

Informe Breve

USOS DE LA TOXINA BOTULINICA EN LA PRÁCTICA CLINICA

2009

Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria

USOS DE LA TOXINA BOTULINICA EN LA PRÁCTICA CLINICA

a. Introducción

La toxina botulínica es producida por el *Clostridium Botulinum*, bacilo Gram +, esporulado y anaerobio. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina en las uniones neuromusculares produciendo parálisis flácida de los músculos esqueléticos y un fallo parasimpático. En dichas uniones, se produce una rápida pérdida de receptores de acetilcolina. El cuadro clínico que acontece puede ser desde leve a mortal y se caracteriza por la aparición de manifestaciones neurológicas musculares (hipotonía o parálisis flácida) y de disfunción autónoma. El músculo disminuye su contractilidad; funcionalmente denervado, se atrofia y posteriormente los axones terminales comienzan a proliferar recuperándose la fuerza muscular. La extensión y magnitud de la denervación es dosis dependiente, además es transitoria (promedio 3 meses).

A mediados de la década de 1970, el oftalmólogo norteamericano Alan Scout, comenzó a utilizar la toxina botulínica con fines terapéuticos. La usó como relajante para ciertos músculos oculares con el fin de ayudar a pacientes con estrabismo. La toxina resultó efectiva: inyectando una dosis de la misma en los músculos afectados se logró mejorar la mirada cruzada. Poco después, la toxina comenzó a utilizarse en otras alteraciones neurológicas que presentaban una contracción involuntaria de diversos grupos musculares. En 1989, la agencia estadounidense para los alimentos y fármacos, FDA, aprobó el uso de toxina botulínica para el blefaroespasmó y el estrabismo. Luego, también fue aprobada en el Reino Unido. Actualmente la toxina botulínica se comercializa en más de 60 países, en los que se utiliza en el tratamiento de diversas alteraciones neuromusculares.

b. Descripción de la Toxina Botulínica

Existen 8 tipos de toxina botulínica antigénicamente diferentes (A, B, C1, C2, D, E, F, G). La actividad biológica de cada toxina es específicamente neutralizada por su correspondiente antitoxina. Si bien no existe neutralización cruzada, se encuentra una débil reactividad cruzada entre los tipos E y F. Los tipos C y D están codificados por fagos y los genes que las codifican son portados por un bacteriófago con el cual las

cepas toxigénicas están infectadas. El tipo E también parece estar codificado en un fago. La toxina tipo G está presente en un plásmido. Se desconoce al momento donde se localizan los genes que codifican para los tipos A, B y F pero presumiblemente son cromosómicos. El botulismo humano está asociado esencialmente a los tipos A, B y E. Las exotoxinas son proteínas solubles y termolábiles que se liberan por difusión o durante la lisis bacteriana. Estas se destruyen por exposición a 80 °C durante 30 minutos o por medio de ebullición durante 10 minutos. Así es que el calentamiento final de alimentos que contienen toxinas puede prevenir la enfermedad. Estas toxinas son liberadas como una cadena proteica atóxica (protoxina o toxina progenitora) cuyos componentes no tóxicos contribuyen a proteger la toxina del ácido y proteasas gástricas. Posteriormente, tras el clivaje proteolítico en el tubo digestivo, aparece la toxina formada por dos fragmentos H o B (pesado) y L o A (liviano) que se mantienen unidos por puentes disulfuro. El primero tiene capacidad de fijación y el segundo posee la actividad enzimática.

Las preparaciones comerciales de toxina botulínica contienen la proteína purificada. Para conseguirla, se coloca al *Clostridium Botulinum* en un medio nutritivo donde se multiplica durante unos días hasta que el alimento se agota y las bacterias mueren. Después se aísla el veneno, se deseca y el polvo resultante se almacena en pequeños viales. Durante el proceso de purificación se hacen repetidas mediciones de la potencia de la toxina para comprobar su seguridad y eficacia. Antes de la inyección el polvo se diluye en una solución salina. La cantidad que se inyecta es muy pequeña (varias billonésimas de gramo). La sustancia inyectada permanece en el sitio de la inyección y no entra en contacto con el resto de la economía. Las inyecciones locales de toxina purificada no causan en general mayor irritación o inflamación. Las molestias que puede sentir el paciente pueden depender del volumen inyectado, de la concentración de la proteína o incluso del pH de la solución. La inyección se realiza directamente en el músculo a tratar. En el caso de que haya varios músculos implicados harán falta varias inyecciones. Por ejemplo, para tratar el blefaroespasmó el operador inyecta alrededor de los ojos, en los párpados y en las cejas. La toxina paraliza parcialmente o debilita los músculos inyectados, sin llegar al punto de impedir su funcionamiento normal. Los músculos vecinos permanecen indemnes. Los resultados se manifiestan habitualmente días después de la inyección y son transitorios, con una duración entre 1 y 6 meses por lo que el tratamiento debe administrarse periódicamente. Debido a que la respuesta a la toxina puede variar en

cada paciente, se recomienda administrar dosis bajas al inicio e ir aumentando gradualmente si fuera necesario.

c. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar si existe evidencia científica suficiente sobre la indicación de la toxina botulínica en diversas patologías, con el fin de aportar elementos de juicio adecuadamente fundamentados que contribuyan al proceso de decisión de la inclusión de dicho agente terapéutico dentro de las prestaciones del PMO

d. Metodología

La búsqueda bibliográfica pertinente se llevó a cabo en las siguientes bases de datos

- Medline (mediante el motor de búsqueda PubMed)
- Biblioteca Cochrane
- Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs)
- Bases de Datos CRD (DARE y NHS EED), University of York, UK.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
- Consejería de Sanidad de Galicia
- EUnetHA (European Network for Health Technology Assessment)
- Euroscan International Network
- HTAi (Health Technology Assessment International)
- INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
- Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
- Portal de la Sanidad Vasca, Osteba Berriak (OSTEBA)
- Swiss Network for Health Technology Assessment (SNHTA)
- HEN (Health Evidence Network). OMS
- Canadian Agency for Drugs and Technology Assessment (CADTH)
- National Institute for Health Research-Health Technology Assessment (NIHR HTA)
- Haute Autorité de Santé, France
- SchARR Technology Assessment Group. University of Sheffield, UK
- National Institute for Clinical Effectiveness (NICE), UK

- Búsqueda con texto libre en el motor de búsqueda Google

e. Indicaciones de la Toxina Botulínica en diferentes situaciones clínica.

A. ESTRABISMO

El tratamiento con la toxina botulínica consiste en la inyección en microdosis de la misma en el vientre muscular provocando una parálisis flácida y transitoria del músculo, logrando la corrección de la desviación estrábica y fusionar las imágenes de los dos ojos en unos días. En general, existe mejor respuesta cuanta menor edad, menor tiempo de evolución del estrabismo, menor ángulo, y en los estrabismos convergentes (mejor que en los divergentes).

Los efectos adversos son leves y transitorios en los niños y algo más notorios en el adulto. Los más frecuentes son ptosis palpebral y diplopía. También existen efectos secundarios transitorios que consisten en sensación de sequedad, lagrimeo, molestias en el punto de inyección, hemorragias subconjuntivales y alteraciones pupilomotoras. Las más graves y afortunadamente excepcionales, son la hemorragia retrobulbar y la perforación ocular. No se han descrito manifestaciones sistémicas.

El uso de la toxina botulínica en la esotropía infantil (estrabismo convergente a la región nasal) ha sido evaluado en la revisión sistemática publicada por Elliot y col, 2004. No encontró evidencia de apropiados estudios aleatorizados que evalúen el tratamiento con toxina botulínica para la esotropía en niños (Elliot S, 2004).

En los adultos con estrabismo congénito sin corregir y nula fusión binocular, la reparación del estrabismo se considera cosmética y no médicamente necesaria.

Conclusión: evidencia insuficiente para recomendar su aplicación

B. BLEFAROESPASMO

El blefaroespasmó es una distonía focal caracterizada por el cierre intermitente o persistente del párpado debido a contracciones espasmódicas de los músculos orbiculares. Frecuentemente están afectados otros músculos faciales y del cuello. La mayoría de los casos es idiopático y suele ser una afección que dura toda la vida. Su severidad varía entre el parpadeo frecuente al cierre persistente de los párpados con ceguera funcional. Existe una revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane que

evalúa la efectividad de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento del blefaroespasma. Ningún estudio primario evaluado pudo ser incluido en la revisión debido a que tenían regular a baja calidad metodológica y no cumplían con los criterios de inclusión en cuanto a las características de la población estudiada, intervenciones ni resultados evaluados (Costa, 2004). Una revisión de estudios caso-control que incluyó varios miles de pacientes (Jost, 2001) concluyó que la toxina botulínica es beneficiosa en alrededor de 90% de los pacientes. Los efectos adversos encontrados fueron leves y transitorios (ptosis y diplopía). La fuerza de este efecto ha dificultado la realización de investigaciones aleatorizadas posteriores sobre el tema. Los autores concluyen que, si bien no existe evidencia de investigaciones aleatorizadas que apoyen su uso, la toxina botulínica es efectiva y segura para el tratamiento del blefaroespasma.

Conclusión: la evidencia que respalda la indicación para la toxina botulínica es de moderada calidad, aunque la práctica ha consagrado su utilización por los obvios satisfactorios resultados

C. ESPASMO HEMIFACIAL

El espasmo hemifacial está caracterizado por contracciones repentinas, unilaterales, sincrónicas de músculos inervados por el nervio facial. Si bien es una afección benigna produce discapacidad sobre todo cosmética y funcional. Es una enfermedad crónica y la recuperación espontánea es poco frecuente. Los dos tratamientos disponibles actualmente son la descompresión microvascular y las inyecciones con toxina botulínica tipo A. Existe una revisión sistemática (Costa, 2004) que evaluó el efecto de la toxina botulínica para el tratamiento del espasmo hemifacial. Esta revisión incluyó solamente una investigación clínica aleatorizada que mostró que el tratamiento con toxina botulínica era más efectivo que el placebo. Estos resultados avalan los resultados obtenidos de estudios observacionales que mostraron una efectividad de 76 a 100%. Si bien no existen estudios controlados aleatorizados de buena calidad, la evidencia científica permite concluir que la toxina botulínica tipo A podría ser efectiva para el tratamiento del espasmo hemifacial.

Conclusión: la evidencia es promisorio, pero se requieren más estudios para recomendar su indicación

D. DISTONIAS

a. Cervical

Torticosis espasmódica, cuando coinciden todos los siguientes criterios:

- contracciones involuntarias clónicas y/o tónicas de múltiples músculos del cuello
(ej.: esternocleidomastoideo, esplénico, trapecio y/o músculos cervicales posteriores)
- torsión sostenida del cuello y/o inclinación con limitación de la movilidad cervical
- duración mayor a 6 meses
- no hay historia de tratamientos crónicos con neurolépticos
- no hay ataxia asociada, debilidad, espasticidad o cambio reflejo
- no hay ninguna anormalidad en la tomografía computada cerebral que explique la condición

Una revisión (Costa, 2004), que incluye 13 investigaciones clínicas aleatorizadas de buena calidad metodológica, concluye que la toxina botulínica tipo A es efectiva y segura para el tratamiento de la distonía cervical. Por otro lado, la evidencia que compara la toxina botulínica tipo A versus tipo B no es concluyente.

Conclusión: la evidencia respalda la indicación de la toxina botulínica en este cuadro clínico

a. Laríngea (del aductor y disfonía espasmódica del abductor)

La toxina botulínica ha sido empleada desde hace 20 años para el tratamiento de la disfonía espasmódica. Existe una revisión sistemática (Watts, 2004) que evalúa la efectividad de la toxina botulínica en la distonía laríngea. Solamente un estudio que incluyó a 13 pacientes, reunió los criterios de inclusión. Este estudio mostró mejoría en la calidad de la voz y en la funcionalidad fisiológica del mecanismo de la voz. Si bien existió significación estadística en el efecto de la toxina botulínica, debido al pequeño tamaño muestral, estos resultados son difícilmente generalizables. No se evaluaron resultados a largo plazo ni efectos adversos. A pesar que se necesita mayor investigación para obtener una respuesta concluyente, la toxina botulínica tipo A es considerado un tratamiento promisorio para la disfonía espasmódica.

Conclusión: la evidencia es promisorio, pero se requieren más estudios para respaldar la recomendación de su aplicación

E. ACALASIA DE ESOFAGO

La acalasia de esófago es un desorden de la motilidad esofágica, de causa desconocida, que produce un aumento en el tono del esfínter esofágico inferior (EEI) y dificultad en la masticación. Los tratamientos están dirigidos a reducir el tono esofágico. Las opciones terapéuticas incluyen dos tipos de tratamiento endoscópico: la dilatación neumática o inyecciones con toxina botulínica intra-esfinterianas. Existe una revisión (Leyden, 2006) que compara la eficacia y seguridad de los dos tipos de tratamiento endoscópicos. La revisión incluyó seis estudios y 178 participantes. No hubo diferencias significativas entre los grupos en las tasas de remisión ni en las presiones esofágicas medias dentro de las 4 semanas de tratamiento. Sin embargo, las tasas de remisión a los 6 y 12 meses fueron mayores en el grupo de dilatación neumática. Los autores concluyen que la dilatación neumática es más efectiva que las inyecciones con toxina botulínica en los resultados a largo plazo. Sin embargo, dados los riesgos de perforación endoscópica, la toxina botulínica seguiría siendo una alternativa, pero no porque logre mejores resultados.

Debido a la evidencia el tratamiento con toxina botulínica se restringe a:

- Fracaso de la terapia convencional
- Alto riesgo de complicaciones de la dilatación neumática o de la miotomía quirúrgica
- Falla en la miotomía por una dilatación anterior
- Perforación inducida por una dilatación anterior
- Presencia de divertículo epifrénico o hernia hiatal, que aumentan el riesgo de perforación por dilatación-inducida

Conclusión: la evidencia respalda la indicación de la toxina botulínica en este cuadro clínico

F. FISURA ANAL CRONICA

Debido a la discapacidad asociada con la cirugía de la fisura anal y el riesgo de incontinencia, se han propuesto diversas estrategias de tratamiento. Existe una revisión sistemática que evalúa las diferentes alternativas médicas. En cuanto a la toxina botulínica, si bien ésta no es más efectiva que la cirugía para la cura de la fisura demostró ser más efectiva que el placebo. Por lo tanto debería pensarse en este tratamiento en aquellos pacientes que no quieren o no pueden someterse a una

cirugía. La Unidad de Evaluación de Tecnologías de Canadá (http://www.ihe.ca/hta/hta_unit.html) destaca que la toxina botulínica puede ser usada en algunas circunstancias excepcionales y luego de consultar y coincidir con por lo menos dos especialistas:

- Pacientes pediátricos con fisura anal crónica refractaria a tratamiento conservador que no pueden someterse a una cirugía
- En pacientes pediátricos con acalasia del esfínter anal interno refractaria al tratamiento conservador que no se beneficiarían con una cirugía

Conclusión: la evidencia respalda la indicación de la toxina botulínica en este cuadro clínico

G. HIPERHIDROSIS

La toxina botulínica tipo A y B se utiliza para reducir la excesiva sudoración asociada con varias formas de hiperhidrosis. La finalidad de inyectar toxina en el sitio afecta es reducir la sudoración mediante el bloqueo de la liberación de acetilcolina, interfiriendo por lo tanto la transmisión nerviosa en las terminaciones nerviosas autónomas que inervan las glándulas sudoríparas.

Existe una revisión sistemática de buena calidad metodológica (Naumann, 2008) que evalúa el uso de la toxina botulínica en varias afecciones incluyendo hiperhidrosis axilar y plantar. Los autores concluyen que:

- la toxina botulínica es efectiva para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar (recomendación tipo A, proveniente de investigaciones clínicas aleatorizadas de buena calidad) y
- sería potencialmente efectiva para la hiperhidrosis palmar (recomendación tipo B, proveniente de investigaciones clínicas aleatorizadas de pequeño tamaño muestral). En éste caso podría producir como efecto adverso una leve debilidad en la muñeca.

Una evaluación de tecnología acerca del uso de toxina botulínica publicada en el año 2006 (Biga, 2006) concluye que la toxina botulínica se debe plantear cuando:

- el cloruro de aluminio tópico u otros desodorantes medicinales son ineficaces o produjeron una erupción severa
- interferencia significativa con la vida profesional y/o social por sudor excesivo

Conclusión: la evidencia respalda la indicación de la toxina botulínica en la hiperhidrosis axilar, aunque aún resta establecer con confiabilidad su indicación en la palmar.

H. SIALORREA

La revisión sistemática de Naumann (Naumann, 2008) también evaluó el efecto de la toxina botulínica en el tratamiento de la sialorrea. Se identificaron 4 investigaciones clínicas aleatorizadas de pequeño tamaño muestral realizadas en pacientes con enfermedad de Parkinson que mostraron que la inyección de la toxina botulínica en la parótida/glándula submaxilar reduce significativamente la cantidad de saliva. Los eventos adversos fueron leves. Los autores concluyeron que la toxina botulínica podría ser efectiva y segura para reducir la sialorrea pero que se necesita mayor evidencia para confirmarlo.

Conclusión: evidencia promisorio pero aún insuficiente para recomendar su indicación

I. HIPERLAGRIMEO

La revisión sistemática de mencionada en el apartado anterior (Naumann, 2008) evaluó también el efecto de la toxina botulínica en el hiperlagrimeo. Se incluyeron cuatro estudios, aunque de baja calidad metodológica, que mostraron una reducción de lágrimas luego de la inyección de toxina botulínica dentro de las glándulas lagrimales. Los autores concluyen que no existe suficiente evidencia para sostener que la toxina sea efectiva.

Conclusión: evidencia promisorio pero aún insuficiente para recomendar su indicación

J. SUDORACION LUEGO DE LAS COMIDAS

Algunos individuos tienen aumento de la sudoración luego de la ingestión de alimentos, sobre todo de aquellos picantes. La revisión sistemática de Neumann (Neumann, 2008) evaluó el efecto de la inyección intradérmica de la toxina botulínica para disminuir la sudoración. La única evidencia encontrada fueron cinco estudios no controlados que mostraron que la toxina botulínica disminuía la cantidad de sudoración sin presentar efectos adversos. Debido a la baja calidad metodológica de la evidencia

disponible, los autores concluyen que, si bien la toxina botulínica podría ser efectiva, se necesita mayor evidencia para recomendarla.

Conclusión: evidencia aún insuficiente para evaluar su indicación

K. ESPASTICIDAD

Se define a la espasticidad como una alteración motora caracterizada por un aumento de los reflejos tónicos de estiramiento, velocidad dependiente, acompañada de hiperreflexia tendinosa. Es un componente del síndrome de motoneurona superior. Se debe a una alteración de las vías descendentes inhibitorias produciéndose una exageración de los impulsos aferentes mediados por las vías propioceptivas. Otros signos son anormalidad en los reflejos cutáneos y autonómicos, pérdida de destreza, paresia motora, fatigabilidad e hiperreactividad. Tanto la espasticidad como la rigidez son estados patológicos de incremento del tono muscular que aparecen en múltiples desordenes neurológicos.

La rigidez se define como aumento constante y uniforme de la resistencia al movilizar pasivamente en cualquier dirección un segmento corporal; en ella no influye la velocidad de desplazamiento y los reflejos osteotendinosos son normales o están disminuidos.

La espasticidad afecta principalmente a los músculos menos paréticos, es más acentuada en músculos de extremidades que en los axiales y predomina en los antigravitatorios. Un determinado grado de espasticidad en ciertos casos puede ser beneficioso para permitir la bipedestación, o espasmos flexores en los miembros inferiores que pueden ser útiles, por ejemplo para vestirse y ponerse los pantalones). La espasticidad puede variar en función de múltiples factores: reposo/actividad, infecciones (ejemplo, urinarias), constipación, fatiga, ingesta de fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que antagonizan el efecto del baclofen.

La toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad es un tratamiento local que ha mostrado eficacia para el mejoramiento de la función de determinados grupos musculares comprometidos. Entre sus ventajas se citan:

- Se puede aplicar en forma selectiva en músculos afectados,
- Tiene pocos efectos adversos
- Existe reversibilidad de la paresia inducida
- No presenta alteraciones sensitivas ni efectos cáusticos.

Inconvenientes:

- Necesita altas dosis para ser efectivo
- Alto costo económico
- Necesidad de aplicarla cada 3-4 meses (la toxina botulínica tiene un efecto transitorio) lo cual puede estimular la formación de anticuerpos inductores de resistencia a los efectos.

Dado que no todos los casos de espasticidad deben tratarse y además el tratamiento con toxina botulínica no es curativo, se impone una adecuada selección de los pacientes pasibles de beneficiarse con la terapéutica. El tratamiento es complementario de la terapia física y eventualmente alternativo de tratamientos sistémicos, cuando estos no obtienen los resultados esperados. Los resultados del tratamiento van a depender de la correcta valoración de los músculos afectados y la adecuada selección de aquellos que van a ser tratados para así obtener el objetivo funcional prefijado. Los efectos adversos derivan de la punción para su aplicación. En consecuencia, es importante realizar una correcta selección de los pacientes pasibles de beneficiarse con esta intervención:

1. Evaluar y confirmar que se está frente a un paciente con síndrome de motoneurona superior y por lo tanto, ante una hiperactividad muscular.
2. No siempre la espasticidad debe tratarse. Estaría indicado el tratamiento si la hipertonía interfiere con:
 - la función
 - la posición
 - la higiene
 - el confort (causa dolor)
 - el paciente no ha desarrollado contracturas fijas
 - hay pocos músculos afectados
 - no tiene contraindicaciones a la terapia con toxina botulínica
3. Establecer objetivos o metas funcionales realistas
Es importante valorar si la disminución del tono muscular es beneficiosa o no. Una buena valoración de la funcionalidad del paciente y de los aspectos a mejorar, así como de los grupos musculares específicos a tratar para un determinado objetivo llevará a una correcta aplicación de la toxina incrementando las probabilidades de éxito del tratamiento.

4. Implementar fisioterapia adecuada concomitante.

No dejar de lado la aplicación de programas de fisioterapia y terapia ocupacional así como el uso de ortesis adicionales. Después de la infiltración con toxina botulínica es prioritario mantener la fisioterapia con objeto de reforzar los grupos musculares antagonicos y vecinos.

Características del tratamiento con toxina botulínica:

- Inicio del efecto en días
- Pico del efecto: 2-6 semanas
- Duración máxima: 3-8 meses
- El efecto clínico suele durar 3 meses
- Dosis media por sesión en adultos: 156 UI (100-400)
- Dosis media por kg y sesión en niños: 5,8 UI (1,5-10)
- Puede variar significativamente según los músculos a inyectar

Intervalo de administración:

Media: 4,2 meses

Rango: 1-11 meses

Evidencia científica

A) Espasticidad de miembros inferiores en niños con parálisis cerebral

Diversos estudios controlados con placebo mostraron mejorías funcionales, en particular para la reducción del dolor, como así también se observó que influyó satisfactoriamente en la aplicación de los cuidados de enfermería e higiene. Un estudio (Koman, 2000) que incluyó 12 niños ambulatorios con espasticidad comparó toxina botulínica versus placebo y encontró mejorías no significativas en la marcha en el grupo intervención. Dos estudios (Corry, 1997 y Flett, 1999) compararon toxina botulínica con el uso de férulas. Cada uno incluyó a 20 niños en asistencia ambulatoria. Observaron una mejoría en la marcha, en el movimiento del tobillo y del tono muscular, tanto en los grupos que recibieron la toxina como en los grupos con férulas, y no hubo diferencia entre los grupos con respecto a la magnitud del beneficio. Uno de dichos estudios (Flett, 1999), también evaluó la función motora usando la medida macroscópica de la misma y encontró mejoras significativas en cada grupo en comparación con los valores iniciales, pero ninguna diferencia entre los grupos. El otro estudio (Corry, 2000), realizó análisis tridimensionales de la marcha en los niños

capaces de cooperar. Se encontró que tanto la flexión plantar máxima como la dorsiflexión máxima durante la marcha eran significativamente mayores en el grupo con toxina botulínica comparado con el grupo que recibió férulas. No hubo diferencias significativas entre los grupos en todas las demás dimensiones.

Una revisión sistemática (Ade-Hall RA, Biblioteca Cochrane, 2003), que incluyó estos estudios no halló evidencia contundente para apoyar o refutar el uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad de los miembros inferiores en la parálisis cerebral.

Otras revisiones de buena calidad, evaluadas por la Biblioteca Cochrane, llegan a las mismas conclusiones (Reeuwijk, 2006; Wasiak, 2004 y Park, 2006). Una reciente revisión (Lukban, 2009) reafirma lo antedicho. Sin embargo y puntualmente para el pie equino producto de la espasticidad y la del aductor, el uso de la toxina botulínica está respaldado por evidencia sólida (Simpson, 2008).

Conclusión: la evidencia avala la indicación de la toxina botulínica en el alivio del pie equino y de la espasticidad del aductor en niños producidas por parálisis cerebral

B) Espasticidad en miembros superiores e inferiores en pacientes con algún desorden clínico asociado

Una revisión sistemática que incluyó 33 investigaciones clínicas aleatorizadas (Garces, 2006), enfocadas a pacientes con espasticidad post accidente cerebro vascular, parálisis cerebral y esclerosis múltiple, concluye que la toxina botulínica disminuye el tono muscular en la mayoría de las patologías, así como también aumenta el rango de movilidad y función. No siempre los resultados de los estudios incluidos en la revisión alcanzan significancia estadística. La heterogeneidad entre los mismos impide realizar su meta-análisis para varios de los puntos finales de resultados. Los efectos adversos observados fueron infrecuentes, leves y transitorios. Se necesitaría mayor investigación para obtener una respuesta concluyente acerca de la efectividad de la toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad. Así lo reafirman revisiones sistemáticas de reciente publicación (Rosales, 2008; Elia, 2009), aunque admitiendo que la toxina botulínica es un agente terapéutico seguro. Por lo tanto, acorde a la evidencia disponible al momento actual, puede admitirse que la toxina botulínica es efectiva para tratar la espasticidad de miembros superiores e inferiores en los adultos ya que logra reducir el tono muscular y mejorar la funcionalidad pasiva (Simpson, 2008).

L. SINDROME MIOFASCIAL

El síndrome de dolor miofascial es una de las causas más frecuentes de dolor crónico músculo esquelético que presenta una respuesta refractaria a los tratamientos habituales. Existe una revisión sistemática (Hermosilla, 2006) que incluyó 5 estudios (3 investigaciones clínicas aleatorizadas y 2 estudios observacionales). Uno de ellos fue una investigación clínica aleatorizada de buena calidad metodológica que incluyó 132 pacientes. Todos ellos manifestaron disminución del dolor durante el período del estudio, pero no hubo diferencias significativas entre el grupo tratamiento y placebo.

Los autores concluyen que:

- El dolor miofascial crónico presenta una respuesta refractaria a los tratamientos convencionales y la TxB-A está siendo utilizada como alternativa terapéutica.
- Todos los estudios que avalan el uso de la TxB-A en tratamiento del dolor miofascial analizados en este informe presentan sesgos que afectan a la validez interna de los mismos, excepto un ensayo clínico de buena calidad que concluye que la inyección de TxB-A no mejora el dolor miofascial cervicotorácico.
- La utilización de la TxB-A en el síndrome de dolor miofascial puede conllevar efectos adversos, en general, de carácter leve o moderado.
- La diferencia entre el número de dosis administradas, el número de veces que se administra la dosis y la asociación a otros tratamientos, tanto físicos – rehabilitación– como farmacológicos, actúan como elementos de confusión para establecer la eficiencia del tratamiento con la toxina botulínica.

M. ESCLEROSIS MULTIPLE

Una evaluación de diversos tratamientos en la esclerosis múltiple (Paisley, 2008) concluye que no existe suficiente evidencia para recomendar la toxina botulínica en el tratamiento de esta afección.

N. PARALISIS OBSTETRICA

Existe poca evidencia acerca de la utilidad de la toxina botulínica A en el tratamiento de esta afección. Los estudios encontrados son series de casos descriptivas con escaso número de pacientes. Debido a la alta tasa de recuperación espontánea y la ausencia de estudios controlados, no se ha podido determinar el efecto de la toxina botulínica A en el tratamiento de estos pacientes.

O. DOLOR LUMBAR

No existe suficiente evidencia para recomendar la toxina botulínica en el tratamiento del dolor lumbar subagudo y crónico. Una revisión sistemática (Neumann, 2008), evaluó el tratamiento con toxina botulínica en el dolor lumbar. Se encontró una sola investigación de pequeño tamaño muestral que mostró que la toxina botulínica mejoraba la funcionalidad (sentarse, caminar, acostarse) comparada con placebo. No se observaron efectos adversos. Los autores concluyen que la toxina botulínica podría ser considerada en el tratamiento del dolor lumbar crónico, aunque la evidencia es insuficiente.

P. SINDROME DE VEJIGA HIPERACTIVA

El síndrome de vejiga hiperactiva es una afección habitual y produce un impacto negativo en la calidad de vida. Existe una revisión sistemática (Duthie, 2007) que evaluó el efecto de la inyección intravesical con toxina botulínica comparada con placebo para el tratamiento de esta afección en adultos. Se incluyeron 8 estudios de pequeño tamaño muestral que mostraron resultados discordantes entre los mismos. Para los siguientes puntos finales de resultados, la mayoría mostró superioridad de la toxina botulínica al compararla con el placebo: incontinencia urinaria, capacidad vesical y calidad de vida. Los autores concluyen que la toxina botulínica podría ser un tratamiento promisorio para la hiperactividad vesical. Se necesita mejor evidencia para llegar a una conclusión sólida como para justificar la implementación de su uso.

Q. CEFALEA

La *migraña episódica* es una cefalea generalmente unilateral y pulsátil, acompañada usualmente de fotofobia, fonofobia, náuseas y vómitos. La presencia de síntomas neurológicos focales define la migraña con aura.

La *cefalea episódica tipo tensional* puede definirse como una sensación de presión constante, usualmente bilateral que no se asocia típicamente con fotofobia, fonofobia, náuseas o vómitos.

La *cefalea diaria crónica* es una cefalea que se produce durante más de 15 días al mes y puede ser una migraña o de tipo tensional.

Existe una revisión sistemática (Neuman, 2008) que evalúa el efecto de la toxina botulínica para el tratamiento de la cefalea. Incluyó 11 investigaciones clínicas aleatorizadas. Cuatro de ellas, fueron de buena calidad; seis fueron clasificados como

de mediana calidad y una como de baja calidad metodológica. Los estudios evaluaron el efecto de la toxina botulínica en los distintos tipos de cefalea presentados previamente.

Conclusiones de la revisión:

- Los estudios mostraron que la toxina botulínica no es efectiva para el tratamiento de la migraña episódica
- La toxina es probablemente inefectiva para el tratamiento de la cefalea tensional.
- Existe insuficiente evidencia para recomendar la toxina botulínica para el tratamiento de la cefalea diaria crónica. Los resultados de los distintos estudios fueron inconsistentes. La toxina no mostró efectos adversos serios, solamente debilidad muscular en 2,5 a 25% de los pacientes. En definitiva, no se puede recomendar el tratamiento con toxina botulínica para la migraña episódica ni para la cefalea tensional. Para el tratamiento de la cefalea crónica se necesita mayor evidencia científica.

R. SINDROME DEL TUNEL CARPIANO

La toxina botulínica no demostró ser efectiva para el tratamiento de esta afección. (Piazzini, 2007)

S. SINDROME PIRIFORME

El síndrome piriforme se refiere a la irritación del nervio ciático cuando pasa por el músculo piriforme ubicado en la profundidad de la nalga. La inflamación del nervio ciático, también llamado ciática, produce dolor en la parte trasera de la cadera que muchas veces se transmite a la pierna. La toxina botulínica podría ser un tratamiento efectivo para el síndrome piriforme. Se necesita mayor evidencia para avalar esta recomendación (Cramp, 2007).

RIESGOS INHERENTES AL TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULINICA

- Debilidad de los músculos tratados, con la consiguiente pérdida de función de los mismos
- Dolor y hematomas en el sitio de inyección
- Sensación pseudogripal (raro)
- Reacciones alérgicas al fármaco (excepcional)

CONTRAINDICACIONES DE LA TOXINA BOTULINICA

- Pacientes que reciben amino glucósidos ya que puede interferir la transmisión neuromuscular
- Embarazo
- Lactancia
- Miastenia gravis
- Esclerosis lateral amiotrófica
- Alteraciones de la coagulación

TOXINA BOTULINICA EN INDICACIONES EXPERIMENTALES

Cabe acotar que la siguiente no constituye una lista completa, los resultados reportados en la literatura médica para estas condiciones varía y se requieren ulteriores estudios científicos controlados y con gran cantidad de pacientes para que la eficacia clínica pueda ser probada.

- Cefalea crónica
- Fibromiositis
- Calambres dolorosos
- Blefaroplastia
- Disfunción de esfínter urinario o anal
- Parálisis de Bell
- Tartamudeo
- Colon irritable
- Disquinesia biliar
- Arrugas, líneas de ceño
- Cuello del envejecimiento
- Trastornos de la articulación temporo-mandibular
- Gastroparesia
- Pie equino
- Enfermedad de Hirschprung (megacolon congénito)

Productos disponibles en el Mercado Nacional

Nombre Comercial	Composición	Contenido	Laboratorio	Precio *
BOTOX	Toxina botulínica tipo A	100 U vial x 1	Allergan-Loa	1915 \$ *
DYSPOX	Toxina botulínica tipo A	500 U vial x 1	Galderma	1977\$ **

* Referencia: Manual Farmacéutico (<http://www.alfabeta.net>) al 2/2/2009

** Referencia: Manual Farmacéutico (<http://www.alfabeta.net>) al 1/7/2008

CONCLUSIONES

La siguiente tabla presenta las indicaciones clínicas de la toxina botulínica acorde a su nivel de eficiencia clínica. Solamente las indicaciones que figuran en el rubro “Eficiencia comprobada” podrían ser consideradas como indicaciones a incluir en el PMO, cuando los tratamientos convencionales para cada una de ellas no han sido suficientemente efectivos

Patología	Observaciones
Efectividad	
Acalasia	
Espasticidad en adultos debida a otras entidades clínicas y en niños con parálisis cerebral (pie equino y espasticidad del aductor)	
Torticolis espasmódica	
Fisura anal	En niños con fisura anal crónica refractaria al tratamiento conservador y que tienen contraindicación quirúrgica
Hiperhidrosis axilar	
Potencialmente efectiva (pero aún con evidencia insuficiente)	
Disfonía espasmódica	
Blefaroespamo	Evidencia procedente de estudios no aleatorizados muestran un efecto beneficioso y ello ha consagrado su uso en la práctica
Espasmo hemifacial	Evidencia de estudios no aleatorizados muestran un efecto beneficioso
Hiperhidrosis palmar	Utilizar cuando el tratamiento convencional no es efectivo.
Vejiga hiperactiva	
Síndrome piriforme	
Sialorrea	
Efectividad baja o nula	
Hiperlagrimeo	
Dolor miofascial	
Migraña episódica	
Cefalea tensional	
Síndrome del túnel carpiano	
Sin evidencia firme o con evidencia contradictoria	
Esclerosis múltiple	
Esotropía infantil – Estrabismo convergente	
Parálisis obstétrica	
Dolor lumbar	
Cefalea diaria crónica	
Sudoración post alimentación	

Autoría:

Dra. María Luisa Cafferata

Dr. Roberto Lede

Dr. Haroldo Capurro

Dra. María Teresa Rosanova

Dr. Virgilio Petrunaro

Dra. Margarita Grandes

Referencias

Nota importante:

El presente informe fue elaborado a partir del documento de actualización de la Tecnología Sanitaria elaborada por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, “Usos de la Toxina Botulínica en la Práctica Clínica”, Informe de Respuesta Rápida No. 8, octubre 2003.

1. Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy (Cochrane Review). The Cochrane Library, issue 3, 2003.
2. Araoz Olivos N, Araoz Olivos R, Mansilla M, Holzer N. Utilidad de la toxina botulínica en el tratamiento del estrabismo en niños. Revista de Posgrado de la VI° Cátedra de Medicina - N° 145 – Mayo 2005 Pág. 27-30
3. Biga J. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil
4. Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, McClean D, Graham L . Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 185-193
5. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 25 December 2003.
6. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 25 October 2004.
7. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 25 October 2004

8. Costa V, Brophy J. Technology Assessment Unit of the McGill University Health Center. (http://www.ihe.ca/hta/hta_unit.html)
9. Cramp F, Bottrell O, Campbell H, Ellyatt P, Smith C, Wilde B. Non-surgical management of piriformis syndrome: a systematic review. *Physical Therapy Reviews* 2007; 12: 66-72.
10. Duthie J, Wilson DI, Herbison GP, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software.
11. Elia AE, Filippini G, Calandrella D, Albanese A. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: A systematic review. *Mov Disord*. 2009 Feb 17. [Epub ahead of print]
12. Elliott S, Shafiq A. Interventions for infantile esotropia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 12 September 2004.
13. Flett PJ, Stern LM, Waddy H, Connell TM, Seeger TD, Gibson SK. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Pediat Child Health* 1999; 35: 71-7
14. Garces K, McCormick A, McGahan L, Skidmore B. Botulinum toxin A upper and lower limb spasticity: a systematic review [Technology report no 51]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005
15. Hermosilla T, Vidal S. Assessing the effectivity of botulinum toxin Type A in miofascial pain syndrome treatment. : *Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA) 2006*: 13. *Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA)*
16. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurology* 2001; 248 (Suppl 1):I/21-4.
17. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BOTOX Study Group. Journal Pediat Orthop* 2000; 20: 108-15
18. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 23 July 2006
19. Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. *J Neural Transm*. 2009 Mar; 116: 319-31. Epub 2009 Jan 14

20. Nauman M. Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): Report of the therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1707-14
21. Paisley S, SchARR Rapid Reviews Group, University of Sheffield, UK. <http://www.shef.ac.uk/scharr/sections/heds/collaborations/scharr-tag/topics-and-reports.html>
22. Park ES, Rha DW. Botulinum toxin type A injection for management of upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a literature review. *Yonsei Medical Journal* 2006; 47: 589-603.
23. Piazzini DB, Aprile I, Ferrara PE, Bertolini C, Tonali P, Maggi L, Rabini A, Piantelli S, Padua L. A systematic review of conservative treatment of carpal tunnel syndrome. *Clinical Rehabilitation* 2007; 21: 299-314.
24. Reeuwijk A, Schie PE, Becher JG, Kwakkel G. Effects of botulinum toxin type A on upper limb function in children with cerebral palsy: a systematic review. *Clinical Rehabilitation* 2006; 20: 375-87.
25. Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm.* 2008; 115: 617-23
26. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70; 1691-8
27. Wasiak J, Hoare B, Wallen M. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2008*. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 28 July 2004
28. Watts CCW, Whurr R, Nye C. Botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic dysphonia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2008*. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 26 May 2004