (frecuencia y gravedad), incluyendo deterioro de la gravedad de la distonía. Los resultados de esta revisión fueron los siguientes:
 - Se encontraron trece estudios elegibles de alta calidad realizados a corto plazo (6 a 16 semanas). En ocho estudios (361 pacientes) usaron la formulación OnabotulinumtoxinA y en cinco estudios (319 pacientes) usaron la formulación AbobotulinumtoxinA. La dosis y la técnica de administración variaron significativamente entre los estudios. En la siguiente tabla se muestran las características de los estudios incluidos

⁵⁹ Costa J, Espirito-Santo CC, Borges AA, Ferreira J, Coelho MM, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art.No.: CD003633. DOI: 10.1002/14651858.CD003633.pub2.



Table 1. Summary of Studies Included - Drug administration

Study ID	BtA Formulation	EMG guidance	n Muscles injected	n Sites per muscle	Total Dose used
Blackie	Dysport	Yes	2	2	960U
Brashear	Botox	Yes	Variable	?	236U
Gelb	Botox	No	2-4	2-8	50-280U
Greene	Botox	No	3-4	8-11	150-165U
Koller	Botox	No	3	8-11	150U
Lorentz	Botox	No	3	2	150U
Lu	Botox	Yes	2	2	100U
Moore	Dysport	No	?	?	1000U
Ostergaard	Botox	Yes	?	?	75U / muscle (total ?)
Poewe	Dysport	No	2	2	250-1000U
Truong	Dysport	Yes	2-4	?	500U
Tsui a)	Botox	Yes	2	2	100U
Wissel	Dysport	No	2-3	2	500U

- Las características basales diferían considerablemente entre los ensayos, incluyendo la severidad media, el tipo y la duración de la enfermedad. Dentro de los estudios, los participantes estaban generalmente bien emparejados entre el tratamiento y los brazos de placebo. En seis ensayos los pacientes eran naive para las inyecciones de BTXA y en 4 estudios no hubo datos relativos a exposición anterior.
- Con datos de sólo unos pocos estudios se realizó un metanálisis. No se pudo acceder a los estudios más grandes (Truong2002; CDSS 1998), que aún no han sido publicadas.
- La mayoría de los estudios incluidos usaron la escala de Tsui para el resultado objetivo. Un ensayo utilizó la TWSTRS 1994 y otro la escala CDSS 1998.
- Resultados: La medidas de los resultados se expresaron mediante las razones de probabilidad de Peto (OR) y el NNT. Los valores de OR > 1 a favor BTXA a menos que se indique lo contrario.

Resultados Objetivos

Escala de Tsui

Mejora de 1 punto: Peto OR (IC del 95%) = 8,16 (4,0 a 16,5); NNT = 3 (2 a 4)

Mejora de 3 puntos: Peto OR (IC del 95%) = 4,25 (2,0 a 9,1); NNT= 4 (3 a 6)

Escala de Tsui o TWSTRS 1994

Cualquier mejora: Peto OR (IC del 95%) = 5,47 (3,5 a 8,5); NNT= 3 (3 a 4)

El cambio medio en la puntuación de la escala de Tsui en el pico del efecto de BTXA fue entre 2 y 3 puntos.

Resultados Subjetivos:

Se encontró más datos disponibles

Mejora

Opinión subjetiva del médico: Peto OR (IC del 95%)= 4,2 (2,7 a 6,4); NNT (IC del 95%)= 3 (3 a 5)

Opinión subjetiva del paciente: Peto OR (IC del 95%)= 6,6 (4,6 a 9,5); NNT (IC del 95%)= 3 (3 a 3)

Dolor:

Peto OR (IC del 95%)= 11,9 (6,3 a 22,5); NNT (IC del 95%)= 2 (2 a 3)

No mejora o deterioro: En este caso OR valores <1 favor BtA

Opinión subjetiva del médico: Peto OR (95% CI)= 0,25 (0,16 a 0,41); NNH (IC del 95%) = 3 (3 a 5)

Opinión subjetiva del paciente: Peto OR (95% CI)= 0,17 (0,11 a 0,25); 3 (3 a 4)

Los autores de la revisión establecieron las siguientes conclusiones y recomendaciones:

- A pesar de la variedad en la forma de presentar los estudios, todos los estudios individualmente y cada medida de resultado por separado, sugirieron que un solo ciclo de inyección de BTX es efectivo y seguro para el tratamiento de la distonía cervical. Los ensayos con pacientes previamente tratados con BTXA), sugieren que los ciclos de inyección adicionales continúan funcionando para la mayoría de los pacientes.
- Las inyecciones apropiadas de BTXA en los músculos cervicales a dosis terapéuticas son bien toleradas, y aunque se producen efectos adversos son transitorios y rara vez severos.
- Se recomienda que los reportes de ensayos de tratamiento con BTX en la distonía cervical deben presentarse íntegramente con desviaciones estándar o errores estándar para las variables apropiadas, y preferiblemente el número de pacientes que muestran beneficios y daños. Estos datos permitirían comparaciones y conclusiones más eficientes. También recomiendan que el análisis del tipo intención a tratar se utilice de manera rutinaria y que la presentación de informes debe seguir las pautas CONSORT 1996 (Consolidated Standards of Reporting Trials) (CONSORT 1996).
- Está claro que BTXA es eficaz en la distonía cervical. Los ensayos futuros deben explorar factores técnicos tales como los intervalos óptimos de tratamiento y el uso de la imagen o la guía electromiográfica. Otras cuestiones incluyen la prestación de servicios, la calidad de vida, la eficacia a largo plazo y la seguridad, las indicaciones relativas de BTXA, BTXB y otros tratamientos como la estimulación cerebral profunda.

Acontinuación en las siguientes tablas se muestran los resultados de esta revisión

Comparison 1. Objective Assessment

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Improvement of at least one point in Tsui Scale	3	121	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	8.16 [4.03, 16.50]
2 Improvement of at least three points in Tsui Scale	3	113	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	4.25 [2.00, 9.05]
3 Any improvement in any scale	6	353	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	5.47 [3.52, 8.48]
4 Tsui Scale: Improvement from Baseline	2	75	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	2.06 [0.74, 3.38]
5 Tsui Scale: Results at week three to six	3	143	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-2.94 [-3.25, -2.63]
6 TWSTRS-Total Scale: Results at week four	1	136	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-6.90 [-11.25, -2.55]
7 Cervical Dystonia Severity Scale - Head Position: Improvement from baseline at week four	1	170	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	1.7 [0.51, 2.89]
8 Cervical Dystonia Severity Scale - Head Position: Improvement from baseline at week 10	1	170	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	1.3 [0.05, 2.55]

**Comparison 2. Patient Subjective Assessment**

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Any Improvement	11	510	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	6.58 [4.55, 9.54]
2 Deterioration, or no improvement	9	382	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	0.17 [0.11, 0.25]

Comparison 3. Physician Subjective Assessment

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Any improvement	4	350	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	4.17 [2.70, 6.44]
2 Deterioration, or no improvement	3	277	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	0.25 [0.16, 0.41]

Comparison 4. Pain relief

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Pain relief (patient self-assessment analogue scales)	5	162	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	11.92 [6.32, 22.50]
2 TWSTRS-Pain Scale: score at week four	1	136	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.0 [-2.72, 0.72]

- La sociedad American de Neurologia (2016)⁶⁰ considerando que existen importantes diferencias farmacológicas entre los preparados de BTX, incluyendo la potencia y la duración de la acción y debido a que el enfoque adoptado en las directrices anteriores, fue la seguridad y la eficacia de la TBX como una sola clase, realizaron la actualización de la GPC del 2008 evaluando cada formulación por separado para cada indicación. Para esta actualización se realizó una revisión sistemática para identificar estudios relevantes publicados posteriores a la emisión a las directrices anteriores. En general, sólo se consideraron los estudios randomizados enmascarados. Para evaluar los resultados a largo plazo, incluida la seguridad, se utilizaron estudios de ensayos no aleatorizados. La medida de la eficacia de la BTX fue el control sintomático, ya que no hay evidencia de modificación de la enfermedad. Los resultados de esta revisión fueron los siguientes.
 - Se encontró dos estudios que evaluaron incoBoNT-A (120 U, 240 U): Comella (2011) y Evident (2013). En el estudio de Comella (2011) se observó mejora en las puntuaciones totales desde el estado basal hasta la semana 4 en la escala TWSTRS y en el estudio de Evident (2013) se observó que ambas dosis proporcionaron mejoras significativas en la puntuación total media de la escala TWSTRS y en las sub escalas de gravedad, discapacidad y dolor, en cada sesión de inyección. No se observaron diferencias significativas en la eficacia

⁶⁰ Simpson D, Hallett M, Ashman E, Comell, Green M. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 86 May 10, 2016



entre las 2 dosis estudiadas, aunque el estudio no fue diseñado para demostrar tales diferencias.

- Un estudio placebo controlado (Charles BOTOX 2012) evaluó onaBoNT-A (con la formulación original 25 mg de proteína compleja de neurotoxina por 100 U) y se observó que onaBoNT-A produjo mayores mejoras en la escala de gravedad CD.
- Cinco estudios compararon diferentes formulaciones de BoNT: Comella (2005), Papert (2008), Odergen (1998), Yun Ji (2015) y Rystedt 2015
Los estudios de Comella 2005 y Papert 2008 evaluaron onaBoNT-A (150-250 U) y rimaBoNT-B (10.000U) y observaron similar duraciones de efecto y ninguna diferencia significativa en las puntuaciones mejoradas de TWSTRS a las 4 semanas entre los dos medicamentos.
El estudio de (Odergen 1998) comparó el efecto de onaBoNT-A 70-240 U con aboBoNT-A 240-720 U y no observó diferencias en la mejoría de los resultados de post-tratamiento según la escala de Tsui a 4 semanas
El estudio de Yun Ji fue un estudio cruzado de 2 períodos de 9 meses de duración que evaluó aboBoNT-A y onaBoNT-A. 94 de los 103 pacientes con CD completaron el estudio, no se observó diferencias estadísticamente significativas entre aboBoNT-A y onaBoNT-A en los cambios de las puntuaciones desde el estado basal a 4 semanas después de cada inyección en la escala de Tsui, TWSTRS e impresión global.
El estudio de Rystedt 2015 comparó onaBoNT-A vs aboBoNT-A en proporciones de conversión de dosis 1: 3. No se observó diferencias significativas entre los 2 productos en la semana 4, pero a la semana 12 hubo una duración significativamente más corta y una menor eficacia de onaBoNT-A evaluada por la reducción en la puntuación total en la escala de TWSTRS. La relación de conversión entre onaBoNT-A y aboBoNT-A es menor que 1: 3.
- Tres estudios a largo plazo, prospectivos y abiertos (clase IV) (Truong 2010, Brin 2008 y Jankovic 2015) evaluaron la respuesta clínica de inyecciones repetidas de onaBoNT-A y encontraron beneficios persistentes durante un máximo de 2 años.

En el siguiente cuadro se muestran las características así como los resultados de los estudios incluidos en la revisión.

Autor	Diseño Población Duración	Tratamiento /dosis	Estado basal		Resultados			
			Tratamiento	placebo	Tratamiento		placebo	
Comella 2011	ECA Doble ciego Prospectivo Multicéntrico Nivel I N=233 4 semanas	IncoBoNT-A XEOMIN 120 U, n=78 240 U n=81 Placebo n=74	TWSTRS-Total, mean (SD)	TWSTRS Total mean (SD)	Sem 4 Mean Δ(SD)	Ult. Vis Mean Δ(SD)	Sem 4 Mean Δ(SD)	Ult. Vis Mean Δ
			42.6 (9.7)	41.8(7.9)	-9.9(10.4)	-3.6(8.1)	-2.2(7.3)	1.7
			42.1 (9.3)		-10.9(11.7)	-4.6 (7.5)		
			TWSTRS- Severity, mean (SD)	TWSTRS- Severity, mean (SD)	-3.9(4.3)	-1.1(3.2)	-1.9(4.0)	-0.2
			18.0 (4.4)	18.9 (3.5)	-5.5(6.0)	-1.9(3.8)		
			18.6 (4.1)					
TWSTRS- Disability, mean (SD)	Disability, mean (SD)	-3.3(4.7)	-1.4(3.8)	0.0(3.4)	1.0(3.3)			
13.1 (4.4)	11.8 (3.9)	-3.0(4.4)	-1.3(3.1)					
12.5 (4.6)								
TWSTRS-Pain, mean	TWSTRS-Pain, mean (SD)	-2.7(4.6)	-1.1(4.0)	-0.3(3.0)	0.9(2.6)			
11.5 (4.0)	11.1 (3.8)							



			11.0 (4.0) Completed subjects, no. (%) 75 (96.2) 76 (93.8) Withdrawn subjects, no (%) 3 (3.8) 5 (6.2)	Completed subjects, no. (%) 68 (91.9) Withdrawn subjects, no (%) 6 (8.1)	-2.4(4.4)	-1.3(3.4)		
Evidente 2013	ECA Doble ciego Grupos paralelos Clase II Periodo de extensión ECA Comella 2011 68-semanas Mas 20 semanas periodo de seguridad N= 214 Completed subjects, N°169 recibieron 5 inyecciones	incoBoNT-A 120 U,(n = 66) 240 U(n = 81),	TWSTRS-Total, mean (SD) 120 U 41.1(10.6) TWSTRS- Severity, mean (SD) 17.8 (4.5) TWSTRS- Disability, mean (SD) 12.2 (5.1) TWSTRS-Pain, mean 11.1 (4.1) Completed subjects, 79	TWSTRS-Total, mean (SD) 240 U 40.2.(9.6) TWSTRS- Severity, mean (SD) 17.5 (4.4) TWSTRS- Disability, mean (SD) 12.1 (4.4) TWSTRS-Pain, mean 10.5 (4.1) Completed subjects, 90	TWSTRS-Total scores between the first injection session of the EP and the TTV 120 U, -6.7 (9.20) TWSTRS-Severity TWSTRS-Disability TWSTRS-Pain, followed a pattern similar to the respective mean TWSTRS-Total scores	TWSTRS-Total scores between the first injection session of the EP and the TTV 240 U-4.5 (7.82) TWSTRS-Severity TWSTRS-Disability TWSTRS-Pain, followed a pattern similar to the respective mean TWSTRS- Total scores	P<0.001	
Charles 2012	ECA , doble ciego, Clase II 2 periodos Periodo 1: tratamiento en un periodo abierto de 10 semanas Periodo 2: doble ciego de 10 semanas	<u>Periodo 1</u> OnaBoNT-A dosis:241 (95y 360 U) n= 214 <u>Periodo 2</u> OnaBoNT-A dosis:236 (95 y 360 U) n= 88 Placebo n=82	<u>OnaBoNT-A</u> Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS) mean (SD) Periodo 1 10.0 (4.4) Periodo 2 9.2 (4.8)	<u>Placebo</u> CDSS mean (SD) Periodo 2 9.3 (4.2)	OnaBoNT-A <u>Semana 6</u> CDSS (possible range of scores, 0-54)* -1.81 Global Assessment Scale (GAS) médico + 61.7 <u>Semana 10</u> 38.2%	Placebo -0.31 41.6% 29.3%	p=0.012 p=0.022	
Comella 2005	ECA doble ciego multicenter, Brazos paralelos Clase I 4 semanas	OnaBoNT-A (150-250 U) o rimaBoNT-B (10.000U)	OnaBoNT-A TWSTRS score Total, mean (SD) 41.0 (9.1) <u>Severity</u> 18.9 (2.8) <u>Disability</u> 12.4 (4.9) <u>Pain</u> 9.7 (4.5)	RimaBoNT-B TWSTRS score Total, mean (SD) 42.8 (10.8) <u>Severity</u> 19.9 (3.8) <u>Disability</u> 13.1 (5.8) <u>Pain</u> 9.8 (4.6)	BoNTA, n =73 TWSTRS score Total, mean (SD) 9.3* (8.3) <u>Severity</u> 3.7* (3.9) <u>Disability</u> 2.4* (3.6) <u>Pain</u> 3.2* (4.5)	RimaBoNT-B n=65 TWSTRS score Total, mean (SD) 10.2* (8.4) <u>Severity</u> 3.7* (4.2) <u>Disability</u> 2.5* (4.7) <u>Pain</u> 4.0* (4.5)	p Value (BoNTA vs BoNTB) 0.75 0.90 0.71 0.24	



					Global efficacy 23 of 35 (65.7%)	Global efficacy 29 of 38 (76.3%)	but did not reach baseline levels for either (p=0.32).
Yun JY, ⁶² 2015	ECA doble ciego, Cruzado multicéntrico Clase II 18 meses Seguidos por 16 semanas 4 semanas periodo de lavado 16 semanas seguimiento N= 103 Completaron el estudio: 94		Dysport - Botox <u>Tsui score</u> 11.22 ± 4.45 <u>TWSTRS</u> 35.41 ± 14.83 T severity 17.46 + 6.05 T disability 11.59 + 5.90 T pain 6.37 ± 5.05 Dysport <u>Tsui score</u> 10.51 ± 4.66 <u>TWSTRS</u> 33.01 ± 13.90 <u>T severity</u> 16.63 ± 6.21 <u>T disability</u> 10.76 + 5.52 <u>T pain</u> 5.61 ± 4.84	Botox - Dysport <u>Tsui score</u> 11.02 ± 4.34 34.39 ± 11.85 16.04 ± 5.35 11.25 ± 4.88 7.10 ± 4.48 Botox <u>Tsui score</u> 10.73 ± 4.54 <u>TWSTRS</u> 32.49 ± 12.65 <u>T severity</u> 15.88 ± 5.85 <u>T disability</u> 10.62 ± 4.93 <u>T pain</u> 6.12 ± 4.63	Dysport (aboBoNT-A) <u>Tsui score</u> 4.0 + 3.9 points Semana 4 <u>Tsui</u> -3.98 ± 3.89 <u>TWSTRS total</u> -9.76 ± 10.25 T severity -5.55 ± 4.99 T disability -2.76 ± 3.64 T pain -1.45 + 4.05	Botox (onaBoNT-A) <u>Tsui score</u> 4.8 + 4.1 Semana 4 Tsui -4.77 ± 4.10 <u>TWSTRS total</u> -8.78 ± 10.11 <u>Tseverity</u> -5.26 ± 4.79 <u>Tdisability</u> -2.46 ± 3.60 <u>T pain</u> -1.19 + 4.16	<u>Between-treatment difference in end-point</u> 0,8 puntos en favor de onaBoNT-A, IC del 95% -0,1 a 1,7), 0.78 [-0.13 to 1.70] p=0.091 -0.97 [-3.39 to 1.45] p=0.429 -0.30 [-1.46 to 0.86] p=0.611 -0.30 [-1.23 to 0.64] p=0.529 -0.25 [-1.28 to 0.77] p=0.623
Rystedt 2015	ECA doble ciego, cruzado Clase II N= 46	onaBoNT-A dosis 1: 3 1:1.7 aboBoNT-A semana 4, semana 12	onaBoNT-A <u>TWSTRS total</u> Pretratamiento Mean /SD 41.62 (13.51) Semana 4 dosis 1: 3 35.75 (12.76) (11-65) dosis 1: 1:7 34.60(13.88)(Dysport <u>TWSTRS total</u> Pretratamiento Mean/SD/Range 41.62 (13.51) (16.00-62.75) Semana 4	Median Difference to Dysport Treatment : Botox Wilcoxon-Mann-Whitney rank sum test <u>Dosis 1: 3</u> semana 4 1.96 Semana 12 2.67	IC 95% - 0.88-4.61 0.00-5.42	P 0.0799 0.1612

⁶² Young J, Woo J, Kim H, Min Kim J, Whan J. Dysport and Botox at a Ratio of 2.5:1 Units in Cervical Dystonia: A Double-Blind, Randomized Study .Movement Disorders, Vol. 30, No. 2, 2015



		0-61.75) Semana 12 dosis 1: 3 39.81 (14.49) (14-61.75) dosis 1: 1:7 38.11(13.46) (0.00-64.50)	33.86(14.04)(6-63.75) Semana 12 36.88(14.61)(9-66.25) 1:7 Tsui Semana 4 7.1 (4) (1-17) Semana 12 8.8(4.6) (1-20) MEI Semana 4 0.476(0.499) (0.117-2.381) Semana 12 0.582 (0.31) (0.122-5.299)	<u>Dosis 1: 1.7</u> semana 4 1.38 Semana 12 1.67 Mixed model ANOVA <u>Dosis 1: 3</u> semana 4 1.86 Semana 12 3.07 <u>Dosis 1: 1.7</u> semana 4 0.98 Semana 12 1.54	-1.33-4.08 -067-4.04 -0.88-4.60 0.38-5.75 -1.72-3.67 -1.15-4.22	0.3413 0.0676 0.1812 0.0257 0.4726 0.2576
		<u>Tsui</u> Pretratamiento Mean 10.3(4.8)(2-21) Semana 4 dosis 1: 3 8.1 (3.9) (2-18) dosis 1: 1:7 7.6(3.8)(0-16) Semana 12 dosis 1: 3 9 (4.2) (1-20) dosis 1: 1.7 8.4(3.8)(0-18)				
		<u>Movement Energy Index (MEI)</u> Pretratamiento Mean 0.809 (1.174)(0.154-7.679) Semana 4 dosis 1: 3 0.631(0.903)(0.108-4.3889) dosis 1: 1.7 0.543(0.627)(0.112-3.287) Semana 12 dosis 1: 3 0.742 (1.155) (0.123-5.913) dosis 1: 1.7 0.721(1.388)(0.098-8.627)				

- Mordin M and et al, (2014)⁶³ realizaron un estudio internacional, multicéntrico randomizado doble ciego placebo controlado con la finalidad de describir la carga de enfermedad de distonia cervical (CD) en relación con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), informar sobre la CVRS y la percepción del paciente de los beneficios del tratamiento con Toxina botulínica A (abobotulinumtoxina A). Se enrolaron pacientes con diagnóstico de CD con

⁶³ Margaret Mordin,1 Catherine Masaquel,1 Chandra Abbott,2 Catherine Copley-Merriman1. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and impact of treatment with abobotulinumtoxinA (Dysport): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study BMJ Open 2014;4:e005150. doi:10.1136/bmjopen-2014-005150

síntomas por lo mínimo de 18 meses, así como una puntuación de al menos 30 en la escala de Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating (TWSTRS), una puntuación del dominio de Severidad de al menos 15 y una puntuación del dominio de la discapacidad de al menos 3. Se excluyeron a los pacientes con tratamiento con toxina botulínica tipo A o toxina botulínica tipo B. Los pacientes fueron randomizados para recibir 500 U abobotulinumtoxinaA o placebo. La evaluación de eficacia incluyó como Medida primaria: el puntaje total en la escala de (TWSTRS), puntajes en las sub escalas en las semanas 0, 4, 8,12 y una escala analógica visual de dolor en las semanas 0 y 4. Como medida de respuesta secundaria se evaluó y la CVRS mediante la encuesta de salud FS-36 en las semanas 0 y 8. Los resultados de este estudio fueron los siguientes:

- Los pacientes con CD reportaron un deterioro significativamente mayor para todos los dominios del SF-36 en relación con las normas de EE.UU.

Table 2 Mean SF-36 scores for the normative US population and patients with cervical dystonia, Parkinson’s disease or multiple sclerosis

SF-36 domain	Cervical dystonia study sample (n=116) Mean (SD)*	US normative sample† Mean	Parkinson’s disease‡ (n=150) Mean	Multiple sclerosis§ (n=300) Mean (SD)
Physical Functioning	67.2 (22.2)	79.7	50.4	40.5 (30.2)
Role Physical	52.4 (29.5)	76.6	31.4	24.0 (36.8)
Bodily Pain	47.7 (21.6)	71.3	59.9	59.5 (27.2)
General Health	61.4 (19.7)	68.6	51.5	51.7 (24.1)
Vitality	50.6 (18.1)	60.1	46.1	35.1 (21.7)
Social Functioning	64.8 (24.6)	82.0	62.6	57.3 (27.6)
Role Emotional	68.8 (27.1)	80.6	49.0	56.1 (44.9)
Mental Health	64.1 (18.4)	74.8	67.1	67.1 (20.8)

*Baseline domain scores significantly lower than age-adjusted and gender-adjusted general US population norm for all domains (p<0.05).

†Age-adjusted and gender-adjusted US norms.¹¹

‡Damiano *et al.*¹⁷

§Hopman *et al.*¹⁸

SF-36, SF-36 Health Survey; US, USA.

- En los pacientes tratados con abobotulinumtoxinaA se observó mejoras significativamente mayores en los dominios de Funcionamiento Físico, Rol Físico, Dolor Corporal, Salud General y en el dominio emocional que los pacientes con placebo (p<0.03).

Table 3 Mean (SE) SF-36 scores by treatment group: baseline and week 8

SF-36 Domain	AbobotulinumtoxinaA			Placebo			p Value		
	N	Baseline mean (SD)	Week 8 mean (SD)	Change mean (SD)	N	Baseline mean (SD)		Week 8 mean (SD)	Change mean (SD)
Physical Functioning*	45	61.9 (20.0)	70.1 (20.1)	8.2 (16.0)	37	68.2 (21.7)	66.4 (23.4)	-1.9 (16.8)	0.018
Role Physical*	44	46.3 (28.5)	62.9 (25.1)	16.6 (21.1)	37	50.5 (29.9)	53.7 (25.6)	3.2 (24.0)	0.008
Bodily Pain*	42	47.9 (23.0)	61.8 (20.4)	13.9 (19.7)	37	49.0 (19.7)	51.9 (22.0)	2.9 (20.3)	0.010
General Health*	44	58.9 (19.4)	62.1 (18.4)	3.2 (11.1)	37	62.2 (19.6)	59.7 (21.1)	-2.5 (10.6)	0.030
Vitality	45	47.5 (15.6)	56.0 (16.8)	8.5 (15.0)	37	50.5 (19.5)	52.0 (19.2)	1.5 (17.8)	0.086
Social Functioning	43	62.2 (26.8)	73.3 (22.9)	11.0 (25.8)	37	63.2 (25.0)	67.2 (25.6)	4.1 (15.6)	0.125
Role Emotional*	44	71.0 (25.4)	80.5 (21.5)	9.5 (20.9)	37	62.2 (28.0)	66.4 (25.3)	4.3 (26.8)	0.030
Mental Health	45	62.6 (16.3)	70.2 (15.8)	7.7 (14.5)	37	60.1 (20.9)	63.9 (21.0)	3.8 (15.2)	0.125

Comparison between AbobotulinumtoxinaA and placebo for change from baseline to week 8 using an ANCOVA model with baseline value as covariate.

*SF-36 domains that differed significantly (p<0.05) between abobotulinumtoxinaA and placebo.

ANCOVA, analysis of covariance; SF-36, SF-36 Health Survey.

- Las puntuaciones en la escala de TWSTRS se correlacionó de manera significativa con las puntuaciones de Funcionamiento Físico, Ritmo Físico y Dolor Corporal, para los que fueron tratados con el tratamiento activo.



La proporción de participantes clasificada como respondedores (logrando la mejora del 30% de TWSTRS) fue consistentemente mayor para el grupo de la abobotulinumtoxina A que para el grupo de placebo.

Para el grupo de tratamiento con abobotulinumtoxina A, el 49% se clasificaron como respondedores en la semana 4 y el 58% se clasificaron como respondedores en la semana 8. En contraste, para el placebo sólo el 16% se clasificó como respondedores en la semana 4 y el 26% en la semana 8.

Los autores de este estudio señalan como limitación que el tamaño de la muestra fue pequeño; por lo tanto, se requieren estudios con un tamaño de muestra mayor para demostrar las respuestas al tratamiento con abobotulinumtoxina A en una población de estudio más representativa de la población general⁶⁴

Blefarospasmo

- En una Revisión realizada por Uptodate (2016)⁶⁵ se sostiene:
 - BTX es probablemente eficaz para el tratamiento del blefaroespasmo. Esta afirmación es basada en el estudio de Jankovic J and et al (2011), que evaluó la eficacia y seguridad de incobotulinumtoxina A en comparación con placebo.
- La Sociedad de Neurología (2016)⁶⁶ realizó una RS con la finalidad de actualizar su GPC del 2008 "Neurotoxina Botulinica para el tratamiento de blefaroespasmo, distonía cervical, espasticidad en adultos y dolor de cabeza". En esta revisión se seleccionaron estudios randomizados, controlados y enmascarados que evaluaron BTX A en el tratamiento de blefaroespasmo. Los estudios seleccionados fueron los siguientes:
 - El estudio de Jankovic (2011) fue un ensayo, controlado, aleatorio controlado con placebo con 109 pacientes con blefaroespasmo, en el que se observó después de 6 semanas de tratamiento con incobotulinumtoxina cambio en el puntaje de gravedad de la enfermedad según la escala de clasificación de Jankovic por 1,0 punto (IC del 95% [0,5-1,4]; p <0,001) favoreciendo a incobotulinumtoxina A. El deterioro funcional, medido por el índice de discapacidad del blefaroespasmo, mejoró en 0,5 puntos (IC del 95% [0,2-0,7], p = 0,002) en comparación con el placebo. Hubo una fuerte correlación entre las 2 puntuaciones de la escala. Además, todas las medidas de resultado secundarias favorecían la incobotulinumtoxina A. Los pacientes clasificaron el efecto terapéutico de la incobotulinumtoxina A significativamente mejor que el placebo (P <0,001).⁶⁷
 - El estudio de Truong (2008) evaluó abobotulinumtoxina A vs Placebo. Fue un ECA enmascarado de fase II en el que se observó que abobotulinumtoxina A (40 U, 80 U o 120 U) mejoró la conducta relacionada con la discapacidad medida mediante el Índice de Discapacidad del Blefaroespasmo (BDI). El promedio del cambio en el BDI después de la administración de 80 U fue 23 IC del 95% 24,0 a 21,0. El beneficio duró 12 semanas con 40 U y hasta 16 semanas con 80 U o 120 U.

⁶⁴ Reilly P, Ross J, Norris J and Malhotra R, A Comparison of Facial Muscle Squeezing versus Non-facial Muscle Squeezing on the Efficacy of BotulinumToxin-A Injections for the Treatment of Facial Dystonia Orbit, 31(6), 400-403, 2012.

⁶⁵ Comella C, Hurtig H, Dashe J. Treatment of dystonia. Uptodate last updated: Nov 09, 2016

⁶⁶ Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016; 86:1818.

⁶⁷ Comella C, Hurtig H, Dashe J. Treatment of dystonia. Uptodate last updated: Nov 09, 2016



- Los estudios de Wabbels B (2011) y Saad J(2014) fueron estudios comparativos entre dos formulaciones de BTXA que se describen a continuación

Estudios comparativos de Toxina botulínica A

- Onabotulinumtoxina A (Botox) y Incobotulinumtoxina A (Xeomin)

- Wabbels (2011)⁶⁸ y Saad (2014) evaluaron la eficacia en el alivio de los síntomas del Blefaroespasma de la Toxina Botulínica A de dos diferentes fabricantes. Estos estudios presentan serias deficiencias metodológicas en su diseño como podemos observar en el siguiente cuadro.

Estudio	Secuencia de Randomización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de la evaluación de resultados	Datos de resultados incompletos
Saad J, 2014	Dudoso	Dudoso	+	+	Dudoso
Wabbels B, 2011	+	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso

En estos dos estudios no se observaron diferencias significativas en las medidas de resultados entre las dos toxinas botulínicas.

Las características y resultados de estos dos estudios se muestran en el siguiente cuadro

Autor	Población	Diseño	N° de inyecciones	Seguimiento	Medida de respuesta	Resultados		
						Botox	Xeomin	p
Wabbels (2011)	65 pacientes con blefaroespasma esencial benigno, con escor >2 en JRS que había recibido 20 U c/ ojo de BOTOX y que requieren tratamiento con la misma dosis.	Estudio piloto Randomizado, doble ciego, y grupos paralelos	6-16 proporción 1:1 20 U c/ojo (dosis total 40 U; dosis máxima 45 U c/ojo),	4,8,16 Semanas	Primaria: Cambio del BSDI basal semana 4	BSDI basal: 7.9 (6.4)	8.3(6.1)	0.093
						Cambio: -2.8 (5.3)	-1.3 (3.7)	
					Adicionales semana 4	Cambio/Basal	0.8	0.384
					• BSDI	1.3	0.8	
• JRS	JRS basal OS	OS	0.067					
	5.4(1.3)	4.9(1.3)						
	Cambio OD	-1.5 (1.5)		0.067				
	5.4(1.3)	4.9(1.3)	0.115					
	Cambio	-1.5(1.5)		0.115				
	-2.2(1.5)	-1.5(1.5)	0.176					
	+2.6 (1.6)	+2.1(1.6)		0.176				
			• PGA					
Saad (2014)	48 pacientes ya tratados con Botox para	estudio prospectivo randomizado	Xeomin a la derecha o a la izquierda	4 tratamientos consecutivos	BSDI visita 1	5.19 +/- 1.43	4.70 +/- 1.40	0.8161
					visita 2	3.81 +/- 1.35	3.34 +/- 1.32	

⁶⁸ Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkamper P and et al, Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. J Neural Transm (2011) 118:233–239



Blefaroespasmobenigno	doble ciego . Sin periodo de lavado antes de la inscripción al estudio ;	a de la cara, al otro lado de la cara que no se aplicado Botox	visita 3	5.02 +/- 1.52	4.89 +/- 1.55	0.2314	
			visita 4	4.62 +/- 1.43	4.15 +/- 1.42		
			visita 5	4.19 +/- 1.56	3.79 +/- 1.42		
			JRS				
			visita 1	2.83 +/- 0.35	2.81 +/- 0.34		
			visita 2	2.23 +/- 0.37	2.16 +/- 0.37		
			visita 3	2.37 +/- 0.39	2.30 +/- 0.40		
			visita 4	2.40 +/- 0.36	2.30 +/- 0.35		
			visita 5	2.64 +/- 0.39	2.64 +/- 0.39		
			Resistencia residual				0.2960
			visita 1	-1.03 +/- 0.21	-1.04 +/- 0.21		
			visita 2	-1.13 +/- 0.21	-1.14 +/- 0.22		
			visita 3	-1.26 +/- 0.22	-1.20 +/- 0.23		
			visita 4	-1.08 +/- 0.20	-1.17 +/- 0.21		
			visita 5	-1.20 +/- 0.18	-1.19 +/- 0.21		
			Espasmo Residual				0.5181
			visita 1	1.42 +/- 0.20	1.41 +/- 0.20		
			visita 2	1.27 +/- 0.21	1.26 +/- 0.21		
			visita 3	1.38 +/- 0.21	1.38 +/- 0.22		
			visita 4	1.37 +/- 0.19	1.31 +/- 0.19		
			visita 5	1.47 +/- 0.22	1.44 +/- 0.20		

- OnabotulinumtoxinaA, AbobotulinumtoxinaA and Incobotulinumtoxina A

- Kollewe and et al, (2014)⁶⁹ con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de tres diferentes tipos de toxina botulínica para el tratamiento de blefaroespamo, realizaron un estudio retrospectivo no intervencionista con datos del banco digital de la Sección de Trastornos del Movimiento de la Escuela de Medicina de Hannover (Alemania) de los últimos 21 años. Los medicamentos evaluados fueron OnabotulinumtoxinaA (Botox), AbobotulinumtoxinaA (Dysport), Incobotulinumtoxina A (Xeomin). Se midió el efecto del tratamiento mediante la escala Global Clinical Improvement (GCI), latencia del efecto (tiempo entre la aplicación de BT y los primeros cambios clínicos) y la duración del efecto (tiempo entre la aplicación de BT y los primeros signos del efecto terapéutico, expresado en semanas). Para el análisis de la estabilidad del tratamiento, las dosis de BT y las puntuaciones de GCI de la tercera serie de inyecciones se compararon con las de la última serie de inyecciones. La tercera serie de inyecciones se eligió

⁶⁹ Kollewe K, Mohammadi B, Köhler S, Pickenbrock H, Dengler R Dressler D. Blepharospasm: long-term treatment with either Botox, Xeomin or Dysport. J Neural Transm 2014

debido a que la primera y segunda serie de inyección sirvió para establecer la dosis. Se asumió estabilidad de la dosis y de GCI cuando las dosis de BTX y GCI fueron idénticas en la tercera y la última serie de inyecciones. Los resultados fueron los siguientes:

- El inicio del efecto terapéutico en general fue de 6.1 +/- 3.3 días,
- La duración del efecto terapéutico para todos los pacientes fue de 10.2 +/- 3.5 semanas.
- La GCI para todos los pacientes fue de 2.5 +/- 0.6
- No se observó diferencias significativas entre los tres medicamentos para cada una de las medidas realizadas.

En las siguientes tablas se muestran los resultados

Table 1 Treatment parameters. The botulinum toxin dose was statistically significant different between the Botox[®], Xeomin[®] and Dysport[®] groups

	Number of patients (n)	Treatment time (years)	Number of injection series (n)	Botulinum toxin dose (MU)	Botulinum toxin dose stability (% of patients)
Total	288	11.2 ± 4.1 (min 2, max 21)	10,701	n/a	85
Botox [®]	128	10.3 ± 4.9 (min 2, max 21)	4,974	47 ± 10	84
Dysport [®]	84	15.1 ± 4.1 (min 2, max 21)	4,397	120 ± 35	87
Xeomin [®]	76	4.9 ± 2.4 (min 2, max 8)	1,330	62 ± 11	83

MU mouse units

Table 3 Efficacy of botulinum toxin therapy for blepharospasm. None of the efficacy parameters was statistically significant different between Botox[®], Dysport[®] and Xeomin[®] groups

Botulinum toxin drug	Latency of effect (days)	Duration of effect (weeks)	Global clinical improvement ^a	Global clinical improvement stability (% of patients)
Total	6.1 ± 3.3	10.2 ± 3.5	2.5 ± 0.6	90
Botox [®]	5.8 ± 3.6	10.8 ± 3.3	2.5 ± 0.7	91
Dysport [®]	6.0 ± 2.7	10.2 ± 3.2	2.4 ± 0.4	90
Xeomin [®]	5.4 ± 3.3	9.8 ± 4.1	2.6 ± 0.5	89

^a 0 = no, 1 = slight, 2 = moderate, 3 = marked improvement in severity and function

- Bentivoglio and et al, (2009)⁷⁰ realizaron un estudio longitudinal, retrospectivo con la finalidad de comparar las características clínicas y el resultado a largo plazo del tratamiento con BTX A en pacientes con blefaroespasm (BS) tratados con dos formulaciones Botox y Dysport. El estudio se realizó durante los años de 1986 a 2003 con los pacientes con BS que asistieron a la clínica de trastornos del movimiento del Hospital Gemelli en Roma. Se evaluó la gravedad de la BS (escala de distonía de Fahn y Burke), el efecto de la BTX (calificación global), el tiempo de latencia, la duración total de la mejoría, resistencia primaria, resistencia secundaria y anticuerpos antiBTX A. Se consideró resistencia primaria cuando se logró una mejoría inconsistente (<20%) en todas las inyecciones consecutivas (al menos dos) de BoNT-A, resistencia secundaria cuando una mejora de al menos el 40% en dos o más tratamientos consecutivos fue seguido por una mejora inconsistente (< 20%) después de dos o más tratamientos posteriores. Los anticuerpos antiBoNT-A se realizó indirectamente mediante la prueba de extensor digitorum brevis (EDB) en pacientes con resistencia secundaria. Los resultados fueron los siguientes:
 - La dosis media por sesión fue de 34 U ± 15 para Botox y 152 U ± 54 para Dysport.

⁷⁰ Bentivoglio AR, Fasano A, Ialongo I, Soleti F, Fermo, Albanese A. Fifteen-Year Experience in Treating Blepharospasm with Botox or Dysport: Same Toxin, Two Drugs. Neurotox Res (2009) 15:224–231



- El tiempo de latencia media del efecto clínico fue de $4,5 \pm 4,6$ días para Botox y $5,0 \pm 5,7$ días para Dysport ($p > [0,05]$).
- La duración media de la mejoría clínica fue mayor para Dysport que para Botox: $80,1 \pm 36,3$ y $66,2 \pm 39,8$ días, respectivamente ($p < 0,01$).
- La eficacia media determinada en una escala de seis puntos (0: sin eficacia, 6: remisión de BS) fue para ambos tratamientos $3,60 \pm 1,3$; y $3,51 \pm 1,4$ para Botox) y $3,85 \pm 1,2$ para Dysport. $p > 0,01$.
- Las dosis de Botox ($b = 0,40$) y Dysport ($b = 0,16$) aumentaron significativamente con el tiempo.
- La resistencia secundaria fue del 2.3%

En la siguiente tabla se muestran los resultados de este estudio

Table 3 Features of treatments performed with Botox and Dysport

	Botox	Dysport	P=	
No of treatments	1009	332	–	
Patients treated in first session	113/128	12/128	–	
Patients treated in last session	81/128*	44/128*	–	
Mean dose used (U)	34 ± 15 (7.5–140)	152 ± 54 (40–400)	–	
Mean latency (days)	4.5 ± 4.6 (0–60)	5.0 ± 5.7 (0–30)	NS	
Mean duration of benefit (days)	66.2 ± 39.8 (0–520)	80.1 ± 36.3 (0–210)	0.000000024	
* = 3/128 patients were shifted to BoNT-B as occurred a secondary resistance	% of treatment failure	7.7	3.6	0.0093
	% of treatments with a side effect	21.8	31.6	0.00029

- Bhidayasiria R (2006)⁷¹ realizó una revisión narrativa en la que sostiene los siguientes:
 - El blefaroespasmó fue la primera distonía focal tratada con toxina botulínica. Aunque hay muchos estudios que muestran la eficacia de la toxina botulínica en el blefaroespasmó, la mayoría de ellos son pequeños, con la excepción de un estudio en el que participaron 120 pacientes.
 - Dos ensayos controlados compararon Botox y Dysport, Sin embargo, sin un grupo de control placebo.
 - A pesar de la falta de ensayos controlados de alta calidad, la revisión de los datos disponibles de 55 estudios abiertos y controlados con un total de más de 2500 pacientes y datos compilados por la American Society of Ophthalmology mostró una tasa de éxito de aproximadamente el 90%.
 - Varios estudios también informan una mejora en la calidad de vida después del tratamiento con la toxina botulínica.

Espasmo hemifacial

- En el 2005 Cochrane⁷² realizó una Revisión Sistemática para determinar si la toxina botulínica es efectivo y seguro para el tratamiento del espasmo hemifacial. Los resultados fueron los siguientes:
 - Se encontró un sólo ensayo pequeño, aleatorizado, controlado con placebo que involucró a 11 personas. Fue un ensayo cruzado durante el cual los pacientes se sometieron a cuatro series de inyecciones, comparando tres dosis diferentes de

⁷¹ R. Bhidayasiria,b,c, F. Cardoso and D. D. Truongb. Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: comparing different botulinum toxin preparations. European Journal of Neurology 2006, 13 (Suppl. 1): 21–29

⁷² Costa J, Espírito-Santo CC, Borges AA, Ferreira J, Coelho MM, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005



la formulación BTXA Botox (r) (dosis baja: la mitad de la dosis intermedia, dosis intermedia y dosis alta: dos veces el intermedio Dosis) con placebo.

- Las formulaciones de BTX fueron superiores a placebo

Los investigadores establecieron las siguientes conclusiones:

- Los hallazgos de este único ensayo elegible respaldan los resultados de estudios abiertos de casos y controles que muestran una tasa de beneficios entre el 76 y el 100%.
- Este tamaño del efecto probablemente dificulta la realización de nuevos ensayos controlados con placebo para el espasmo hemifacial.
- A pesar de la escasez de datos controlados de buena calidad, todos los estudios disponibles sugieren que la BtA es eficaz y segura para el tratamiento del espasmo hemifacial. Los ensayos futuros deben explorar factores técnicos tales como los intervalos óptimos de tratamiento, las diferentes técnicas de inyección, las dosis, los tipos de Bt y las formulaciones. Otras cuestiones incluyen la prestación de servicios, la calidad de vida, la eficacia a largo plazo, la seguridad y la inmunogenicidad. BtA debe compararse con la descompresión microvascular quirúrgica

Seguimiento por tiempo prolongado

- Hayriye and et al, (2015)⁷³ realizaron un estudio de corte retrospectivo y una revisión narrativa de los pasado 30 años, con el objetivo de evaluar la eficacia y los efectos secundarios de la toxina botulínica (BTX) en el tratamiento del espasmo hemifacial (HFS). Además se enfocó en la divergencia que existe entre las diferentes formulaciones comerciales. Los medicamentos evaluados fueron Botox y Dysport. Para el estudio de cohorte se siguieron retrospectivamente 113 pacientes (68 mujeres y 45 hombres) y se evaluó subjetivamente el tiempo de latencia, duración y el grado de mejoría de los espasmos mediante la escala visual analógica [VAS: 0% (sin efecto) a 100% (asintomático)]. Esta evaluación fue realizada por los pacientes. Los resultados del estudio de cohorte así como los estudios incluidos en la revisión narrativa se muestran en el siguiente cuadro.

⁷³ Hayriye M, Yilmaz R, Alper Y, Nazli F, Cenk M. Botulinum toxin injections for the treatment of hemifacial spasm over 16 years. J Clin Neurosci (2015)

**Table 3**
Selected studies of botulinum toxin treatment in hemifacial spasm patients

Study (first author, year)	Patients (n)	Follow-up (mean)	Age (mean years)	Latency of improvement (mean days)	Duration of improvement (mean weeks)	Degree of improvement and rating scale used	Most frequent side effect	Frequency of side effect, % (variable)
Berardelli 1993 [25]	83	NR	57.4	4.8	10	62% benefit in Marsden and Schachter score	Mild ptosis	22.8 (patient)
Park 1993 [27]	101	7–20 months	53.3	4	16.5	98.4% of patients with excellent result in subjective grading scale	Dry eye	19.8 (patient)
Laskawi 1994 [60]	29	22.5 weeks	59.5	4.7	18.2	94.7% of patients improved (SE)	Incomplete lid closure	20 (injection)
Van den Bergh 1995 [22]	40	22 months	55	7	17.1	On the 13 point composite scale, score dropped to 1.4 from 12	Ptosis, facial weakness	22 (injection)
Poungvarin 1995 [26]	42	2–3 years	51.9	NR	8–16	80.9% of patients had excellent improvement (SE)	Facial weakness	7.14 (patient)
Lorentz 1995 [52]	66	14 months	57	NR	18	89.2% of patients rated good to excellent	Dry eye, lower facial weakness	19.6 (patient)
Mauriello 1996 [5]	119	30 months	65	NR	16–18	80% improvement in spasms in all patients (SE)	NR	NR
Kwan 1998 [31]	130	NR	50–60	7–14	12	81.7% of patients showed good responses	Ptosis	9.2 (patient)
Wang 1998 [1]	158	17.7 months	59.95	5.4	18.4	Marked to moderate improvement in 95% of patients on subjective scale	Facial weakness	15.8 (patient)
Jitpimolmard 1998 [21]	175	2.4 years	49.10	NR	13.6	97% improvement in all treatments (VAS)	Ptosis	22.10 (treatment)
Thussu 1999 [33]	27	NR	47.7	3.07	17.8	3.78 point improvement in Jankovic disability rating scale	Ptosis	4.39 (injection)
Rollnik 2000 [46]	21	2 years	59.0	6.6	13.1	3.0 points improvement rated by patient (GCI)	Ptosis	9.5 (patient)
Defazio 2002 [42]	65	10 years	61.0	NR	12.6–13.5	96% improvement in all patients (SE)	Upper lid ptosis	8–23 (patient)
Gupta 2003 [34]	62	3.7 years	46.5	4.1	24.3	96.7% of patients improved on functional status scale	Pain	4.8 (patient)
Poonyathalang 2005 [20]	26	13.6 months	56.7	2	16.3	All patients showed more than 70% improvement (SE)	Mild ptosis	3.8 (patient)
Cannon 2010 [5]	34	7.5 years	60.8	NR	21	90% of patients were satisfied	Ptosis	n = 2 patients
Quagliato 2010 [24]	36	16 weeks	59.3	NR	12.9	94.6% of patients had good to excellent improvement	Facial weakness	70–73.5 (patient)
Barbosa 2010 [43]	54	5.9 years	48.3	NR	13.2	78.6–83.18% improvement in patients	Orbicularis oris paralysis	38.8 (patient)
Rudzinska 2010 [18]	56	12 weeks	60	7	NR	80.3% of the patients had a marked moderate effect	Facial weakness	9 (patient)
Cillino 2010 [35]	58	10 years	71.7	2.7	20.6	All patients improved 98% (SE)	Upper lid ptosis	17.2 (patient)
Kollewe 2010 [14]	97	6 years	37–93	7.2	12.2	92% of patients were stable in GCI	Ptosis	2.3–2.8 (injection)
Setthawatcharawanich 2011 [57]	53	2.9 years	55	NR	NR	83.3% improvement in all patients (VAS)	Tearing, ptosis	9.7 (patient)
Bentivoglio 2012 [37]	108	NR	51.6	4	17.1	4.4 point improvement in global rating scale for all patients	NR	NR
Wu 2011 [19]	273	5 years	45.5	4.4–4.1	16.2–16.5	84–94% of patients had complete or obvious remission in Cohen's scale	Tightness in face	15.9–21.1 (patient)
Wang 2014 [68]	1003	5 months	46.6	5	19.5	95.8% of patients improved 3–4 points on the Jankovic scale	Droopy mouth	22.0 (patient)
Our study 2014	68	2.1 years	63.1	8	14.8	73.7% improvement in all patients (VAS)	Ptosis	3.4 (patient)

GCI = global clinical improvement, NR = not reported, SE = subjective evaluation, VAS = visual analog scale.

- La mayor parte de los estudios de la revisión reportaron resultados similares con altos resultados de eficacia y efectos adversos temporales. Sin embargo, hubo diferencias en los diseños del estudio en términos del sitio de inyección, dosis de BTX, tiempo de seguimiento y especialmente en la evaluación de la mejoría. En los estudios, el grado de mejora ha sido reportado de varias maneras incluyendo el porcentaje de pacientes que mejoraron o el porcentaje de inyecciones con las que mostraron mejoría. Además, el porcentaje o el grado de mejora de espasmos en una escala dada varían profundamente.
- Según la revisión de la literatura de los últimos 30 años, de tres a 1003 pacientes con edades de 48-73 años se siguieron de 1 mes a 16,8 años. También se encontró tres estudios doble ciego controlado con placebo sobre la eficacia de BTX en HFS.



- El tiempo de latencia para mostrar mejoría fue entre 2 y 14 días en los estudios de la revisión y 8 días en el estudio de cohorte.
- La duración media de la mejoría calculada a partir de los estudios de la Revisión fue 15,7 semanas (rango: 6,5-24,3) similar al resultado del estudio de cohorte que fue 14,8 semana
- Según la revisión de la literatura, el 94,3% de los pacientes (rango: 84-100) reportaron una mejoría de sus Espasmos de 86,7% (rango: 73-96,9) (medida por VAS) El grado de mejoría en el estudio de cohorte fue del 73,7%.
- Los estudios de la revisión informaron valores similares, como un valor de 4,4 en la escala global de calificación, indicando un mejora del 70% o la disminución de la puntuación compuesta de 12 a 1,4, lo que indica una mejora notable o una puntuación de 2,6 en la escala de mejoría clínica global en el 92% de los casos que significa más que una moderada mejora en la severidad del espasmo y la función
- La revisión bibliográfica de la eficacia del tratamiento con BTX reveló resultados satisfactorios; no se encontró estudios que informaran fracaso en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, no todos los pacientes se beneficiaron de las inyecciones. La etiología de la HFS puede ser la razón de la ineficacia en algunos individuos o la variabilidad de las buenas respuestas. se ha informado que en contraste con la compresión de la arteria cerebelosa anterior inferior, los pacientes con compresión de la arteria vertebral son refractarios al tratamiento con BTX La etiología de los espasmos deben ser tomada en cuenta para evaluar el grado de mejora en pacientes con respuestas deficientes.
- Botox y Dysport. se compararon en cinco estudios con un total de 371 pacientes con HFS. Un estudio retrospectivo encontró una mejoría más larga con Dysport, otro estudio cruzado no aleatorizado informó lo contrario y concluyó con la superioridad de Botox. No se encontraron diferencias en la eficacia en otros dos estudios no aleatorios. Para la comparación de estas dos marcas en HFS, sólo hay un estudio prospectivo aleatorizado que no encontró diferencias significativas. La experiencia de los autores de esta revisión está de acuerdo con este resultado, los grados medios de mejora y las tasas de efectos secundarios fueron similares. A la luz de esta revisión de la literatura la evidencia actual argumenta en contra de una diferencia en las dos marcas comerciales, Botox y Dysport, para el tratamiento de HFS

Table 4
Studies comparing efficacy of botulinum toxin brands Botox^a and Dysport^b for treatment of hemifacial spasm

Study (first author, year)	Conversion ratio B:D	Brand	n	Duration of improvement	Degree of improvement and scale used	Side effect frequency	Conclusion
Sampaio 1997 [30]	4:1	Botox	22 patients	13.9 weeks	NR	47% of patients	No difference
		Dysport	27 patients	13.4 weeks		50% of patients	
Bihari ^c 2005 [56]	5:1	Botox	9 patients	65.1 days ^c	77% VAS	0	Botox
		Dysport		41.8 days	60% VAS	5 patients	
Bentivoglio 2009 [36]	4:1	Botox	492 sessions	85.4 days	NR	16.7% of patients	No difference
		Dysport	173 sessions	105.9 days ^c		19.7% of patients	
Kollewe 2010 [14]	2.56:1	Botox	53 patients	12.1 weeks	2.6 GCI	5.2% of patients	No difference
		Dysport	44 patients	12.2 weeks	2.6 GCI	5.8% of patients	
Our study 2014	5:1	Botox	460 sessions	NR	75% VAS	18.7% of sessions	No difference
		Dysport	10 sessions		73% VAS	20% of sessions	

^a $p < 0.05$.

^a Allergan, Irvine, CA, USA.

^b Ipsen Biopharmaceuticals, Paris, France.

^c Crossover design.

B = botox, D = Dysport, GCI = global clinical improvement, NR = not reported, VAS = visual analog scale.



- Barbosa et al, (2010)⁷⁴ realizaron un estudio retrospectivo con la finalidad de evaluar el efecto a largo plazo de la toxina botulínica de tipo A (BTX) en el tratamiento del espasmo hemifacial (HFS), de los pacientes de la Unidad de Trastornos del Movimiento de la División de Neurología del Hospital Clínico de la Escuela de Medicina de la Universidad de São Paulo, durante los años de 1993 a 2004. La característica de este estudio y los resultados se muestran en la siguiente tabla

Autor	Población	Diseño	N° de inyecciones	Seguimiento	Medida de respuesta	Resultados		
						Primera inyección	Última inyección	p
Barbosa (2010)	54 pacientes 75.9 % sexo femenino 33 paciente 61.1 % con HFS en el lado izquierdo Paciente con Medicación oral: 32 (19 carbamazepina, 20 benzodiazepinas y otras drogas) 9 pacientes 16.6 % reportaron algún tipo de respuesta normalmente leve	Estudio retrospectivo	808 inyecciones 14.96 (SD 8.99) inyecciones por paciente	5.88 años (SD3.64) Rango de años 2-12	Duración promedio del efecto de la aplicación de la BTX A (Botox)	3.42 (SD1.62) meses	3.22 (SD1.16) meses	0.407.
					Tasa media de mejoría mediante el juicio subjetivo del paciente	83.18%, SD 11.12	78.63%, SD 19.23	0.052+ Diferencia significativa Margin AI
					Resistencia primaria o secundaria	3.42 SD1.62 meses		
					Reducción / aumento de dosis	22 pacientes - 6 pacientes	40.7% reducción dosis para evitar RAM (11.1%) incrementar on la dosis	
					N° de Unidades	34.47 (SD7.41)	37.61(SD 9.37)	0.02

VII. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En el 2007 una nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos informó a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad en relación con los medicamentos que contienen toxina botulínica y la aparición de reacciones adversas graves relacionadas con la diseminación de la toxina botulínica a lugares distantes del lugar de administración y además estableció las siguientes recomendaciones⁷⁵:

- Los medicamentos a base de toxina botulínica sólo deben ser administrados por médicos con la experiencia suficiente, incluyendo el uso del equipo necesario.
- Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores sobre el riesgo de diseminación de la toxina y advertirles que soliciten asistencia médica de inmediato si aparecen trastornos respiratorios, del habla o de la deglución.
- Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables entre los distintos medicamentos.

⁷⁴ Barbosa E, Takada L, Gonçalves L, Paulo do Nascimento R, Silveira-Moriyama L, Fen Chien H. Botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm An 11-year experience. Arq Neuropsiquiatr 2010;68(4):502-505

⁷⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios ref: 2007/11. Toxina botulínica (botox®, dysport®, neurobloc®, vistabel®): riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina.



- Deben seguirse las técnicas de administración recomendadas y las instrucciones posológicas específicas de cada medicamento e indicación (incluida la recomendación de usar la dosis mínima eficaz y la de ajustarla teniendo en cuenta las necesidades individuales).

Estas recomendaciones fueron en base a la información del grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre el riesgo de aparición de efectos adversos graves debidos a la diseminación de la toxina botulínica. Este grupo de trabajo señaló que se habían notificado casos graves de debilidad muscular, disfagia o neumonía por aspiración, supuestamente relacionados con la diseminación de la toxina botulínica tras el uso de medicamentos que la contienen. Algunos casos con desenlace mortal. En el Sistema Español de Farmacovigilancia hasta esa fecha se habían recibido 12 notificaciones de casos graves relacionados con medicamentos que contienen toxina botulínica. Ocho de estos pacientes presentaron uno o varios de los siguientes síntomas relacionados con la diseminación de la toxina: disfagia (5), debilidad muscular (6) y neumonía (2). Del total de casos graves seis ocurrieron en niños menores de 13 años, uno de ellos con desenlace mortal.

La FDA exige incluir en el inserto de los productos que contiene Toxina Botulinica la siguiente advertencia

Propagación del efecto de la toxina Botulinica

Los efectos de los productos que contiene Toxina Botulinica pueden propagarse desde el área de inyección y producir síntomas compatibles con los efectos de la toxina botulínica. Se ha informado que estos síntomas se presentan dentro de horas a semanas después de la inyección. Las dificultades para tragar y respirar pueden ser fatales y se han reportado casos de muerte. El riesgo de síntomas es probablemente mayor en los niños tratados por espasticidad, pero los síntomas también pueden ocurrir en adultos, particularmente en aquellos pacientes que tienen una condición subyacente que los predispondría a estos síntomas.⁷⁶

Disfagia y dificultad respiratoria⁷⁷

El tratamiento con productos que contiene toxina botulínica puede resultar en problemas para tragar o respirar. Los pacientes con problemas de deglución o dificultad respiratoria preexistentes pueden ser más susceptibles a estas complicaciones. En la mayoría de los casos, esto es una consecuencia del debilitamiento de los músculos en el área de inyección que están involucrados en la respiración o la deglución. Cuando ocurren efectos distantes pueden estar involucrados otros músculos respiratorios.

Se han reportado muertes como una complicación de disfagia grave después del tratamiento con toxina botulínica. La disfagia puede persistir durante varias semanas y requerir el uso de un tubo de alimentación para mantener una nutrición e hidratación adecuadas.

Se puede presentar aspiración a consecuencia de disfagia grave y es un riesgo particular cuando se trata a pacientes en los que la deglución o la función respiratoria ya están comprometidas.

⁷⁶ Food and Drug Administration (FDA). OnabotulinumtoxinA. Revised: 1/2016

⁷⁷ Food and Drug Administration (FDA). AbobotulinumtoxinA. Revised: 7/2016



El tratamiento de la distonía cervical con toxinas botulínicas puede debilitar los músculos del cuello que sirven como músculos accesorios de la ventilación. Esto puede resultar en una pérdida crítica de la capacidad respiratoria en pacientes con trastornos respiratorios dependientes de estos músculos accesorios. Se ha reportado post-comercialización dificultades respiratorias graves, incluyendo insuficiencia respiratoria.

Los pacientes tratados con toxina botulínica pueden requerir atención médica inmediata si desarrollan problemas de deglución, trastornos del habla o respiratorios. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de unas horas o semanas después de la inyección con toxina botulínica.

Inmunogenicidad⁷⁸

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La incidencia de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad del anticuerpo puede estar influenciada por varios factores incluyendo la metodología de ensayo, manejo de muestras, el momento de la toma de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos entre los productos de esta clase puede ser engañosa.

Reacciones adversas

Distonía cervical⁷⁹

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ de los pacientes) son: debilidad muscular, disfagia, sequedad de boca, malestar en el lugar de la inyección, fatiga, dolor de cabeza, dolor musculoesquelético, disfonía, dolor en el sitio de la inyección y trastornos oculares.

En la Revisión sistemática realizada por Cochrane en 2009⁸⁰, con la finalidad de comparar la eficacia y seguridad de BTXA versus placebo en pacientes con distonía cervical se reportaron las siguientes reacciones adversas

⁷⁸ Food and Drug Administration (FDA). AbobotulinumtoxinA. Revised: 7/2016

⁷⁹ Food and Drug Administration (FDA). AbobotulinumtoxinA. Revised: 7/2016

⁸⁰ Costa J, Espírito-Santo CC, Borges AA, Ferreira J, Coelho MM, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art.No.: CD003633. DOI: 10.1002/14651858.CD003633.pub2.

**Comparison 5. Side Effects**

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Patients with Adverse Events	6	421	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.10 [1.32, 3.35]
2 Dysphagia	10	714	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.94 [2.15, 7.19]
3 Neck Weakness	10	605	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	4.86 [2.55, 9.25]
4 Local Pain (Injection Site)	11	802	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.44 [0.98, 2.12]
5 Drowsiness/Vertigo/Dizziness	4	231	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.75 [0.55, 5.56]
6 Malaise/Upper respiratory infection	6	469	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.43 [0.75, 2.74]
7 Diffuse Weakness/Tiredness	8	638	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.32 [0.77, 2.26]
8 Headache	6	554	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.05 [0.57, 1.92]
9 Extremity paresthesias	2	135	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.25 [0.38, 13.33]
10 Sore Throat/Dry Mouth	6	401	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.54 [1.42, 4.55]
11 Voice change/Hoarseness	2	210	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.62 [0.98, 7.01]

Blefaroespasm

En el estudio realizado por Kollewe and et al, (2014)⁸¹ en el que se compararon la eficacia y seguridad de Botox, Dysport y Xeomin en el tratamiento de pacientes con blefaroespasm se reportaron las siguientes reacciones adversas

Table 4 Adverse effects of botulinum toxin therapy of blepharospasm. None of the adverse effect frequencies was statistically significant different between Botox[®], Dysport[®] and Xeomin[®] groups

Botulinum toxin drug	Ptosis, n (%)	Dry eye, n (%)	Diplopia, n (%)	Total (%)
Total	267 (2.3)	53 (0.5)	20 (0.2)	3.0
Botox [®]	119 (2.4)	30 (0.6)	11 (0.2)	3.2
Dysport [®]	98 (2.2)	17 (0.4)	9 (0.2)	2.8
Xeomin [®]	30 (2.3)	6 (0.5)	0 (0)	2.7

En el estudio de Bentivoglio and et al, (2009)⁸² que se realizó con la finalidad de comparar las características clínicas y el resultado a largo plazo del tratamiento con BTX A en pacientes con blefaroespasm (BS) tratados con dos formulaciones Botox y Dysport sobre los efectos adversos se reportó lo siguiente:

Los efectos adversos ocurrieron en 325 de 1341 tratamientos (24,2%), En el 21,8% de los pacientes que habían recibido Botox y en el 31,6% de los que habían recibido Dysport (p = 0,00029). La frecuencia de los efectos adversos se muestra en la siguiente tabla

⁸¹ Kollewe K, Mohammadi B, Koehler S, Pickenbrock H, Dengler R, Dressler D. Blepharospasm: long-term treatment with either Botox, Xeomin or Dysport. J Neural Transm 2014

⁸² Bentivoglio AR, Fasano A, Ialongo I, Soleti F, Fermo, Albanese A. Fifteen-Year Experience in Treating Blepharospasm with Botox or Dysport: Same Toxin, Two Drugs. Neurotox Res (2009) 15:224–231

Table 2 Side effects observed in 1009 treatments with Botox and 332 treatments with Dysport; they occurred in 325 out of 1341 sessions (24.2%): in 21.8%, the patients had received Botox, in 31.6% Dysport ($P = 0.00029$). Some patients reported more than one side effect

Side effect	Botox		Dysport	
	N ^o	(%)	N ^o	(%)
Ptosis	98	(9.71)	38	(11.45)
Hematoma	35	(3.47)	8	(2.41)
Irritation of conjunctiva	26*	(2.58)	16*	(4.82)
Lacrimation	25	(2.48)	15	(4.52)
Palpebral edema	23	(2.28)	6	(1.81)
Blurred vision	15**	(1.49)	13**	(3.92)
Diplopia	7***	(0.69)	18***	(5.42)
Dry eye	4	(0.4)	3	(0.9)
Lagophthalmos	2	(0.2)	3	(0.9)
Diffusion to other facial districts	2	(0.2)	3	(0.9)
Entropion	1	(0.1)	0	(0)
Systemic reactions	0	(0)	2	(0.6)
Other	11	(1.09)	1	(0.3)

* $P = 0.042$; ** $P = 0.0072$; *** $P = 0.000001$

Espasmo hemifacial

En el estudio de Barbosa and et al (2010)⁸³ se reportaron efectos adversos, en su mayoría leves en el 64,8% de los pacientes al menos una vez durante el seguimiento, siendo la más frecuente la parálisis orbicular (38,8%), seguida de ptosis (31,4%) y lagofthalmos (18,5%).

VIII. Resumen de la evaluación económica

Abogunrin and et al,(2015)⁸⁴ elaboraron un modelo de impacto presupuestario desde la perspectiva del pagador de Reino Unido, con un horizonte temporal de 5 años, para evaluar los efectos del consumo variable en el mercado de abobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA e incobotulinumtoxinA, y la mejor atención de apoyo. Se recopilaron datos epidemiológicos y datos de uso de recursos publicados en la literatura así como de la opinión de expertos clínicos. Se realizaron análisis de sensibilidad determinística para identificar parámetros más influyentes en los presupuestos, bajo la asunción de supuestos básicos. Los resultados fueron los siguientes:

- Bajo la hipótesis de una mayor disponibilidad de abobotulinumtoxinA se observó un ahorro acumulado de £ 2, 250,992 por año.
- El tratamiento por paciente y año con OnabotulinumtoxinA e incobotulinumtoxinA cuesta más cuando se compara con el tratamiento con AbobotulinumtoxinA.

⁸³ Barbosa E, Takada L, Gonçalves L, Paulo do Nascimento R, Silveira-Moriyama L, Fen Chien H. Botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm: An 11-year experience. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(4):502-505

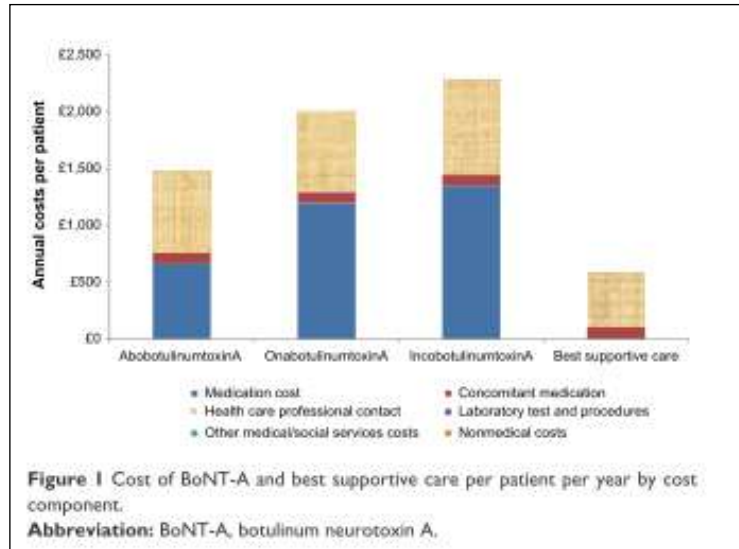
⁸⁴ Abogunrin, Sarah Brand, Kamal Desai, Jerome Dinat, Sylvie Gabriel, Timothy Harrower. abobotulinumtoxinA in the management of cervical dystonia in the United Kingdom: a budget impact analysis. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2015;7 441-449



- El análisis de sensibilidad unidireccional mostró que la prevalencia de CD, dosis por inyección de cada uno de las BTX, y el tiempo para la reinyección de incobotulinumtoxinA y abobotulinumtoxinA fueron los factores más influyentes

Table 6 Net 5-year budget impact of increasing abobotulinumtoxinA market share compared to status quo assumptions in the treatment of cervical dystonia in the UK

	Year 1 (£)	Year 2 (£)	Year 3 (£)	Year 4 (£)	Year 5 (£)	Total (£)
Budget under status quo assumptions	19,991,484	20,193,298	20,397,149	20,603,059	20,811,047	101,996,037
Budget under new market share assumptions	19,991,484	19,972,687	19,951,473	19,927,795	19,901,606	99,745,045
Net budget impact	0	-220,611	-445,677	-675,264	-909,441	-2,250,992



Precios en el Perú

ESSALUD

Petitorio Essalud				PREC.UNT.PROMEDIO			Suma de TOTAL UNIDADES		
CODIGO	DENOMINACIÓN SEGÚN DCI	ESPECIFICACIONES TÉCNICAS	UNIDAD DE MANEJO	2013	2014	2015	2013	2014	2015
010800019	TOXINA BOTULINICA	100 UI / mL	AM	401.100095	320.119925	269	2006	2232	2534

Fuente: Base de datos proporcionada por CEABE-ESSALUD

Impacto

2015	2013	2014	2015
269	2006	2232	2534
	539614	600408	681646



- Agencias Reguladora de Medicamentos de países de Alta Vigilancia Sanitaria. Toxina botulínica se encuentra autorizado por la Agencias Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration [FDA]) para el alivio sintomático de Distonía cervical y Blefaroespasma
- Lista Modelo de Medicamentos Esenciales Vigente
Toxina botulínica no se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos esenciales para adultos y niños de la OMS 2015^{85,86}

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Toxina botulínica inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME, debido a la limitada evidencia para su uso.

⁸⁵ WHO Model Lists of Essential Medicines. 19Ed. Geneva: WHO; [Actualizado abril 2015; citado 15 de diciembre 2015]. Disponible: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf

⁸⁶ WHO Model Lists of Essential Medicines for children's. 5ta [Internet]. Geneva: WHO; [Actualizado abril 2015; citado 11 de agosto del 2016]. Disponible: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc2015_8-May-15.pdf