Informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias:

Utilidad de la toxina botulínica en el tratamiento de heridas

Solicitud:

LIc. Natalí Cambruzzi

Ministerio de Salud de Río Negro

Autores:

Mg.Tortosa, Fernando,

Lic. Prandi, Dana

Fecha de revisión:

Enero 2020

Contenido

1- **Introducción**
2- **Intervenciones para el manejo de las cicatrices**
3- **Toxina botulínica tipo A: Porque podría funcionar?**
4- **Búsqueda bibliográfica**
5- **Métodos**
6- **Descripción de estudios incluidos**
7- **Riesgo de sesgo de los estudios incluidos**
8- **Resultados**
9- **Costos directos del tratamiento**
10- **Recomendaciones y juicios**
11- **Bibliografía**

Informe rápido de evaluación de tecnología sanitaria: Utilidad de la toxina botulínica en el tratamiento de heridas

Introducción

Se puede formar tejido cicatricial después de una cirugía, trauma o diversas afecciones inflamatorias. Las cicatrices pueden crear muchas funciones adversas, efectos cosméticos y estructurales, y a veces efectos psicológicos, eso puede afectar la vida diaria de los pacientes (Kerwin et al., 2014). El mecanismo de reparación de cicatrices a nivel molecular no es bien comprendido (Gladstone et al., 2010).

Intervenciones para el manejo de las cicatrices

Se han desarrollado técnicas preventivas y de remodelación para el manejo de cicatrices, cada uno con grados variables de éxito y fracaso (Liu et al., 2011). El rango de intervenciones incluye lo siguiente:

• Terapias tópicas: derivados vitamínicos, gel de silicona, expuestos a la humedad.

Pomada para quemaduras, geles a base de extracto de cebolla (Contractubex), retinoides,

tretinoína tópica (Refissa, Tretin-X), imiquimod (Aldara, Zyclara),

alantoína (Mederma).

• Inyección percutánea: toxina botulínica, tallo mesenquimatoso humano

células, factor de crecimiento transformante humano recombinante beta (Avotermin), acetónido de triamcinolona intralesional (Kenalog).

• Terapias con láser: cicatrización cutánea asistida por láser, láser de colorante pulsado, rejuvenecimiento con láser ablativo y no ablativo, láser con diodo.

• Cirugía: plastia de pico, plastia en W y cierre geométrico de línea discontinua, V-Y e Y-V, tubo dérmico, dermoabrasión, fármacos antimitóticos.

• Presoterapia

Toxina botulínica tipo A: Porque podría funcionar?

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por el organismo anaeróbico Clostridium botulinum. Es ampliamente utilizado en cirugía estética, neurocirugía y cirugía urológica, entre otros tipos de cirugía (Castelao et al., 2017; Gadhia y Walmsley, 2009). Cuando botulinum la toxina se inyecta en la cicatriz, la neurotoxina interferirá con la músculo debajo de la cicatriz, que afecta el mecanismo neurotransmisor y resulta en parálisis de los músculos debajo del tejido cicatrizado (Huang et al., 2000). Además, la toxina botulínica inhibe el crecimiento de cicatrices inhibiendo el ciclo celular y la producción de colágeno, retrasando los fibroblastos crecimiento y restricción de la hipertrofia de la herida (Prodromidou et al., 2015; Zhibo y Miaobo, 2008). El factor de crecimiento del tejido conectivo y la fibrosis característica de las

heridas quirúrgicas se pueden disminuir mediante la inyección con toxina botulínica (Lee et al., 2009; Xiao et al., 2011).

Búsqueda

Ensayos randomizados controlados o ensayos no randomizados, meta-análisis y evaluaciones de tecnologías que evalúen el uso de toxina botulínica en el tratamiento de las heridas y/o cicatrices cutáneas.

Medline

"Botulinum Toxins, Type A"[Mesh] AND "Wounds and Injuries"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])

((“randomized controlled trial".pt.) or ((random$ or placebo$ or single blind$ or double blind$ or triple blind$).ti,ab.) or ((retraction of publication or retracted publication).pt.)) and (scar.mp. or Cicatrix/) and (BOTULINUM TOXINS, TYPE A/or BOTULINUM TOXINS/or botulinum.mp.)

Resultados: 58 estudios, de los cuales se seleccionaron 4 que cumplieron con los criterios establecidos.

Busqueda secundaria:

Resultados 56 estudios. 5 ECA incluidos. 2 metaanálisis

Cochrane Library

botulinum toxin type in Title Abstract Keyword

43 resultados- 1 metaanalisis seleccionado

Métodos

De las 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis encontradas se seleccionaron dos con alto nivel de confianza de acuerdo con la herramienta AMSTAR-2 que evaluaron Toxina botulínica A frente a placebo:

- Wang, D., Qu, J., Jiang, H., & Jiang, Y. (2019). "The Safety and Efficacy of Botulinum Toxin for Management of Scars: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis." Toxicon. doi:10.1016/j.toxicon.2019.04.018
- Guo, X., Song, G., Zhang, D., & Jin, X. (2019). Efficacy of Botulinum Toxin Type A in Improving Scar Quality and Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Aesthetic Surgery Journal. doi:10.1093/asj/sjz165

Y una de las revisiones sistemáticas presento moderado nivel de confianza:

- Bi L. et al.: Botulinum toxin, hypertrophic scar, and keloid © Med Sci Monit, 2019; 25: 2950-2958

Se evaluó el sesgo de los estudios incluidos y se realizaron perfiles de evidencia utilizando la metodología GRADE con el programa GRADE-PRO GDT teniendo en cuenta los desenlaces seleccionados como CRITICOS o IMPORTANTES.

Desenlaces:

Período de seguimiento de 6 a 12 meses después de la intervención.

- Escala de cicatriz de Vancouver (VSS), IMPORTANTE
- Escala analógica visual (VAS) POCO IMPORTANTE
- Ancho medio de las cicatrices IMPORTANTE
- Eventos adversos o complicaciones (picazón, dolores de cabeza y piel Isquemia). POCO IMPORTANTE

Descripción de estudios incluidos

Autor	**Lugar**	**Edad (años)**	**Seguimiento (meses)**	**n (Int/Ctrl)**	**Dosis Tox Bot A**	**tratamiento**
Lee y col 2018	**Frente (cara)**	**18-69**	**6**	**15/15**	30U (inicial); 10-20U (segunda dosis)	Se trató todo el frontal. dentro de POD5; si es necesario, segundo inyección dentro de los 5 días de la primera inyección;
Hu y col 2018	**Cara**	**6-49**	6	**19/19**	**10 U por cm (15-80 U)**	0,5 cm de distancia de la incisión; Inyección intradérmica única inmediatamente después de la cirugía
Zelken y col 2016	**Frente (cara)**	**9-82**	6	**26/26**	**20 U (2U por punto)**	Mitad BTA y Mitad Pl; Soltero inyección a los 10 días preoperatorio fue distribuido al azar en el mitad superior o inferior de la frente
Philips, 2019	Neck	18	6-12	40/40	25 U in total; 5 U/point	Mitad BTA y Mitad Pl; Inyección única en 5 puntos a lo largo del margen de la incisión inmediatamente después de la cirugía NA
Kim y col 2014	**cuello**	**31-60**	6	**15/15**	**20-65 U**	**Mitad BTA y Mitad Pl; solo inyección intralesional dentro POD10**
Chang y col 2014	**Labio superior**	➢ **>16**	6	**30/28**	**1 U/kg**	0,5 cm de distancia de la

						incisión; inyección única en 4 puntos en el músculo orbicular del ojo subyacente inmediatamente después de la cirugía
Ziade y col 2013	**cara**	**20-88**	6	**11/13**	**15-20 U**	**Inyección única en los músculos faciales directa o indirectamente involucrado en ampliación de cicatriz dentro de POD3**
Gassner y col 2006	**Frente (cara)**	**18-82**	6	**16/15**	**15 U cada 2 cm de incisión**	**Inyección única en músculos de 1-3 cm alrededor de la incisión inmediatamente despues de la cirugia**
Li HY y col 2018	**Pared torácica**	**18**	**6**	**17/17**	5U per 1cm incision (50-70U, mean: 58.2U)	Mitad BTA y Mitad Pl; 1 cm de distancia de la incisión; soltero inyección dentro de POD 7-12 (media: 9.1)

Corticoides

Wang et al. [26] 2009 China BoNT-A Corticosteroid 27 6 RCT 5

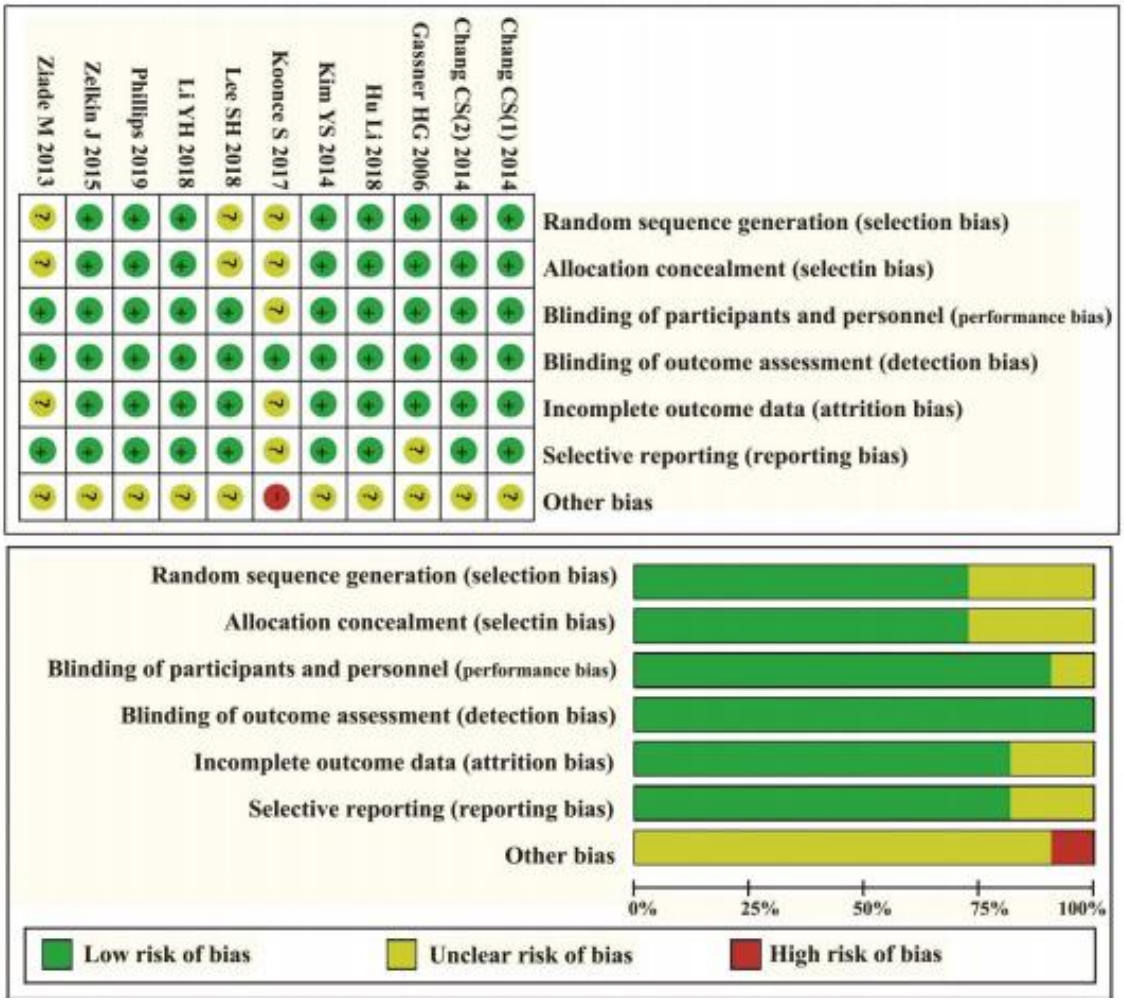
Liu et al. [27] 2017 China BoNT-A Corticosteroid 80 6 RCT 6

Zhao et al. [28] 2016 China BoNT-A Corticosteroid 86 5 RCT 5

Zhang et al. [29] 2017 China BoNT-A Corticosteroid 100 1 RCT 6

Shaarawy et al. [30] 2015 Egypt BoNT-A Corticosteroid 24 7 RCT 7

Sesgo de estudios incluidos



Resultados

Efectividad frente a placebo

Evaluación de la certidumbre							№ de pacientes		Efecto		certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Toxina Botulinica A	placebo o corticoides	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Escala de Vancouver vs placebo (seguimiento: mediana 6 meses ; evaluado con : MD)												
4 [1,2,3,4]	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [a]	no es serio	ninguno	76	74	-	MD **1.62 menos** (2.49 menos a 0.75 menos)	⨁⨁⨁◯ MODERADO	IMPORTANTE
Grosor de cicatriz vs placebo (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : MD)												
4 [1,2,3,4]	ensayos aleatorios	no es serio	serio [b]	serio [a]	no es serio	ninguno	89	66	-	MD **0.15 menor** (0.11 menor a 0.2 menor)	⨁⨁◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Grosor de cicatriz vs corticoides (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : MD)												
3 [1,3,4]	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [c]	no es serio	ninguno	45	44	-	MD **0.15 menor** (0.1 menor a 0.19 menor)	⨁⨁⨁◯ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media

Explicaciones

a. Evaluado en postquirúrgico de cirugía reciente, sobre piel previamente sana

b. Heterogeneidad entre estudios I2 27% y p 0,10

c. Evaluado en cocatriz hipertrófica o queloide

Referencias

1. Chang CS, Wallace CG,Hsiao YC et al:. Botulinum toxin to improve results in cleft lip repair: A double-blinded, randomized, vehicle-controlled clinical trial. . PLoS One ; 2014.

2. Hu L, Zou Y,Chang SJ et al:. Effects of botulinum toxin on improving facial surgical scars: A prospective, split-scar, double-blind, randomized controlled trial. . Plast Reconstr Surg; 2018.

3. Lee SH, Min HJ,Kim YM,Cheon YW. The efficacy and safety of early postoperative botulinum toxin A injection for facial scars. . Aesth Plast Surg, ; 2018.

4. Li YH, Yang JM,Liu JQ et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of botulinum toxin type A in prevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound. . Aesth Plast Surg; 2018.

Efectividad de la toxina botulínica frente a otros tratamientos para cicatrices patológicas: metaanálisis en red

En un metaanálisis en red publicado por Sun y Col (9) 2019, la eficacia de la toxina botulínica A en el tratamiento de la cicatriz patológica no fue significativamente diferente de la de corticosteroides, o la de corticosteroides combinados con 5-FU, verapamilo y 5-FU (RR de la toxina botulínica A vs. corticosteroides: 1.26, IC 95%: 0.90, 1.76; RR de botulinum toxina A versus corticosteroides combinados con 5-FU: 0.99, 95% CI: 0,66, 1,49; RR de la toxina botulínica A versus verapamilo: 1,48, IC del 95%: 0,96, 2,27; RR de la toxina botulínica A vs. 5-FU: 1.35, IC 95%: 0.84, 2.17). El efecto terapéutico de la toxina botulínica tipo A combinada con corticosteroides en el tratamiento de patología la cicatriz es mejor en este metanálisis (RR de la toxina botulínica A combinado con corticosteroides versus toxina botulínica A: 1.77, IC del 95%: 1,03, 3,05; RR de la toxina botulínica A combinada con corticosteroides versus corticosteroides: 2.23, IC 95%: 1.38, 3,61; RR de la toxina botulínica A combinada con corticosteroides versus corticosteroides combinados con 5-FU: 1.76, 95% CI: 1,03, 3,00; RR de la toxina botulínica A combinada con corticosteroides versus verapamilo: 2.61, IC 95%: 1.50, 4.54; RR de la toxina botulínica A combinada con corticosteroides vs. 5-FU: 2.38, IC 95%: 1.32, 4.30). La eficacia de los corticosteroides combinados con 5-FU en El tratamiento de la cicatriz patológica es mejor que el de corticosteroides solos y verapamilo solos (RR de corticosteroides combinados con 5-FU versus corticosteroides: 1.27, IC 95%: 1,01, 1,60; RR de corticosteroides combinados con 5-FU vs. verapamilo: 1.49, IC 95%: 1.07, 2.08). Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre la eficacia de corticosteroides combinados con 5-FU en el tratamiento de cicatriz patológica y la de 5-FU solo (RR de corticosteroides combinados con 5-FU vs. 5-FU: 1.36, IC 95%: 0.92, 2.00). La eficacia de los corticosteroides en el tratamiento de cicatriz patológica no fue significativamente diferente de eso de verapamilo y 5-FU (RR de corticosteroides versus verapamilo: 1.17, IC 95%: 0.91, 1.51; RR de corticosteroides versus 5-FU: 1.07, IC 95%: 0.77, 1.48). Y no hubo diferencias significativas entre verapamilo y 5-FU en el tratamiento de la cicatriz patológica (RR of verapamil vs. 5-FU: 0.91, 95% CI: 0.62, 1.35).

9-Costos directos del tratamiento

Fármaco/Tecnología	Nombre genérico	Presentación (en mg)	Precio por sesión(US$)**	Gasto total anual por paciente (US$)	Gasto total anual por paciente (Arg $)	Gasto total mensual por paciente (Arg $)
Nuevo fármaco (Intervención)	**Toxina botulínica A**	100 U	220,000	**660,00**	**41.580,00**	3.465,00
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	**Betametasona fosfato y acetato**	12 mg	10,000	**60,00**	**3.780,00**	315,00
Diferencia marginal en costos por paciente ($)				**600,00**	**37.800,00**	3.150,00
Relación de costo total				**11,00**	**11,00**	0,92

10-Recomendaciones y Juicios

Los ensayos clínicos existentes utilizan toxina botulínica A (BTA) para el tratamiento de heridas o cicatrices hipertróficas en regiones expuestas como cara y cuello, en heridas quirúrgicas u otras sobre piel previamente sana.

En general existen pocos estudios bien diseñados, que comparen BTA con otros tratamientos para este fin, siendo la mayoría de los mismos realizados frente a solución fisiológica.

Existe incertidumbre en relación al efecto de BTA frente a corticoides en este tipo de intervenciones, evaluando como desenlace objetivo y no sesgable el "grosor de la cicatriz" y no existiendo un beneficio significativo de la BTA frente a este tratamiento.

La mayoría de los desenlaces IMPORTANTES o CRITICOS evaluados fueron "GROSOR DE LA HERIDA" en mm y "ESCALA DE CICATRIZ DE VANCOUVER", u otras escalas de éxito no importantes como la escala analógica visual.

En ningún estudio se evaluó, "DOLOR", "CALIDAD DE VIDA" u otros desenlaces considerados IMPORTANTES o CRITICOS para el fin del tratamiento de heridas o cicatrices hipertróficas.

EN ninguno de los estudios se evaluó esta intervención en QUEMADURAS u otro tipo similar de lesiones que provoquen dolor o afecten la calidad de vida.

El efecto de la BTA solo puede ser evaluado sobre heridas o cicatrices hipertróficas en regiones expuestas (cara o cuello) para prevenir o tratar complicaciones de las heridas (queloides o hipertrofia de las mismas) y debe tenerse en cuenta su costo y su efectividad similar con respecto a corticoides y que no ha sido evaluado frente a otros tratamientos.

No se recomienda su uso para el tratamiento del dolor o para modificar otras características de las heridas o cicatrices no evaluadas en los estudios disponibles.

No se recomienda su uso para heridas o cicatrices relacionadas con quemaduras, que no han sido evaluados en los estudios disponibles.

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	**Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación**	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
Decisión	Se sugiere indicar Toxinas botulínica A en el caso de heridas hipertróficas en regiones expuestas y extensas (cara o cuello) en personas que no hayan respondido a otros tratamientos. (Recomendación CONDICIONAL sustentada en muy baja certeza en los efectos de la intervención)				
Justificación	El panel priorizó la posibilidad de potencial beneficio por sobre la incertidumbre en los efectos de la intervención (muy baja certeza en la evidencia), los efectos adversos del tratamiento y la carga del tratamiento en términos de utilización de recursos necesarios para implementar la intervención.				

Subgrupos	Personas con cicatrices hipertróficas en regiones expuestas sobre piel previamente sana. Su uso no ha sido evaluado en piel con quemaduras u otro tipo de lesiones.
Implementación	25-50 U por aplicación (dependiendo de la extensión de la zona afectada). Una aplicación cada 2 meses por 6 meses.
Prioridades en la investigación	Se debe evaluar el efecto en piel con quemaduras y su efecto sobre otros desenlaces relevantes como dolor.

Grado de recomendación	Resumen
¿Debería usarse Toxina botulínica A para el tratamiento de heridas y cicatrices hipertróficas?	
Condicional	Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕◯ a baja ⊕⊕◯◯

Bibliografía

1: Kim SH, Lee SJ, Lee JW, Jeong HS, Suh IS. Clinical trial to evaluate the efficacy of botulinum toxin type A injection for reducing scars in patients with forehead laceration: A double-blinded, randomized controlled study. Medicine (Baltimore). 2019 Aug;98(34):e16952. doi: 10.1097/MD.0000000000016952. PubMed PMID: 31441893; PubMed Central PMCID: PMC6716761.

2: Lee SH, Min HJ, Kim YW, Cheon YW. The Efficacy and Safety of Early Postoperative Botulinum Toxin A Injection for Facial Scars. Aesthetic Plast Surg. 2018 Apr;42(2):530-537. doi: 10.1007/s00266-017-1008-7. Epub 2017 Dec 6. PubMed PMID: 29214336.

3: Ziade M, Domergue S, Batifol D, Jreige R, Sebbane M, Goudot P, Yachouh J. Use of botulinum toxin type A to improve treatment of facial wounds: a prospective randomised study. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Feb;66(2):209-14. doi: 10.1016/j.bjps.2012.09.012. Epub 2012 Oct 25. PubMed PMID: 23102873.

4: Gassner HG, Brissett AE, Otley CC, Boahene DK, Boggust AJ, Weaver AL, Sherris DA. Botulinum toxin to improve facial wound healing: A prospective, blinded, placebo-controlled study. Mayo Clin Proc. 2006 Aug;81(8):1023-8. PubMed PMID: 16901024.

5: Li, Y.-H., Yang, J., Liu, J.-Q., Xie, S.-T., Zhang, Y.-J., Zhang, W., … Hu, D.-H. (2018). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective Clinical Trial of Botulinum Toxin Type A in Prevention of Hypertrophic Scar Development in Median Sternotomy Wound. Aesthetic Plastic Surgery. doi:10.1007/s00266-018-1187-x

6: Guo, X., Song, G., Zhang, D., & Jin, X. (2019). Efficacy of Botulinum Toxin Type A in Improving Scar Quality and Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Aesthetic Surgery Journal. doi:10.1093/asj/sjz165

7: Wang, D., Qu, J., Jiang, H., & Jiang, Y. (2019). “The Safety and Efficacy of Botulinum Toxin for Management of Scars: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis.” Toxicon. doi:10.1016/j.toxicon.2019.04.018

8: Bi L. et al.: Botulinum toxin, hypertrophic scar, and keloid © Med Sci Monit, 2019; 25: 2950-2958

9: Sun, P., Lu, X., Zhang, H., & Hu, Z. (2019). The Efficacy of Drug Injection in the Treatment of Pathological Scar: A Network Meta-analysis. Aesthetic Plastic Surgery. doi:10.1007/s00266-019-01570-8