



## ORIGINAL

# Toxina botulínica A (Dysport®) asociada a rehabilitación, en pacientes con dolor miofascial cervical o dorsal primario: un estudio piloto multicéntrico aleatorizado

P. Fenollosa<sup>a,\*</sup>, C. de Barutell<sup>b</sup>, J. Figueroa<sup>c</sup>, A. Míguez<sup>c</sup> y C. Nieto<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unidad Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Unidad Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Rehabilitación, Hospital Médico-Quirúrgico de Conxo, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>d</sup> Unidad Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario de Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 23 de enero de 2011; aceptado el 21 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 2 de mayo de 2011

### PALABRAS CLAVE

Toxina botulínica;  
Dysport;  
Estudio clínico;  
Síndrome de dolor miofascial;  
Puntos gatillo;  
Miofascial

### Resumen

**Introducción:** Se postula que la toxina botulínica A (TBA) es eficaz en el tratamiento del síndrome de dolor miofascial (SDM), pero estudios previos muestran resultados contradictorios. Nuestro objetivo es evaluar la eficacia y la seguridad de una dosis única de TBA (Dysport®) en el SDM primario de localización cervicodorsal.

**Material y métodos:** Estudio piloto multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, paralelo y controlado con placebo. Se aleatorizó a los participantes (n=24, pauta 1:1) para recibir una dosis intramuscular de Dysport® (dosis máxima, 500 U) o de placebo, con seguimiento durante 12 semanas. Se midieron la intensidad del dolor mediante escala visual analógica (EVA) y los umbrales de dolor a la presión mediante algometría. A todos ellos se les indicó estiramientos musculares.

**Resultados:** Los pacientes tratados con placebo mostraron una disminución inicial de la intensidad del dolor seguida de un aumento gradual, mientras que los que recibieron Dysport® mostraron una mejoría más lenta, pero más continua. Después de 12 semanas, las reducciones medias de las puntuaciones EVA fueron del 26 y el 44,6% respectivamente; la reducción en los pacientes a quienes se trataba con Dysport® fue clínicamente relevante, aunque la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa. A las 12 semanas, el umbral de dolor a la presión había aumentado en ambos grupos (el 36% con placebo y el 58% con Dysport®; p=0,748 entre tratamientos). Se apreciaron tendencias similares en todos los puntos gatillo. El tratamiento con Dysport® se toleró bien.

**Conclusiones:** Estos resultados indican que Dysport® es beneficioso en el tratamiento del SDM cervicodorsal.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SERMEF. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fenollosa.pedro@gmail.com](mailto:fenollosa.pedro@gmail.com) (P. Fenollosa).

**KEYWORDS**

Botulinum toxin;  
Dysport;  
Clinical study;  
Myofascial pain  
syndrome;  
Trigger points;  
Myofascial

## Botulinum toxin type A associated to rehabilitation in patients with primary myofascial pain of cervical or dorsal localization: a randomized multicenter pilot study

**Abstract**

**Introduction:** It is postulated that botulinum toxin type A (BTA) is effective in the treatment of the myofascial pain syndrome (MPS). However, previous studies have shown contradictory results. Our objective has been to evaluate the efficacy and safety of a single dose of BTA (Dysport®) in primary MPS of cervical-dorsal localization.

**Material and methods:** A multicenter, randomized, double blind, parallel and placebo-controlled pilot study was performed. The participants (n = 24, 1:1 regime) were randomized to receive an intramuscular dose of Dysport® (maximum dose: 500 U) or placebo, with follow-up for 12 weeks. Pain intensity using the visual analogue scale (VAS) and pressure pain threshold with the algometry were measured. All of the participants were told to perform muscle stretchings.

**Results:** The patients treated with placebo showed an initial decrease in pain intensity followed by a gradual increase of it while those who received Dysport® show a slower, but more continued improvement. After 12 weeks, the mean reductions on the VAS were 26% and 44.6%, respectively. The reduction in the patients who were treated with Dysport® was clinically relevant, although the difference between groups was not statistically significant. At 12 weeks, the pressure pain threshold had increased in both groups (36% placebo and 58% Dysport®;  $P=.748$  between treatments). Similar tendencies were seen in all the trigger points. Treatment with Dysport® was well tolerated.

**Conclusions:** These results suggest that Dysport® is beneficial in the treatment of cervical-dorsal MPS.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SERMEF. All rights reserved.

**Introducción**

El síndrome de dolor miofascial (SDM) se caracteriza por la presencia de dolor regional. A la exploración se aprecian bandas musculares tensas, que incluyen puntos hipersensibles, los puntos gatillo (PG), cuya presión origina dolor local y referido y con frecuencia una respuesta de fasciculación local típica<sup>1,2</sup>. El SDM se origina como resultado de una liberación anormal y excesiva de acetilcolina (Ach) en placas motoras disfuncionantes. La contracción mantenida ocasiona una isquemia local que genera una sensibilización de los nociceptores, originando dolor y estimulando al sistema vegetativo a la liberación de Ach<sup>3</sup>.

La toxina botulínica A (TBA) inhibe presinápticamente la liberación de Ach de las fibras colinérgicas y se usa en el tratamiento de diversos trastornos relacionados con la hiperreactividad muscular<sup>4-7</sup>. Diferentes estudios han investigado el empleo de TBA en pacientes con SDM, con resultados muy dispares. Unos con claro beneficio para la TBA<sup>8-10</sup> y otros en los que esta no fue superior a placebo<sup>11-13</sup>. Sin embargo, está reconocido que los diseños de tales estudios han sido muy heterogéneos<sup>11,14,15</sup>.

El estudio piloto aquí referido evalúa la eficacia de un tratamiento a dosis única de TBA (Dysport®; Ipsen, París, Francia), asociado a con terapia de rehabilitación, en el tratamiento del dolor en pacientes con SDM primario cervical o dorsal, siendo el objetivo secundario la valoración del perfil de seguridad del preparado.

**Material y métodos**

El estudio piloto fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (NCT00149240) y se llevó a cabo

en cuatro centros de rehabilitación/tratamiento del dolor de España. Los CEIC de los cuatro centros aprobaron el protocolo, y el estudio se condujo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Antes de incluir a los pacientes en él, se obtuvo de todos ellos el consentimiento informado por escrito.

**Pacientes**

Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en las [tablas 1 y 2](#) respectivamente. Se incluyó a 24 pacientes, 12 por grupo.

**Intervenciones**

Los pacientes se sometieron a un programa de rehabilitación que comenzó 28 días antes de la aleatorización y del tratamiento y continuó a lo largo del estudio.

**Tabla 1** Criterios de inclusión en el estudio

Edad $\geq$ 18 años
Dolor miofascial de más de 2 años de evolución
Intensidad del dolor en escala visual analógica $\geq$ 4
Respuesta positiva previa a infiltración con bupivacaína, menor de 2 semanas de duración
Fracaso de tratamiento conservador previo, con fisioterapia y analgésicos
Capacidad de entender el estudio y firmar el consentimiento informado

**Tabla 2** Criterios de exclusión en el estudio

Criterios diagnósticos de fibromialgia
Presencia de enfermedad neoplásica, reumática o espondiloartrosis evolucionada
Enfermedad de motoneurona
Tratamiento previo con toxina botulínica
Infiltrado con corticoides en un periodo inferior a 3 meses
Embarazo o lactancia
Alergia conocida a la toxina botulínica

Se aleatorizó a los participantes, siguiendo una pauta de 1:1, a recibir una dosis única de Dysport o placebo. Se los asignó a cada tratamiento según la cronología de su reclutamiento y de acuerdo con un esquema de aleatorización predefinido: en bloques de dos, de manera que dentro de cada bloque hubo un paciente asignado a Dysport y otro a placebo. Las inyecciones se administraron directamente en los PG. La dosis de Dysport y su número fueron variables y dependieron de los músculos afectados y del número de PG en cada músculo (tabla 3). Dysport se suministró en viales de 500 U de complejo toxina-hemaglutinina, albúmina humana y lactosa en polvo liofilizado para inyecciones. El placebo (los mismos componentes que Dysport menos el complejo toxina-hemaglutinina) era indistinguible de Dysport. A fin de mantener el enmascaramiento, los envases de Dysport y de placebo eran idénticos y las etiquetas hacían referencia a los dos tratamientos (Dysport/placebo). La dosis por músculo fue entre 100 y 300 U, y la dosis máxima por paciente fue de 500 U. Los pacientes tratados con placebo recibieron un volumen idéntico (2 ml) de diluyente (cloruro sódico al 0,9%), según se muestra en la tabla 3. Se prohibió toda infiltración adicional en los PG y todo tratamiento concomitante con antibióticos que inhibiesen la actividad neuromuscular, así como los anticoagulantes.

Se evaluó a los pacientes en las visitas de seguimiento programadas a las 2, 4, 8 y 12 semanas postratamiento. Se valoró la eficacia según la evaluación de la intensidad del dolor por los mismos pacientes, medida en una EVA de 10 cm, y por la determinación de los umbrales de dolor a la presión en cada punto gatillo según una algometría de presión<sup>16</sup>. Tanto los investigadores como los pacientes evaluaron globalmente el grado de mejoría del trastorno (mejor, sin cambios, peor). Durante el estudio los pacientes llevaron registros diarios de sus ejercicios de rehabilitación y de la analgesia empleada.

Se valoró la seguridad por medio del registro de acontecimientos adversos (AA), exámenes físicos y análisis bioquímicos. Aproximadamente 30 min después de la inyección, se evaluó la tolerancia local al fármaco.

### Determinación de los resultados

Los criterios primarios de valoración fueron tres en cada visita: el cambio en la valoración del dolor por los pacientes, el cambio en el umbral de dolor a la presión en los PG más sensibles y el cambio en el umbral de dolor a la presión relacionado con todos los PG. Otras determinaciones de la eficacia fueron cambios en las evaluaciones globales

por los investigadores y los pacientes con la dosis habitual de analgésico.

### Análisis estadístico y determinación del tamaño de la muestra

El análisis estadístico primario se realizó sobre la población con intención de tratar (ITT): todos los pacientes aleatorizados. El segundo análisis se realizó sobre la población por protocolo (PP): todos los pacientes que finalizaron el estudio.

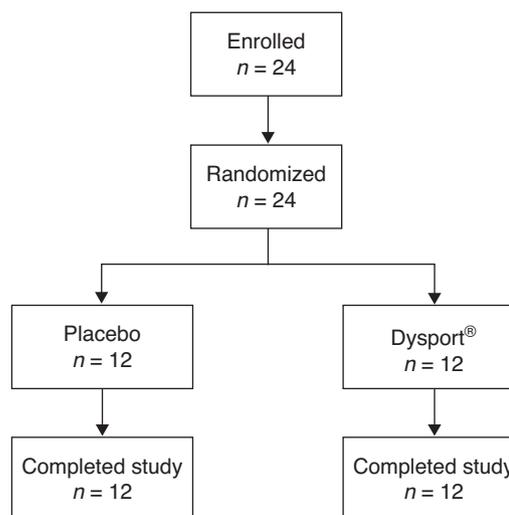
Los cambios en las variables cuantitativas entre el periodo inicial y las semanas 2, 4, 8 y 12 se analizaron mediante un análisis de covarianza de medidas repetidas (ANCOVA), con la puntuación de la EVA al inicio del estudio como covariable. Las valoraciones globales de la mejoría por los investigadores y los pacientes en cada uno de los puntos temporales se analizaron por regresión logística para medidas repetidas por medio del procedimiento PROC GENMOD de SAS (versión 8.2 o más alta; SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos). La proporción de pacientes de cada grupo que mostró respuesta al tratamiento se analizó por medio de la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa informático SAS, con umbral de significación en  $p < 0,05$ .

Al tratarse de un estudio piloto, no se realizó un cálculo formal del tamaño de la muestra. Se consideró que un tamaño de muestra de 12 pacientes por grupo sería suficiente.

## Resultados

### Distribución de los pacientes

Entre el 10-1-2005 y el 4-11-2005 se reclutó a un total de 24 pacientes (12 por grupo). Todos ellos finalizaron el estudio sin violaciones graves del protocolo (fig. 1). En vista de que las poblaciones ITT y PP eran idénticas, este informe notifica únicamente los resultados del análisis de la población ITT.

**Figura 1** Distribución de los pacientes.

**Tabla 3** Dosificación de Dysport según el músculo afectado y la cantidad de puntos gatillo por músculo

Grupo muscular	Músculo (dosis total de Dysport)	Cantidad de puntos gatillo por músculo	Dosis (U) en cada sitio inyectado	Volumen (ml) en cada sitio inyectado	Dosis total (U) por músculo	Volumen total (ml) por músculo
Musculatura cervical posterior superior	Trapezio (100-300 U)	1	100	0,4	100	0,4
		2	100	0,4	200	0,8
		3	100	0,4	300	1,2
		4	75	0,3	300	1,2
	Elevador de la escápula (100-150 U)	1	100	0,4	100	0,4
Musculatura cervical posterior profunda	Serrato posterior y superior (100 U)	2	75	0,3	150	0,6
		1	100	0,4	100	0,4
	Esplenio del cuello (100-150 U)	2	75	0,3	150	0,6
		1	100	0,4	100	0,4
Musculatura cervical anterior	Multífido del cuello (100 U)	2	75	0,3	150	0,6
		1	100	0,4	100	0,4
	Escaleno (100-150 U)	1	100	0,4	100	0,4
Musculatura rotadora del hombro	Supraespinoso (100-150 U)	2	75	0,3	150	0,6
		1	100	0,4	100	0,4
		2	75	0,3	150	0,6
	Infraespinoso (100-150 U)	2	75	0,3	150	0,6
		1	100	0,4	100	0,4
		2	75	0,3	150	0,6
	Romboides (100-150 U)	3	50	0,2	150	0,6
		1	100	0,4	100	0,4
		2	75	0,3	150	0,6
Redondo mayor (100-150 U)	3	50	0,2	150	0,6	
	1	100	0,4	100	0,4	
	2	75	0,3	150	0,6	
Redondo menor (100 U)	1	100	0,4	100	0,4	
	2	75	0,3	150	0,6	

Los pacientes asignados a placebo recibieron el mismo volumen de solución salina al 0,9% en los puntos gatillo correspondientes. Las dosis de Dysport no son intercambiables con otros preparados de TBA.

**Tabla 4** Características demográficas e historia de síndrome doloroso miofascial (SDM)

	Placebo (n = 12)	Dysport (n = 12)
Edad (años)	44,8 ± 12,5	41 ± 14,2
Sexo (varones/mujeres)	2/10 (16,7/83,3)	0/12 (0/100)
Peso (kg)	68 ± 12,2	64,1 ± 6
Tiempo desde el diagnóstico del SMD (días)	340 ± 182	308 ± 242
Cantidad de puntos gatillo por paciente	3 ± 1,7	3,1 ± 1
1	2 (16,7)	1 (8,3)
2	4 (33,3)	2 (16,7)
3	2 (16,7)	4 (33,3)
4	1 (8,3)	5 (41,7)
5	2 (16,7)	0
6	1 (8,3)	0
Total de puntos gatillo	36	37
Distribución de puntos gatillo		
Trapezio	20 (55,6)	21 (56,8)
Elevador escápula	5 (13,9)	3 (8,1)
Esplenio	7 (19,4)	12 (32,4)
Infraespinoso	1 (2,8)	0
Romboides	2 (5,6)	1 (2,7)
Redondo mayor	1 (2,8)	0
Músculo con el umbral de dolor a la presión más bajo, por paciente		
Trapezio	4 (33,3)	6 (5)
Elevador escápula	1 (8,3)	0
Esplenio	4 (33,3)	6 (5)
Romboides	2 (16,7)	0
Redondo mayor	1 (8,3)	0
Tratamiento previo		
Analgésicos	11 (91,7)	7 (58,3)
Anestésicos locales	12 (100)	12 (100)
Terapia previa de rehabilitación		
Estimulación electromagnética	2 (16,7)	2 (16,7)
Termoterapia	10 (83,3)	10 (83,3)
Fisioterapia	11 (91,7)	11 (91,7)
Mesoterapia	0	2 (16,7)

Los datos expresan n (%) o desviación típica.

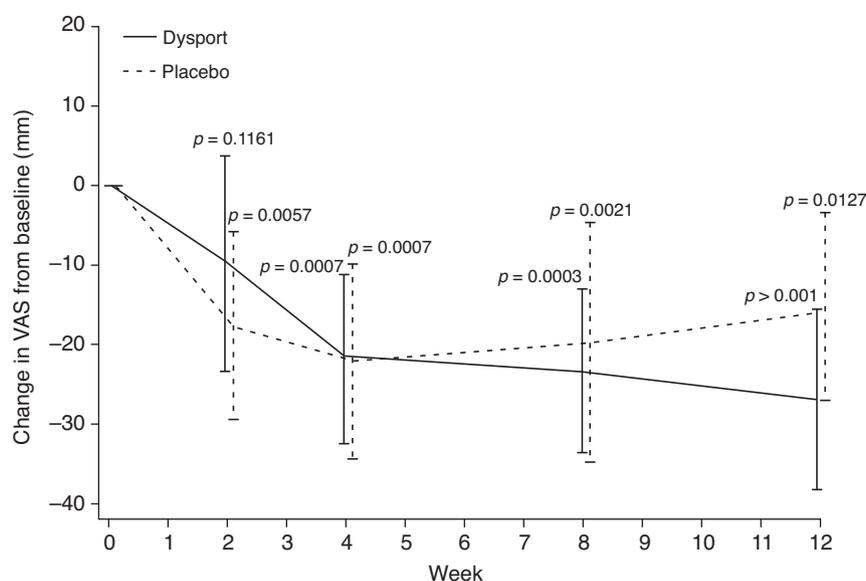
La **tabla 4** resume las características demográficas y la historia de SDM de los pacientes. Los dos grupos eran muy parecidos, pero en el grupo de Dysport no hubo varones y la distribución de los PG fue diferente entre ambos. Además, aproximadamente el doble de pacientes del grupo de placebo tenía sólo uno o dos PG en comparación con el grupo de Dysport (**tabla 4**), y el tiempo medio desde el diagnóstico del SDM fue más largo (340 frente a 308 días). La puntuación media de la EVA al inicio del estudio fue de  $61,2 \pm 11,1$  en el grupo de placebo y  $60,3 \pm 16$  en el de Dysport. El umbral medio de dolor a la presión en relación con el punto gatillo más sensible fue de  $1,9 \pm 1,1$  kg/cm<sup>2</sup> en el grupo de placebo y  $1,7 \pm 0,9$  kg/cm<sup>2</sup> en el de Dysport. Los umbrales medios de dolor a la presión relacionados con todos los PG fueron de  $2,1 \pm 1$  kg/cm<sup>2</sup> y  $1,9 \pm 0,9$  kg/cm<sup>2</sup>, respectivamente.

### Eficacia

La dosis media de Dysport por paciente fue de 300 (100-400) U.

### Criterio primario de valoración: cambio en la EVA del dolor

Los resultados en la EVA comparadas con el inicio del estudio se muestran en la **figura 2**. Los pacientes que recibieron placebo mostraron una rápida mejoría inicial, seguida de un aumento gradual en la intensidad del dolor. Al cabo de 12 semanas, hubo un descenso medio en las puntuaciones de la EVA de 15,9 mm (el 26% menos que al inicio). En los pacientes que recibieron Dysport, la mejoría del dolor fue más lenta, pero más constante: al final del estudio, la disminución media de la puntuación de la EVA fue de 26,9 mm (reducción en la intensidad del dolor del 44,6%). El descenso de las puntuaciones de la EVA con respecto al inicio del estudio fue estadísticamente significativo en ambos tratamientos ( $p=0,048$ ), sin diferencia significativa entre los grupos ( $p=0,832$ ) a pesar de la diferencia del 18,6% a favor de Dysport en la semana 12. La proporción de pacientes que mostraron respuesta al tratamiento fue de 8/12 (66,7%) con Dysport y de 5/12 (41,7%) con placebo (cociente de posibilidades [CP] = 2,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,56-14,1), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,414$ ). No hubo diferencias significativas en



**Figura 2** Cambio medio (desviación típica) en las puntuaciones de intensidad del dolor en la escala visual analógica (EVA) desde el periodo inicial.

los cambios de las puntuaciones de la EVA entre grupos al analizar los datos según la cantidad de PG ( $p=0,2$ ).

#### Segundo criterio primario de valoración: cambio en el umbral de dolor a la presión relacionado con el punto gatillo más sensible (fig. 3)

En el grupo placebo el mayor aumento (media,  $1 \text{ kg/cm}^2$ ) ocurrió a las 8 semanas. A las 12 semanas el aumento medio comparado con el periodo inicial fue de  $0,68 \text{ kg/cm}^2$  (36%). En el grupo de Dysport, dicho umbral aumentó durante todo el estudio, siendo de  $0,99 \text{ kg/cm}^2$  como media a las 12 semanas (el 58% desde el inicio). No hubo diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0,748$ ). No obstante, hubo una significativa interacción «tratamiento-por-visita» ( $p=0,01$ ). Tampoco hubo diferencias significativas relacionadas con el punto gatillo más sensible cuando se analizaron los datos según la cantidad de PG existentes ( $p=0,077$ ).

#### Tercer criterio primario de valoración: cambio en el umbral de dolor a la presión relacionado con todos los PG

Se observaron tendencias similares en ambos grupos de tratamiento. En el grupo placebo, el mayor incremento ( $1,01 \text{ kg/cm}^2$ ) ocurrió a las 8 semanas, en tanto que en el grupo de Dysport la media del umbral aumentó progresivamente durante todo el estudio. A las 12 semanas, los aumentos medios fueron de  $0,66 \text{ kg/cm}^2$  (el 33% desde el inicio) y  $0,92 \text{ kg/cm}^2$  (el 47% desde el inicio) respectivamente. El incremento se acercó a la significación estadística ( $p=0,053$ ), pero no hubo diferencia significativa entre ambos tratamientos ( $p=0,679$ ). Se produjo una significativa interacción «tratamiento-por-visita» ( $p=0,001$ ), siendo el efecto de Dysport superior al de placebo en la semana 12.

#### Determinaciones secundarias de la eficacia

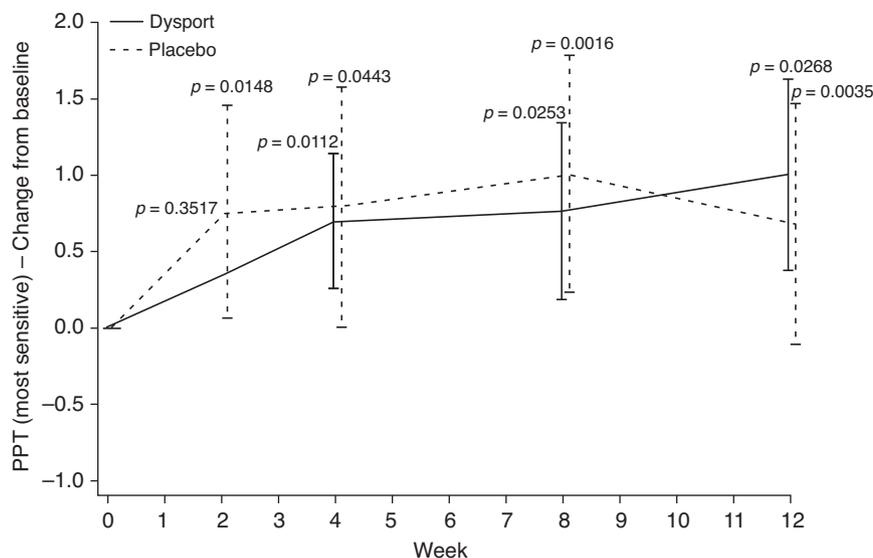
Se resumen en la tabla 5. Para los investigadores, los dos tratamientos se tradujeron en mejoría ( $p=0,049$ ), aun cuando no hubo diferencias significativas entre ellos. En el grupo

placebo se observó más mejorías ( $n=8$ ) a las 4 semanas, mientras que en el grupo Dysport el número de pacientes que mostraron mejoría fue aumentando progresivamente, llegando a 11 al final del estudio. La mejoría fue significativamente más frecuente en los pacientes que tenían menos PG ( $p=0,024$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a las valoraciones globales hechas por los pacientes, aun cuando hubo una significativa interacción «tratamiento-por-visita» a favor de Dysport entre las semanas 8 y 12 ( $p=0,015$ ). En el grupo placebo, las mejorías se notificaron con más frecuencia durante la semana 8 ( $n=9$ ), mientras que en el grupo Dysport el número de pacientes que consideraron haber mejorado fue aumentando durante todo el estudio ( $n=10$  en la semana 12). La cantidad de PG no afectó significativamente a la valoración de los pacientes ( $p=0,081$ ).

A 9 pacientes del grupo de Dysport (75%) y a 5 del grupo de placebo (41,7%) se les retiró al menos un fármaco analgésico durante el estudio; a 5 pacientes del grupo Dysport y a 1 del grupo de placebo se les aumentó la dosis al menos una vez durante el estudio. No hubo una diferencia significativa entre los grupos Dysport y placebo en cuanto a la cantidad de pacientes a quienes se añadió analgésicos en el curso del estudio (5 frente a 4).

#### Seguridad

Cinco pacientes de cada grupo (41,7%) notificaron un acontecimiento adverso (AA): 7 acontecimientos en el grupo Dysport y 8 en el placebo (tabla 6). Tres AA en el grupo placebo (pirexia, faringitis, dolor abdominal) y 4 en el de Dysport (malestar general, dolor [2], contractura muscular) se clasificaron como de gravedad moderada; todos los demás fueron leves. Ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a AA. Se consideró que 5 AA en el grupo Dysport (malestar general, dolor [2], espasmo muscular, debilidad muscular) probablemente estaban



**Figura 3** Cambio medio (desviación típica) desde el período inicial en el umbral de dolor a la presión (UDP) relacionado con el punto gatillo más sensible.

relacionados con el tratamiento, aunque los pacientes se recuperaron sin secuelas. No se notificaron AA locales ni graves. Se comunicaron hiperbilirrubinemia en un paciente del grupo Dysport y un aumento de la GGT en un paciente del grupo de placebo, pero los 2 AA se consideraron leves y no relacionados con el tratamiento. Hubo también un aumento de la GOT en un paciente que recibía Dysport, pero no se comunicó como AA y no se realizó seguimiento.

## Discusión

Los resultados de este estudio indican que Dysport ejerce efectos clínicamente beneficiosos en pacientes con SDM cervical o dorsal.

Los dos grupos de tratamiento mostraron perfiles temporales de respuesta diferentes con respecto al cambio en la puntuación de la EVA en comparación con el período inicial: en el grupo placebo se alcanzó la mejoría máxima en la semana 4, y después el dolor aumentó lentamente; en cambio, los pacientes que recibieron Dysport mostraron una disminución del dolor más lenta pero continua a lo largo del período de seguimiento de 12 semanas. Se observó una respuesta similar con respecto a las otras valoraciones primarias y a las valoraciones generales de los investigadores y de los pacientes. Así, la mejoría inducida por Dysport alcanzó una meseta que duró al menos 12 semanas. La rápida mejoría inicial que tuvo lugar en el grupo placebo coincidió con resultados anteriores<sup>14,17</sup> y con la hipótesis de que la TBA causa una relajación muscular progresiva y constante<sup>18</sup>.

**Tabla 5** Valoraciones globales de la mejoría por el investigador y los pacientes

	Investigadores, n (%)		Pacientes, n (%)	
	Placebo (n = 12)	Dysport (n = 12)	Placebo (n = 12)	Dysport (n = 12)
<b>Semana 2</b>				
Empeoramiento	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (16,7)
Sin cambios	3 (25)	4 (33,3)	2 (16,7)	5 (41,7)
Mejoría	7 (58,3)	6 (50)	8 (66,7)	5 (41,7)
<b>Semana 4</b>				
Empeoramiento	1 (8,3)	2 (16,7)	1 (8,3)	3 (25)
Sin cambios	3 (25)	1 (8,3)	3 (25)	1 (8,3)
Mejoría	8 (66,7)	9 (75)	8 (66,7)	8 (66,7)
<b>Semana 8</b>				
Empeoramiento	0	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (16,7)
Sin cambios	5 (41,7)	0	1 (8,3)	2 (16,7)
Mejoría	7 (58,3)	10 (83,3)	9 (75)	8 (66,7)
<b>Semana 12</b>				
Empeoramiento	0	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)
Sin cambios	5 (41,7)	0	4 (33,3)	1 (8,3)
Mejoría	7 (58,3)	11 (91,7)	7 (58,3)	10 (83,3)

**Tabla 6** Acontecimientos adversos (AA) notificados durante el estudio

	Placebo (n = 12) <sup>a</sup>	Dysport (n = 12)
Pacientes con AA	5 (41,7)	5 (41,7)
Cantidad de AA	8	7
Dolor	0	2 (16,7)
Aumento de bilirrubina	0	1 (8,3)
Eccema	0	1 (8,3)
Malestar general	0	1 (8,3)
Contractura muscular	0	1 (8,3)
Debilidad muscular	0	1 (8,3)
Bronquitis	1 (8,3)	0
Aumento de la gammaglutamiltransferasa	1 (8,3)	0
Esteatosis hepática	1 (8,3)	0
Hepatomegalia	1 (8,3)	0
Dolor abdominal	1 (8,3)	0
Faringoamigdalitis	1 (8,3)	0
Pirexia	1 (8,3)	0

Los datos expresan n (%).

<sup>a</sup> En este grupo se registró un acontecimiento adverso, pero no se especificó (se describió como «molestia irradiada hacia la extremidad superior derecha»).

A las 12 semanas, el grupo placebo mostró una disminución del dolor en la EVA del 26% con respecto al periodo inicial, frente a una disminución del 44,6% en el grupo de Dysport. Previamente se había demostrado que una mejoría de 2 puntos sobre una escala de 10 (en la que 0 = no hay dolor, y 10 = el peor dolor posible) era clínicamente relevante y se relacionó con una mejoría media del 30%<sup>19</sup>. Este grado de mejoría se ha establecido como el criterio de identificación de los respondedores al tratamiento<sup>9</sup>. Así, la mejoría observada en el grupo de Dysport en el presente estudio puede considerarse clínicamente relevante, contrariamente a lo que se había observado en el grupo placebo.

Existen varias razones para justificar por qué este estudio no ha logrado demostrar efectos significativos de Dysport en los criterios primarios de valoración:

- El doble de pacientes del grupo placebo tenían dos o menos PG que los pacientes del grupo Dysport, por lo que tenían mejor pronóstico y puede mejorar la respuesta.
- Es posible que el tamaño de la muestra haya sido insuficiente para distinguir efectos significativos del tratamiento en el grupo de Dysport.
- Quizá se haya producido un importante efecto placebo como resultado de la inyección intramuscular sola. La inyección de suero salino, incluso la punción seca en PG, constituye un tratamiento del dolor miofascial. Una revisión sistemática de 23 estudios sobre tratamiento de acupuntura para el SDM confirmó la importancia del efecto placebo<sup>20</sup>.

El perfil de seguridad y tolerabilidad de Dysport en este estudio fue comparable al de estudios anteriores con TBA en pacientes con SDM<sup>8,13,17,18,21</sup>. La mayor parte de los AA fueron leves y transitorios y no hubo cambios significativos en los análisis bioquímicos. En este estudio, todos los AA del grupo

de Dysport se produjeron dentro de los 3 días posteriores a la inyección y ya se habían resuelto el día 14.

## Conclusiones

Los resultados de este estudio piloto indican que Dysport, asociado a tratamiento rehabilitador, puede ser útil en el tratamiento de pacientes con SDM cervical o dorsal. Hacen falta estudios más numerosos, aleatorizados y controlados con placebo para confirmar esta hipótesis.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que este estudio ha sido patrocinado por Ipsen Pharma. Ningún autor pertenece a la empresa ni ha participado en juntas asesoras de esta.

## Agradecimientos

Este estudio ha sido patrocinado por Ipsen Pharma. Los autores se hacen plenamente responsables del contenido de este escrito, pero agradecen a Caudex Medical (apoyada por Ipsen Pharma) su ayuda en la redacción del manuscrito.

## Bibliografía

1. Simons D, Travell J, Simons L. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Upper half of body. Vol. 1. 2.<sup>a</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 11–93.
2. Borg-Stein J, Simons D. Focused review: myofascial pain. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83 Suppl1:S40–7.
3. McPartland J. Travell trigger points—molecular and osteopathic mechanisms. J Am Osteopath Assoc. 2004;104:244–9.
4. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden C. Blepharospasm: a review of 264 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:767–72.
5. Blackie J, Lees A. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990;53:640–3.
6. Elston J. The management of blepharospasm and hemifacial spasm. J Neurol. 1992;239:5–8.
7. Lees A, Turjanski N, Rivest J, Whurr R, Lorch M, Brookes G. Treatment of cervical dystonia hand spasms and laryngeal dystonia with botulinum toxin. J Neurol. 1992;239:1–4.
8. Göbel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R, DYS-PORT Miofascial Pain Study Group. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. Pain. 2006;125:82–8.
9. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. Pain. 1994;59:65–9.
10. Miller D, Richardson D, Mahmood E, Bajwa RJ, Jabbari B. Botulinum neurotoxin-A for treatment of refractory neck pain: a randomized, double-blind study. Pain Med. 2009;10:1012–7.
11. Ho K-Y, Tan K-H. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: a qualitative systematic review. Eur J Pain. 2007;11:19–27.
12. Wheeler A, Goolkasian P, Gretz S. A randomized, double-blind, prospective pilot study of botulinum toxin injection for refractory, unilateral, cervicothoracic, paraspinal, myofascial pain syndrome. Spine. 1998;23:1662–6.
13. Graboski C, Shaun Gray D, Burnham R. Botulinum toxin A versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome: a randomised double blind crossover.

14. Wheeler A, Goolkasian P, Gretz S. Botulinum toxin A for the treatment of chronic neck pain. *Pain*. 2001;94:255–60.
15. Jeynes LC, Gauci Ch A. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting —a review of the literature. *Pain Pract*. 2008;8:269–76.
16. Fischer A. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*. 1987;30:115–26.
17. Ferrante F, Bearn L, Rothrock R, King L. Evidence against trigger point injection technique for the treatment of cervicothoracic myofascial pain with botulinum toxin type A. *Anesthesiology*. 2005;103:377–83.
18. Alo K, Yland M, Kramer D, Charnow J, Redko V. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain. *Pain Clin*. 1997;10:107–16.
19. Farrar J, Young J, LaMoreaux L, Werth J, Poole R. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94:149–58.
20. Cummings T, White A. Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:986–92.
21. De Andrés J, Cerdá Olmedo G, Valía J, Monsalve V, López Alarcón, Mínguez A. Use of botulinum toxin in the treatment of chronic myofascial pain. *Clin J Pain*. 2003;19:269–75.