

Mini review

La nueva toxina botulínica potencialmente bioequivalente a OnabotulinumtoxinaA: Existe alguna diferencia entre ellas?

GI-HYEOK YANG, PHD, AND HYUN HO JUNG, PHD*

La toxina botulínica se refiere a un grupo de proteínas que se clasifican en 7 diferentes serotipos (A-G) producida por diferentes cepas de *Clostridium botulinum*, el cual es una eubacteria anaeróbica formadora de endoesporas. Existen más de 6 tipos comerciales disponibles en el mercado: onabotulinumtoxinaA (Botox, Allergan Inc., Irvine, CA), BTXA (Lanzhou Biological Products Institute, China), abobotulinumtoxinaA (Dysport, Ipsen Ltd., Wrexham, UK), rimabotulinumtoxinaB (Neuroblack, Solstice Neurosciences, Louisville, KY), neu-BoNT/A (Neuronox, Medytox Inc., Chengwon-gun, Korea), and incobotulinumtoxinaA (Xeomin, Merz Pharmaceuticals, Frankfurt am Main, Germany).

Estos productos pueden ser clasificados en 3 grupos basados en los serotipos y la naturaleza molecular: complejo de toxina de serotipo A (onabotulinumtoxinaA, abobotulinumtoxinaA, BTXA y neu-BoNT/A), toxina de serotipo A puro sin formar complejo (incobotulinumtoxinaA), y complejo de toxina serotipo B (rimabotulinumtoxinaB).

...

La compatibilidad entre onabotulinumtoxinaA y abobotulinumtoxinaA fue sujeto de controversia por últimas 2 décadas, principalmente por sus diferentes características en su peso molecular, exipiente y potencia de unidades. Como estas diferencias pueden afectar en la eficacia clínica y seguridad aun es motivo de debate, se acepta que no es intercambiable entre los 2 productos.

Neu-BoNT/A fue desarrollado para ofrecer características similares a onabotulinumtoxinaA desde el comienzo. Como muchos desarrollo biológicos, el propósito fue desarrollar una alternativa fiable que pueda reducir el costo de tratamiento y que los médicos puedan utilizar facilmente sin confundir la dosis y seguridad de la misma. Luego de por más de 6 años de investigación, que incluyó el programa focalización en la comparabilidad, neu-BoNT/A obtuvo la aprobación para el tratamiento de blefaroespasma en Seoul Corea en 2006. Y este fue el mejor producto de Toxina botulínica disponible en países de Asia y Latinoamérica, como por ejemplo Corea del Sur, Japon, Tailandia y Brasil para uso terapéutico y cosmético.

...

Comparación microbiológica, físicoquímica y perfil bioquímico: OnabotulinumtoxinA Versus neu-BoNT/A

Considerando que la toxina botulínica es un agente biológico producido por células vivas, el origen de la cepa se debe considerar con cuidado. Medytox Inc. Utiliza *Clostridium botulinum* tipo A cepa Hall, la cual es la misma cepa que utiliza Allergan.

La secuencia completa de ADN del complejo de toxina tipo A ha sido analizada, incluyendo todos los componentes no tóxicos (GeneBank accession number DQ409059). La secuencia de aminoácidos deducida de neu-BoNT/A fue comparada con los datos publicados por Allergan en 2003 y no hubo diferencia entre los 2 productos en términos de secuencia de aminoácidos. Como la toxina botulínica es producida por la purificación del caldo de cultivo de *C. botulinum*, cada fabricante posee su propio método para el cultivo y purificación que son secreto industrial de cada compañía, y esta información nunca fue publicada ni presentada al público. Por este motivo, no es posible realizar comparación directa entre los procesos de manufactura de los productos, exceptuando el peso molecular del complejo de la toxina en el producto final.

...

Algunos dicen onabotulinumtoxinA es una toxina homogénea de 900- kDa, en cambio abobotulinumtoxinA es una mezcla de 500- y 900-kDa. Estas diferencias en peso molecular podrían causar la diferencia en el patrón de difusión o propagación alrededor del sitio de inyección.

...

El peso molecular promedio de 10 lotes de neu-BoNT/A fueron 904 ± 7 kDa, y la evaluación del lote de Allergan fue de 880 kDa en estudios de SE-HPLC (Size-Exclusion High Performance Liquid Chromatography) y 925 ± 45 kDa según estudios de dispersión.

Aunque las formulaciones pueden variar entre las preparaciones de las toxinas botulínicas, la Albúmina Sérica Humana (HSA) es utilizada como excipiente en todas las fórmulas, exceptuando por BTXA, en donde utilizan la gelatina en vez de HSA.

En un vial de neu-BoNT/A 100 U, como en el caso de onabotulinumtoxinA 100 U, contiene 100U de complejo de toxina botulínica, 0,9 mg de Cloruro de sodio y 0.5 mg de HSA. El abobotulinumtoxinA contiene menos HSA (0.125 mg) pero agregados de lactosa 2.5mg en el vial de 500U (prospecto de Dysport). El incobotulinumtoxinA contiene 1.0 mg de HSA y 5 mg de Sulcrosa en un vial de 100U. La composición de rimabotulinumtoxinB es algo diferente del resto: 0.5 mg de HSA, 5.844 mg de cloruro de sodio y 1.621 mg de succinato de sodio (prospecto de Neuroblock).

Aunque no se sabe con claridad como afecta los diferentes excipientes en los resultados clínicos, existen estudios que sugieren la posibilidad de que la albúmina sérica humana en la biodisponibilidad de la toxina botulínica.

Como no existe diferencia en la composición entre neu-BoNT/A y onabotulinumtoxinA, no debería haber diferencia de efecto por cuestión de excipiente.

De la evidencia antes detallada, de la neu-BoNT/A puede esperarse un comportamiento clínico similar que onabotulinumtoxinA, ya que comparte la misma cepa de *C. botulinum*, tamaño similar en peso molecular y los mismo excipientes en el vial.

Referencias

1. Oguma K, Fujinaga Y, Inoue K. Clostridium botulinum toxin. *Toxin Rev* 1997;16(4):253–66.
2. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003;60(7):1186–8.
3. Setler P. The biochemistry of botulinum toxin type B. *Neurology* 2000;55(12 Suppl 5):S22–8.
4. Dressler D, Benecke R. Xeomin®: perspektiven einer neuen therapeutischen Botulinumtoxinpräparation. *Aktuelle Neurologie* 2006;33(3):138–41.
5. Dressler D. Complete secondary botulinum toxin therapy failure in blepharospasm. *J Neurol* 2000;247(10):809–10.
6. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin products overview. *Skin Therapy Lett* 2008;13(6):1–4.
7. Pickett A, Panjwani N, O’Keeffe R. Potency of type A botulinum toxin preparations in clinical use. 40th annual meeting of the interagency botulinum research coordinating committee (IBRCC). Atlanta, USA; 2003.
8. Zhang L, Lin W-J, Li S, Aoki KR. Complete DNA sequences of the botulinum neurotoxin complex of Clostridium botulinum type A-Hall (Allergan) strain. *Gene* 2003;315:21–32.
9. Wenzel R, Jones D, Borrego JA. Comparing two botulinum toxin type A formulations using manufacturers’ product summaries. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(4):387–402.
10. Frevert J, Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? *Biologics* 2010;4:325–32.
11. Trindade de Almeida AR, Marques E, De Almeida J, Cunha T, et al. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007 ;33(1 Spec No.):S37–43.
12. Lietzow MA, Gielow ET, Le D, Zhang J, et al. Subunit stoichiometry of the Clostridium botulinum type A neurotoxin complex determined using denaturing capillary electrophoresis. *Protein J* 2008;27(7–8):420–5.
13. Xeomin (SPC) Drugs.com [Internet]. Available from: <http://www.drugs.com/uk/xeomin-spc-8243.html> cited June 28, 2011.
14. Bigalke H, Wohlfarth K, Irmer A, Dengler R. Botulinum A toxin: Dysport improvement of biological availability. *Exp Neurol* 2001;168(1):162–70.
15. Sesardic D, Leung T, Gaines Das R. Role for standards in assays of botulinum toxins: international collaborative study of three preparations of botulinum type A toxin. *Biologics* 2003;31 (4):265–76.

16. Pearce LB, Borodic GE, First ER, MacCallum RD. Measurement of botulinum toxin activity: evaluation of the lethality assay. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;128(1):69–77.
 17. Sakamoto T, Torii Y, Takahashi M, Ishida S, et al. Quantitative determination of the biological activity of botulinum toxin type A by measuring the compound muscle action potential (CMAP) in rats. *Toxicon* 2009;54(6):857–61.
 18. Torii Y, Goto Y, Takahashi M, Ishida S, et al. Quantitative determination of biological activity of botulinum toxins utilizing compound muscle action potentials (CMAP), and comparison of neuromuscular transmission blockage and muscle flaccidity among toxins. *Toxicon* 2010;3:407–14.
 19. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon* 2001;39(12):1815–20.
 20. Aoki KR. Botulinum neurotoxin serotypes A and B preparations have different safety margins in preclinical models of muscle weakening efficacy and systemic safety. *Toxicon* 2002;40(7): 923–928.
 21. Stone AV, Ma J, Whitlock PW, Koman LA, et al. Effects of Botox and Neuronox on muscle force generation in mice. *J Orthop Res* 2007;25(12):1658–64.
 22. Brashear A. Clinical comparisons of botulinum neurotoxin formulations. *Neurologist* 2008;14(5):289–98.
 23. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord* 2004;19 (Suppl 8):S129–36.
 24. Jost WH, Kohl A, Brinkmann S, Comes G. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX) in healthy volunteers. *J Neural Transm* 2005;112(7):905–13.
 25. Hunt T, Clarke K. Potency evaluation of a formulated drug product containing 150-kd botulinum neurotoxin type A. *Clin Neuropharmacol* 2009;32(1):28–31.
 26. Wohlfarth K, Müller C, Sassin I, Comes G, et al. Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type a free of complexing proteins. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(2):86–94.
 27. Yoon JS, Kim JC, Lee SY. Double-blind, randomized, comparative study of Meditoxin versus Botox in the treatment of essential blepharospasm. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(3):137–41.
 28. Kim K, Shin H-I, Kwon BS, Kim SJ, et al. Neuronox versus BOTOX for spastic equinus gait in children with cerebral palsy: a randomized, double-blinded, controlled multicentre clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(3):239–44.
- Address correspondence and reprint requests to: Gi-Hyeok Yang, PhD, Microbial Toxin R&D Center, Ochang Science Industry Complex 641–4, Gak-ri, Ochang-eup, Cheongwon-gun, Chungbuk 366–883, Korea, or e-mail: yanggh@medy-tox.co.kr

Estudio comparativo de farmacodinamia de diferentes preparaciones de la toxina botulínica tipo A

SUNG-BEOM KIM, MS, BHUPAL BAN, PhD, KEUN-SUK JUNG, BA, AND GI-HYEOK YANG, PhD*

Antecedente: Más cantidad de preparados de la toxina botulínica (BoNT) están disponibles alrededor del mundo, existe necesidad clínica de una comparación de perfil farmacológica de estos productos.

Objetivo: Se comparó 3 preparados diferentes: onabotulinumtoxinA (ona-BoNT/A), abobotulinumtoxinA (abo-BoNT/A) y Neuronox (neu-BoNT/A) en ratas y se evaluó el efecto a través de la puntuación de abducción digital (DAS).

Métodos: Se determinó la eficacia, duración del efecto y el margen de seguridad de cada preparado, luego de la administración de monodosis en el músculo gastrocnemio (0–240 U/kg peso corporal de neu-BoNT/A or ona-BoNT/A; 0–600 Units/kg por peso corporal de abo-BoNT/A).

Resultado: Neu-BoNT/A (ED_{50} IM de 11.2 ± 2.7 U/kg) y ona-BoNT/A (ED_{50} IM 11.9 ± 2.4 U/kg) tuvo un efecto similar en términos de debilidad muscular en dosis menores que el abo-BoNT/A (ED_{50} IM 41.2 ± 2.4 U/kg; $p < .001$). El margen de seguridad de neu-BoNT/A (10.7 ± 2.6 U/kg) fue similar a la de ona-BoNT/A (10.3 ± 1.3 U/kg), pero significativamente superior que el de abo-BoNT/A (5.9 ± 0.4 U/kg; $p < .02$). Neu-BoNT/A y ona-BoNT/A también presentaron patrón similar en la evaluación de DAS y recuperación del peso corporal al día 29.

Conclusión: En una proporción de dosis única, Neu-BoNT/A and ona-BoNT/A puede ser intercambiable.

Referencias

1. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981;33(3):155–88.
 2. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 1995;45 (4):712–7.
 3. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990;53(8):633–9.
 4. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon* 2001;39 (12):1815–20.
 5. Aoki KR, Ranoux D, Wissel J. Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 4):10–9.
 6. Bhaumik S, Behari M. Botulinum toxin A-injection for cervical dystonia. *J Assoc Physicians India* 1999;47(3):267–70.
 7. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomized, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4): 459–62.
 8. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005;64(11):1949–51.
 9. Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 1):2–10.
 10. Aoki KR. Botulinum neurotoxin serotypes A and B preparations have different safety margins in preclinical models of muscle weakening efficacy and systemic safety. *Toxicon* 2002;40(7): 923–8.
 11. Kim K, Shin HI, Kwon BS, Kim SJ, et al. Neuronox versus BOTOX for spastic equinus gait in children with cerebral palsy: a randomized, double-blinded, controlled multicentre clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(3):239–44.
 12. Yoon JS, Kim JC, Lee SY. Double-blind, randomized, comparative study of Meditoxin versus Botox in the treatment of essential blepharospasm. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(3): 137–41.
- Address correspondence and reprint requests to: Gi-Hyeok Yang, Microbial Toxin Research Institute, Medytox Inc., Chungbuk 363–883, Korea, or e-mail: yanggh@medy-tox.co.kr

La utilidad de utilizar el reflejo del tendón para evaluar la espasticidad luego de la inyección de la Toxina botulínica A en niños con parálisis cerebral.

Dae-Hyun Jang, MD¹, In Young Sung, MD, PhD², and Yu Jeong Kang, MD²

Objetivo: Este buscó estudiar la relación entre la clínica y la evaluación neurofisiológica para evaluar la espasticidad luego de la inyección de la toxina botulínica A en chicos con parálisis cerebral.

En un total de 40 chicos han sido reclutados. La evaluación clínica incluyó la escala de Ashworth modificado y la escala de Tardieu modificado con parámetros R1, R2 y D.

La evaluación neurofisiológica incluyó potencial evocado motor, Hoffmann y reflejo tendoniano.

Los chicos mostraron una disminución significativa en la escalada de Ashworth modificado, R1 y R2 a la 2da, 4ta y 12da semana, y D a hacia la 2da y 4ta semana. La amplitud de potenciales evocados motores se redujeron para la 2da semana, el reflejo de Hoffmann redujo su amplitud en la 4ta semana, y el reflejo tendoniano redujo su amplitud en la 2da y 4ta semana. Hacia la 12da semana ningún parámetro neurofisiológico difirió de la evaluación basal.

La correlación entre R2, D y la amplitud del reflejo tendoniano fueron significativos. Los tests neurofisiológicos pueden usarse para evaluar la reducción de la espasticidad luego de la administración de la toxina botulínica. La amplitud del reflejo tendoniano mostró la mayor correlación con la severidad de la espasticidad.

Palabras claves: Parálisis cerebral, Espasticidad, Toxina botulínica tipo A

Botulinum Toxin Type A for Neuropathic Pain in Patients with Spinal Cord Injury

Zee-A Han, MD, PhD,¹ Dae Heon Song, MD, PhD,²
Hyun-Mi Oh, MD,³ and Myung Eun Chung, MD, PhD²

Objetivo: Evaluar el efecto analgésico de la toxina botulínica tipo A en pacientes con dolores neuropáticos asociadas a la lesión de la médula espinal.

Métodos: Se investigó el efecto de la Toxina botulínica en 40 pacientes con Dolores neuropáticos asociadas a la lesión medular en un estudio rambomizado, doble ciego, control con placebo, administrada en la zona dolorosa con 1 sola dosis de la toxina 200U subcutánea. Se utilizó el método de puntuación VAS (Visual Analogue Scale) (0 – 100 mm) – version simplificada coreana, cuestionario de dolor McGill y WHOQOL-BREF de OMS para evaluar la calidad de vida. Se evaluó antes, a la 4ta semana y 8va semana post inyección.

Resultados: a la 4ta y 8va semana luego de la inyección, la puntuación VAS para el dolor fue significativamente menor, reduciéndose 18.6616.8 y 21.3626.8 respectivamente en el grupo que recibió la Toxina botulínica y en el grupo que fue inyectado con placebo, los resultados 2.6614.6 y 0.3619.5 respectivamente.

El Alivio del dolor estaba asociado con la preservación de la función motora y sensitive por debajo de la lesión espinal.

Dentro de los respondedores del grupo de la Toxina botulínica, obtuvieron un 20% de Alivio en la 4ta semana en un 55% y 45% a la 8va semana. Y en el grupo de placebo solo un 15% y 10% obtuvieron Alivio en el dolor.

La mejora en el estado físico en la puntuación en WHOQOL-BREF, el grupo de la toxina botulínica tipo A mostro una tendencia hacia la mejora (p=0.0521) a la 4ta semana luego de la inyección

Interpretación de los resultados: Estos resultados indican que la toxina botulínica puede reducir Dolores neuropáticos en pacientes con lesión de la médula espinal refractarios tratamiento convencional.

Efecto de la Toxina Botulínica en Bruxismo asociada al sueño: Evaluación polisomniografico.

Young Joo Shim, D.D.S, M.S.D.¹; Moon Kyu Lee, M.D., Ph.D.²; Takafumi Kato, D.D.S., Ph.D.³; Hyung Uk Park, D.D.S., M.S.D.⁴; Kyoung Heo, M.D., Ph.D.⁵; Seong Taek Kim, D.D.S., Ph.D.⁶

¹Department of Orofacial Pain and Oral Medicine, Daejeon Dental Hospital, College of Dentistry, Wonkwang University, Daejeon, Korea; ²Department of Neurology, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea; ³Department of Oral Anatomy and Neurobiology, Osaka University Graduate School of Dentistry, Osaka, Japan; ⁴Department of Dentistry, Korea Army Training Center District Hospital, Nonsan, Korea; ⁵Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea; ⁶Department of Orofacial Pain and Oral Medicine, Yonsei University College of Dentistry, Seoul, Korea

Objetivo del estudio: investigar los efectos de la toxina botulínica tipo A (BoNT- A) administrado en pacientes con bruxismo asociada al sueño con o sin dolor orofacial refractarios al tratamiento con férula de descarga.

Métodos: 20 pacientes con diagnóstico clínico de Bruxismo asociada al sueño han completado el estudio. 10 sujetos recibieron tratamiento bilateral de BoNT-A con 25U por cada músculo masetero (grupo A), y otros 10 restantes recibieron en el músculo masetero y temporal (grupo B).

Se filmaron Videopolisomniográfico (vPSG) de base y a la 4ta semana luego del tratamiento. Actividad Masticatoria Muscular Ritmica (RMMA) y actividad orofacial (OFA) fueron evaluados secundariamente para analizar diferentes parámetros (ej. Frecuencia, duración y cantidad de bruxism por episodio). La actividad de la amplitud máxima electromiográfica (EMG) también fue evaluado.

Resultados: La administración de la BoNT-A no reduce la frecuencia, número de bruxism o duración de los episodios de RMMA de ambos grupos.

La inyección redujo el pico de la amplitud de EMG de RMMA en músculos administrados ($p < 0.001$, medición repetida con ANOVA) en ambos grupos. A la 4ta semana luego de la inyección, en 9 sujetos autoreportaron una reducción del bruxismo y en 18 sujetos una reducción de la rigidez matinal de la mandíbula.

Conclusions: La administración única es una estrategia efectiva para el control de Bruxismo asociado al sueño por 1 mes. Esto reduce la intensidad más que la generación de la contracción en el músculo de la masticación. En un futuro se requerirá investigar la eficacia y seguridad en una muestra más grande y un seguimiento por más prolongado para establecer estrategias de tratamiento con BoNT-A en Bruxismo asociado al sueño.

Estudio comparativo, doble ciego, randomizado de Meditoxin® versus Botox® en el tratamiento de blefaroespasmos esenciales.

Jin Sook Yoon, MD¹, Jae Chan Kim, MD, PhD², Sang Yeul Lee, MD, PhD¹

¹Department of Ophthalmology, Institute of Vision Research, University of Yonsei, Seoul, Korea

²Department of Ophthalmology, University of Chung-Ang, Seoul, Korea

Propósito: Comparar la eficacia y seguridad de Meditoxin® (Medy-Tox, Korea) y Botox® en el tratamiento de blefaroespasmos esenciales.

Métodos: un ensayo doble ciego, randomizado, comparativo entre Meditoxin® y Botox® para el tratamiento de blefaroespasmos en 60 pacientes pertenecientes a la población con intención de tratamiento y 52 pacientes de la población pre-protocolo. Analizamos las mejoras en severidad del espasmo a la 4ta semana post inyección como resultado primario de eficacia.

We performed a double-blind, randomized, comparative trial comparing Meditoxin® and Botox® for treatment of blepharospasm in 60 patients from the intention-to-treat (ITT) population and 52 patients from the per-protocol (PP) population. We analyzed the improvements in severity of spasm (SS) at four weeks post-injection as a primary efficacy outcome. Changes in eyelid closing force (CF) and functional visual status (FVS) after injection were analyzed for secondary efficacy outcomes, and adverse effects were demonstrated for the safety evaluation.

Results: Improvement in SS was noted in 90.3% of the Meditoxin® group and 86.2% of the Botox® group. There were no significant differences between treatment groups in the changes of CF and FVS post-injection ($p > 0.05$). Since the lower limit of the 95% confidence interval (-1.76% for ITT, -1.64% for PP) was over the -15% threshold, we determined that Meditoxin® was not inferior to Botox® in either the ITT or PP populations. Adverse effects developed in 16.1% of the Meditoxin® group and 27.6% of the Botox® group, but no serious adverse events were found in either group.

Conclusions: Meditoxin® and Botox® were comparable in efficacy and safety in the treatment of essential blepharospasm.

Atrofia del musculo esquelético inducido por administración de dosis repetida de la toxina botulínica tipo A en ratas.

Woo H. Choi,¹ Chang W. Song,¹ Yong B. Kim,¹ Chang S. Ha,¹
Gi-H. Yang,² Hee-D. Woo,² Hyun H. Jung,^{2,3} and Woo S. Koh¹

¹Korea Institute of Toxicology, Daejeon, Korea

²Microbial Toxin Research Institute, Medy-Tox Inc., Chungnam, Korea

³Department of Life Science, Sunmoon University, Chungnam, Korea

Se administró la toxina botulínica tipo A intramuscular en ratas "Sprague – Dawley" una vez por día por 28 días, a una dosis de 1, 3, 9 ng/kg/día para investigar la posibilidad de aparición de toxicidad inesperada en caso de administración repetida.

Se notó una disminución de peso corporal dosis dependiente que duró 4 semanas hasta su recuperación. Marcha parálitica fue el signo clínico más comun en ratas que recibieron 3 ng/kg/día y atrofia muscular en dosis de 9 ng/kg/día. La disminución de creatinina fue monitoreado en machos y embras que recibieron 9 ng/kg/día. La examinación microscópica de los músculos cuadriceps femoral confirmó la atrofia muscular con disminución de el diámetro de las miofibrillas y incremento en la cantidad de núcleos y intermiofrillas del tejido conectivo.

Aunque se detectó anticuerpos contra las toxinas botulinicas tipo A en el suero de lo machos y hembras a dosis 9 ng/kg/día, no se observaron lesiones o cambios relacionados con la inmunidad.

En conclusión, ningun otro efecto adverso, además de disminución de peso y atrofia muscular, se observó en este estudio de 28-días de dosis repetidas por vía Intramuscular.

Palabras claves: Toxina botulínica, Atrofia muscular, Dosis repetidas, toxicidad.

La toxina botulínica del *Clostridium* inhibe significativamente las contracciones uterinas en el trabajo de parto pretérmino inducidas por Mifepristone en ratas.

Hang-Yong Jang, MD, Kyung-Mi Lee, MD, Young-Sin Park, MD, Myung-Jin Moon, MD, Won-Bo Hahn, MD, Eun-Hee Ahn, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Bundang CHA General Hospital, CHA University College of Medicine. Seongnam, Korea

Objetivo: Investigamos el efecto tocolítico de la toxina botulínica (BoNT/A) en el trabajo de parto pretérmino inducida por Mifepristone en ratas.

Métodos: En el día 17 de gestación, se realizó una incisión para exponer el útero y se administró BoNT/A (Solución salina o 20U) en el cuerno uterino. En el día 18, Mifepristone fue utilizado para inducir las contracciones uterinas. La actividad eléctrica de las contracciones uterinas fueron medidas vía electromiográfica en el día 19.

Resultados: En ratas tratados con 20U de BoNT/A, la amplitud de las contracciones uterinas decrecieron significativamente por 45.2 ± 18.4 ($p < 0.05$) desde la línea basal respectivamente. La duración total de las contracciones uterinas disminuyeron considerablemente por 51.7 ± 7.9 ($p < 0.01$), respectivamente. La frecuencia de contracciones luego del tratamiento con 20U de BoNT/A decrecieron por 5.6 ± 16.3 desde la línea base ($p = 0.4$)

Conclusión: En ratas bajo tratamiento de inducción con Mifepristone, BoNT/A inhibió significativamente la contractilidad uterina. La menor actividad uterina fue por la disminución de la duración y intensidad que la frecuencia de las contracciones uterinas.

Palabras claves: Clostridium botulinum toxin A, Tocolítico, Trabajo de parto, Mifepristone, Ratas.

Estudio comparativo, Randomizado, Doble ciego en el Tratamiento de Blefaroespasma Esencial entre Meditoxin® versus Botox®

Jin Sook Yoon, MD¹, Jae Chan Kim, MD, PhD², Sang Yeul Lee, MD, PhD¹

¹Department of Ophthalmology, Institute of Vision Research, University of Yonsei, Seoul, Korea

²Department of Ophthalmology, University of Chung-Ang, Seoul, Korea

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de Meditoxin® (Medytox, Korea) y Botox® en el tratamiento de Blefaroespasma esencial.

Método: Se efectuó un estudio comparativo, randomizado, doble ciego entre Meditoxin® y Botox® para el tratamiento de Blefaroespasma esencial en 60 pacientes con intención de tratamiento (ITT) y 52 pacientes de per-protocolo (PP). Analizamos la mejora en la severidad de los espasmos (SS) a la 4ta semana post inyección como resultado primario de la eficacia. Cambios en la fuerza de cierre de los párpados (CF) y estado de visión funcional (FVS) luego de la inyección fueron analizados como resultados secundarios de la eficacia, y los efectos adversos fueron evaluados para determinar la seguridad.

Resultados: 90.3% del grupo de Meditoxin® y el 86.2% del grupo de Botox® han mostrado mejora en la SS. No hubo una diferencia significativa en CF y FVS post inyección ($p > 0.05$) entre los grupos de tratamiento. Como el límite inferior de intervalo de confianza 95% (-1.76% for ITT, -1.64% for PP) fue superior al -15% del límite, determinamos que la eficacia de Meditoxin® no fue inferior en ambos grupos, ITT o PP, que Botox®. El 16.1% desarrolló efectos adversos en el grupo de Meditoxin® y el 27.6% en el caso de Botox®, pero ningún grupo presentó Evento Adverso Serio.

Conclusión: Meditoxin® posee similar eficacia y seguridad en el tratamiento de blefaroespasma esencial que el Botox®

Palabras claves: Meditoxin®, Blefaroespasma esencial, Botox®

Neuronox versus BOTOX en el Tratamiento de Espasticidad de los miembros post ACV: un estudio Controlado Multicentrico Randomizado

Han Gil Seo¹, Nam-Jong Paik², Shi-Uk Lee³, Byung-Mo Oh¹, Min Ho Chun⁴, Bum Sun Kwons, Moon Suk Bang^{1*}

1 Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea, 2 Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Republic of Korea, 3 Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Republic of Korea, 4 Department of Rehabilitation Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea, 5 Department of Rehabilitation Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Republic of Korea

Abstract

Antecedente

La Toxina botulínica tipo A es ampliamente utilizado en el tratamiento de la espasticidad de los miembros. Neuronox® (Neu-BoNT/A), es una nueva toxina botulínica que no fue investigada su eficacia y seguridad en el tratamiento de la espasticidad de los miembros post ACV.

Objetivo

Evaluamos la eficacia y seguridad de Neuronox® (Neu-BoNT/A) en comparación con el Botox® (Onabotulinum toxin A) para el tratamiento de espasticidad de los miembros post ACV.

Métodos

En total, 196 pacientes que sufrieron ACV con un grado de espasticidad en los miembros moderados a severos fueron randomizados para recibir Neuronox® o Botox®

El compromiso de los flexores de la muñeca eran obligatorios y los flexores del antebrazo, dedo y pulgar eran músculos opcionales para la inyección.

La evaluación fueron realizadas línea base, 4, 8 y 12 semanas post intervención.

El resultado primario eran la evaluación desde línea base con la escala modificada de Ashworth (MAS) en el flexor de la muñeca en la 4ta semana. El resultado secundario se evaluó los cambios en MAS en cada visita, índice de respuesta, escala de evaluación de discapacidad (DAS), escala de Carer Burden, evaluación global del beneficio de tratamiento.

Resultados

La evaluación de los resultados primarios fueron -1.39 ± 0.79 y -1.56 ± 0.81 en el grupo de Neuronox® and BOTOX® respectivamente. El margen de diferencia estuvo dentro del margen de no inferioridad de 0.45 (límite superior 95% = 0.40). No hubo diferencias significativas en los resultados secundario entre los grupos, excepto en la evaluación MAS en el flexor del antebrazo en la semana 12 (-0.88 ± 0.75 in the Neuronox group, -0.65 ± 0.74 in the BOTOX group; $P=0.0429$). Los 2 grupos mostraron una mejora significativa en la escala MAS, DAS y Carer Burden en las semanas 4, 8 y 12.

Conclusión

Neuronox® mostró una eficacia y seguridad equivalente al Botox® en el tratamiento de espasticidad de los miembros post ACV.

Resgistro de ensayo

ClinicalTrials.gov [NCT01313767](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01313767)

Artículo Original

Estudio comparativo de actividad biológica de 4 tipos de preparación de toxina botulínica tipo A en roedores.

MYUNG EUN CHUNG, MD, PhD,* DAE HEON SONG, MD, PhD,* AND JOO HYUN PARK, MD, PhD†

Antecedentes: Las unidades de los preparados de la toxina botulínica no son intercambiables y la unidades de conversión entre estas están en controversia.

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de 4 tipos de preparados de la toxina botulínica tipo A.

Materiales y métodos: Se grabó los potenciales activos del musculo gastrocnemio (CMAPs) murino antes y después de la inyección de las 4 preparaciones de toxina botulínica (onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, new botulinum toxin, and incobotulinumtoxinA).

Resultados: En todos los preparados la amplitud de CMAP decrecieron hasta el 4to día después de la administración y luego fueron recuperandose gradualmente. En el día 84 post inyección, las amplitudes volvieron a niveles basales en todos los grupos, excepto las de dosis altas. La amplitud de CMAP de los miembros contralaterales también decrecieron hasta 4to a 7mo día después de la inyección y gradualmente volvieron a la línea basal para el día 28.

Conclusión: El índice de dosis de conversión entre onabotulinumtoxinA y abobotulinumtoxinA fueron de 1:2.6, reportes anteriores de 1:1.3 fueron demasiados altos. El índice de conversión de dosis entre onabotulinumtoxinA y la nueva toxina de 1:1 fue la más apropiada. El OnabotulinumtoxinA y incobotulinumtoxinA mostraron un índice de dosis de conversión del 1:1.07. La eficacia de incobotulinumtoxinA fue levemente menor que la de onabotulinumtoxinA. Estos índices de conversión de dosis son solo aplicables en la eficacia y no en seguridad. Este estudio fue realizado en ratas y tal vez no sea perfectamente posible su aplicación en humanos.

Referencias

1. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324:1186–94.
2. Brin MF. Development of future indications for BOTOX. *Toxicon* 2009;54:668–74.
3. Jost WH, Kohl A, Brinkmann S, Comes G. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX) in healthy volunteers. *J Neural Transm* 2005;112:905–13.
4. Hunt T, Clarke K. Potency evaluation of a formulated drug product containing 150-kd botulinum neurotoxin type A. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:28–31.
5. Wohlfarth K, Schwandt I, Wegner F, Jrgens T, et al. Biological activity of two botulinum toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers: a double-blind, randomized, dose-ranging study. *J Neurol* 2008;255:1932–9.
6. Wohlfarth K, Sycha T, Ranoux D, Naver H, et al. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment? *Curr Med Res Opin* 2009;25:1573–84.
7. Wohlfarth K, Kampe K, Bigalke H. Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type A. *Mov Disord* 2004;19(Suppl 8):S65–7.
8. Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 1):S2–10.
9. Stone AV, Ma J, Whitlock PW, Koman LA, et al. Effects of Botox and Neuronox on muscle force generation in mice. *J Orthop Res* 2007;25:1658–64.
10. Aoki KR. Botulinum neurotoxin serotypes A and B preparations have different safety margins in preclinical models of muscle weakening efficacy and systemic safety. *Toxicon* 2002;40:923–8.
11. Wohlfarth K, Mller C, Sassin I, Comes G, et al. Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:86–94.
12. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomized, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:459–62.
13. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon* 2001;39:1815–20.
14. Hallis B, James BA, Shone CC. Development of novel assays for botulinum type A and B neurotoxins based on their endopeptidase activities. *J Clin Microbiol* 1996;34:1934–8.
15. Torii Y, Goto Y, Takahashi M, Ishida S, et al. Quantitative determination of biological activity of botulinum toxins utilizing compound muscle action potentials (CMAP), and comparison of neuromuscular transmission blockage and muscle flaccidity among toxins. *Toxicon* 2010;55:407–14.
16. Sakamoto T, Torii Y, Takahashi M, Ishida S, et al. Quantitative determination of the biological activity of botulinum toxin type A by measuring the compound muscle action potential (CMAP) in rats. *Toxicon* 2009;54:857–61.
17. Pearce LB, Borodic GE, First ER, MacCallum RD. Measurement of botulinum toxin activity: evaluation of the lethality assay. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;128:69–77.
18. Bigalke H, Wohlfarth K, Irmer A, Dengler R. Botulinum A toxin: Dysport improvement of biological availability. *Exp Neurol* 2001;168:162–70.
19. Yoneda S, Shimazawa M, Kato M, Nonoyama A, et al. Comparison of the therapeutic indexes of different molecular forms of botulinum toxin type A. *Eur J Pharmacol* 2005;508:223–9.
20. Cichon JV, McCaffrey TV, Litchy WJ, Knops JL. The effect of botulinum toxin type A injection on compound muscle action potential in an in vivo rat model. *Laryngoscope* 1995;105:144–8.

COMPARATIVE STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY

21. Osuchowski MF, Teener J, Remick D. Noninvasive model of sciatic nerve conduction in healthy and septic mice: reliability and normative data. *Muscle Nerve* 2009;40:610–6.
22. Aoki KR, Ranoux D, Wissel J. Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 4):S10–9.
23. Karsai S, Adrian R, Hammes S, Thimm J, et al. A randomized double-blind study of the effect of Botox and Dysport/Reloxin on forehead wrinkles and electromyographic activity. *Arch Dermatol* 2007;143:1447–9.
24. Hexsel D, Dal’Forno T, Hexsel C, Do Prado DZ, et al. A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg* 2008;34:52–9.
25. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord* 2004;19 (Suppl 8):S129–36.
26. Aoki KR. Preclinical update on BOTOX® (botulinum toxin type A)-purified neurotoxin complex relative to other botulinum neurotoxin preparations. *Eur J Neurol* 1999;6(Suppl 4):S3–10.

Address correspondence and reprint requests to: Joo Hyun Park, MD, PhD, Department of Rehabilitation Medicine, Seoul St. Mary’s Hospital, College of Medicine, Catholic University of Korea, #505 Banpo-Dong, Seocho-Gu, Seoul 137–701, Korea, or e-mail: drpjh@catholic.ac.kr

Neuronox® versus BOTOX® para el tratamiento de pie equino espástico en pacientes infantiles con parálisis cerebral: Un estudio clínico multicéntrico randomizado, doble ciego, controlado.

KEEWON KIM₁ | HYUNG-IK SHIN₂ | BUM SUN KWON₃ | SANG JUN KIM₁ | IL-YOUNG JUNG₁ | MOON SUK BANG₁

1 Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea. 2 Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea. 3 Department of Rehabilitation Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea.

Correspondence to Professor Moon Suk Bang at Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehang-ro, Jongno-gu, Seoul, 110-744, Korea. E-mail: msbang@snu.ac.kr

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la nueva toxina botulínica, Neuronox®, en comparación con Botox® para el tratamiento de pie equino espástica en infantiles con parálisis cerebral.

Método: 127 pacientes con parálisis cerebral, entre 2 a 10 años de edad, quienes se presentaron en los hospitales universitarios con pie equino espástico fueron seleccionados para participar en este estudio clínico controlado, randomizado y doble ciego. De todos los candidatos, 119 fueron incluidos (promedio de edad 4.33 años; SD 2.07; 76 varones y 43 mujeres; 79 con diplegia y 40 con hemiplegia), 57 fueron clasificados como Gross Motor Function Classification System level I, 29 como level II y 33 como level III.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir Neuronox® (n=60) o Botox® (n=59) en el músculo gastrocnemio con una dosis de 4U/kg en los pacientes con hemiplegia y 6U/kg para diplegia.

Los controles fueron línea base (V1), 4ta (V2), 12va (V3) y 24va semana (V4) luego de la intervención.

El resultado primario fue evaluado en la V3, se definió como resultado positivo un incremento de 2 puntos en la PRS (Physician's Rating Scale).

El margen de no inferioridad fue establecido como 20% de diferencia en el índice de respuesta.

El resultado secundario fue evaluado con PRS, PROM (Passive Range Of Motion) de la rodilla y tobillo, y GMFM-88 (Gross Motor Function Measure 88).

Los eventos adversos fueron investigados para evaluar la implicancia de la seguridad de la medicación.

Resultados: el índice de respuesta en el grupo de Neuronox® en V3 no fue inferior que el grupo de Botox® (90% límite mínimo = 11.58%). Hubo mejoras significativas en PRS, PROM dorsoflexión del tobillo y puntuación GMFM en V2, V3 y V4 en ambos grupos. Los cambios en PRS no fue estadísticamente diferentes entre los 2 grupos en evaluación serial (p=0.96). PROM dorsoflexión del tobillo se incrementó sin ninguna diferencia significativa entre los 2 grupos, ya sea en general (p=0.56) o en cada visita (V2, p=0.32; V3, p=0.66; V4, p=0.90). El incremento de la puntuación GMFM en la medición seriada no hubo diferencia significativa entre los 2 grupos (p=0.16), mientras que en el grupo de Botox® fue más grande que el grupo de Neuronox® en la V2 y V4 (p=0.03 y 0.05 respectivamente).

La frecuencia de aparición de eventos adversos no fue significativamente diferentes entre los 2 grupos (p=0.97), y no hubo complicaciones reportadas con el tratamiento con Neuronox®.

Interpretación: Los resultados de Neuronox®, en base a PRS, provó ser eficaz y seguro tanto como Botox® para el tratamiento de pie equino espástico en individuos con parálisis cerebral.

ARTICULO ORIGINAL

Eficacia y seguridad de la nueva toxina botulínica tipo A, producto para el tratamiento de arrugas glabellares: estudio multicentrico, randomizado, doble ciego y con control activo.

CHONG H. WON, MD,* HYUNG M. LEE, MD,* WOO S. LEE, MD,† HOON KANG, MD,‡
BEOM J. KIM, MD,§ WON S. KIM, MD,¶ JU H. LEE, MD,** DONG H. LEE, MD,††
AND CHANG H. HUH, MD††

Antecedentes: La nueva toxina botulínica tipo A (NBoNT) producida con la misma cepa de Clostridium botulinum que la onabotulinumboxinA (OBoNT) que es ampliamente utilizada en asia.

Objetivos: Comparar la eficacia y seguridad de NBoNT y OBoNT para arrugas glabellares severas.

Métodos: Estudio de fase III, randomizado, doble ciego y con control activo. 314 pacientes fueron randomizados en una relación de 1:1 para recibir 20U de toxina. El resultado primario fue evaluar el indice de respuesta en vivo según el investigador en ceñido maximo a la 4ta semana. El resultado secundario fue evaluar el indice de respuesta en vivo según el investigador en ceñido a la 8va, 12va y 16ta semana, con la evaluación fotografica de la 4ta semana post tratamiento por un panel ciego de evaluadores. Tambien se evaluó el grado de satisfacción subjetiva.

Resultados: En la 4ta semana luego de la administración, el indice de respuesta al máximo ceñimiento fue de 94.7% (133/142) en el grupo de NBoNT y 94.5% (138/146) en el grupo de OBoNT. En los resultados secundarios no hubo una diferencia significativa entre los 2 grupos. La no inferioridad de NBoNT fue confirmada. No se reportaron ningún efecto adverso serio en ambos grupos

Conclusión: NBoNT posee una efectividad equivalente a OBoNT en el tratamiento de arrugas glabellares. Ambas toxinas tuvieron una buena tolerancia.

Referencias

1. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:71–84.
 2. Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:840–9.
 3. Lowe NJ, Ascher B, Heckmann M, Kumar C, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A in subjects with crow's feet. *Dermatol Surg* 2005;31:257–62.
 4. Pickett A, Perrow K. Formulation composition of botulinum toxins in clinical use. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1085–91.
 5. Klein AW, Carruthers A, Fagien S, Lowe NJ. Comparisons among botulinum toxins: an evidence-based review. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:413e–22e.
 6. Simonetta Moreau M, Cauhepe C, Magues JP, Senard JM. A double-blind, randomized, comparative study of Dysport vs. Botox in primary palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2003;149:1041–5.
 7. Karsai S, Raulin C. Current evidence on the unit equivalence of different botulinum neurotoxin A formulations and recommendations for clinical practice in dermatology. *Dermatol Surg* 2009;35:1.
 8. Kim K, Shin HI, Kwon BS, Kim SJ, et al. Neuronox versus BOTOX for spastic equinus gait in children with cerebral palsy: a randomized, double-blinded, controlled multicentre clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:239–44.
 9. Yoon JS, Kim JC, Lee SY. Double-blind, randomized, comparative study of Meditoxin(R) versus Botox(R) in the treatment of essential blepharospasm. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:137–41.
 10. Carruthers JD, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1089–98.
 11. Monheit G, Carruthers A, Brandt F, Rand R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: determination of optimal dose. *Dermatol Surg* 2007;33:S51–9.
 12. Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:223–33.
 13. Harii K, Kawashima M. A double-blind, randomized, placebo-controlled, two-dose comparative study of botulinum toxin type A for treating glabellar lines in Japanese subjects. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32:724–30.
 14. Wu Y, Zhao G, Li H, Zheng Z, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines in Chinese: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg* 2010;36:102–8.
 15. Kawashima M, Harii K. An open-label, randomized, 64-week study repeating 10- and 20-U doses of botulinum toxin type A for treatment of glabellar lines in Japanese subjects. *Int J Dermatol* 2009;48:768–76.
 16. Rzany B, Ascher B, Monheit GD. Treatment of glabellar lines with botulinum toxin type A (Speywood Unit): a clinical overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1–14.
 17. Brin MF, Boodhoo TI, Pogoda JM, James LM, et al. Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: a meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:961–70.
- Address correspondence and reprint requests to: Chang Hun Huh, MD, PhD, Department of Dermatology, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam, Gyeonggi, 463-707, Korea, or e-mail: chhuh@snu.ac.kr

Evaluación de la rigidez con Sonoestografía del músculo medial del gastrocnemio luego del tratamiento de rehabilitación con toxina botulínica A en Parálisis Cerebral Espástica.

Gi-Young Park, MD, PhD, Dong Rak Kwon, MD, PhD

Objetivo: Investigar el cambio en la rigidez intrínseca en la porción medial del músculo gastrocnemio (GCM) con Sonoelastografía (RTS), luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A en parálisis cerebral espástica (CP).

Diseño: Estudio prospectivo utilizando Ultrasonografía y RTS.

Escenario: Pacientes internados en la clínica de rehabilitación

Participantes: Chicos (n=17) con Parálisis Cerebral Espástica (edad promedio 57 ± 22 meses [rango de edad, 26-110 meses])

Intervención: Terapias de rehabilitación y inyección de toxina botulínica en el músculo gastrocnemio, porción medial y lateral.

Evaluación de los resultados principales: RTS fue evaluado en la porción medial del músculo gastrocnemio, y el patrón de elasticidad del músculo gastrocnemio fue clasificado desde RTS 1 (violeta a verde: relajado) hasta RTS 4 (rojo: espástico) en la escala de coloración de RTS.

Puntuación RTS, Histograma de color, Escala modificada de Ashworth (MAS), puntuación del músculo flexor plantar del tobillo y puntuación de la medida de la función motora gruesa (GMFM) fueron obtenidos antes de la intervención y 4 semanas después de la intervención.

La correlación entre puntuación de RTS, GMFM y Puntuación MAS fueron evaluados. También se evaluó el intervalo de confianza

Resultados: Antes y después de 4 semanas de la intervención, la media de puntuación RTS disminuyó desde 3.4 a 1.5 ($p < 0.05$), la intensidad media de la coloración roja decreció de 112.5 a 101.3 ($p < 0.05$), la intensidad media de la coloración azulada incrementó de 82.6 a 90.4 ($p < 0.05$), la media de puntuación MAS del tobillo disminuyó 2.7 a 1.3 ($p < 0.05$), y la media de la puntuación GMFM se incrementó de 54.55% a 62.32%. Se observó una correlación significativa entre la puntuación RTS y MAS. El intervalo de confianza fue alta.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que el tratamiento con toxina botulínica tipo A puede ser beneficiosa según la evaluación con RTS en combinación con mediciones con escalas clínicas.

Palabras claves: Parálisis Cerebral, Músculo Gastrocnemio, Espasticidad muscular, Rehabilitación, Sonoelastografía.