

Dr. Javier Ráez Balbastre<sup>1</sup>, Dr. Alberto Escudero Villanueva<sup>2</sup>,  
Dra. Susan Díaz Reverand<sup>3</sup>, Dra. Ina Hristova Dakova<sup>4</sup>, Dr. Fernando García Monforte<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Especialista en Oftalmología. Máster en Medicina Estética y Antienvjecimiento. Fundación Jiménez Díaz. Madrid;

<sup>2</sup>Especialista en Oftalmología. Máster en Medicina Estética y Antienvjecimiento. Fundación Jiménez Díaz. Madrid;

<sup>3</sup>Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial. Máster en Medicina Estética y Antienvjecimiento.

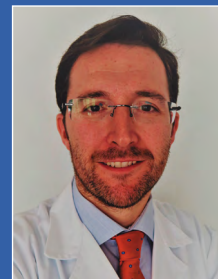
Hospital de Sant Joan de Déu. Manresa, Barcelona;

<sup>4</sup>Máster en Medicina Estética y Antienvjecimiento. Centros UMEV. Madrid;

<sup>5</sup>Especialista en Medicina de Familia. Máster en Medicina y Cirugía Estética.

Clínica Renacimiento. Las Palmas de Gran Canaria.

E-mail: jraezb@gmail.com



Dr. Javier Ráez Balbastre

## Toxinas botulínicas en medicina estética. Revisión sistemática

### RESUMEN

**Introducción.** La toxina botulínica es un polipéptido de cadena larga producido por *Clostridium botulinum*, que actúa en la unión neuromuscular bloqueando la liberación del neurotransmisor acetilcolina, lo que provoca una parálisis muscular temporal.

El objetivo del presente estudio es comparar la eficacia de las diversas toxinas botulínicas tipo A (TB-A) empleadas en medicina estética, tanto las comercializadas actualmente en España, como nuevas toxinas que todavía no tienen indicación de uso en nuestro país.

**Material y método.** Para la revisión se han consultado las siguientes bases de datos: PubMed (Medline), Cochrane, SciELO y EMBASE. También se tuvieron en cuenta las fichas técnicas de las diferentes TB-A.

**Resultados.** Se encontraron más de 350 artículos alusivos a las 3 formas comercializadas de TB-A (Onabotulinumtoxin-A, Abobotulinumtoxin-A e Incobotulinumtoxin-A). Tras una selección basada en los criterios de búsqueda se incluyeron 24 de estos en nuestra revisión.

**Conclusiones.** Los estudios publicados sobre las 3 TB-A aprobadas para uso médico-estético en España sugieren resultados comparables. Del mismo modo, otros estudios publicados concluyen que las nuevas TB (Prabotulinumtoxin A, toxina botulínica líquida, toxina botulínica E) son eficaces y seguras en tratamientos de medicina estética.

**Palabras clave.** Onabotulinumtoxin A, Incobotulinumtoxin A, Abobotulinumtoxin A, Prabotulinumtoxin A, toxina botulínica tipo E, toxina botulínica líquida.

### ABSTRACT

**Introduction.** Botulinum toxin is a long-chain polypeptide produced by *Clostridium botulinum*, which acts at the neuromuscular junction by blocking the release of the neurotransmitter acetylcholine, causing temporary muscle paralysis.

The aim of this study is to compare the efficacy of the various botulinum toxins type A (TB-A) used in aesthetic medicine, both those currently marketed in Spain, and new toxins that are not yet indicated for use in our country.

**Material and Method.** The following databases have been consulted for the revision: PubMed (Medline), Cochrane, SciELO and EMBASE. The technical brochure of the different TB-A was also taken into account.

**Results.** More than 350 articles were found alluding to the 3 marketed forms of TB-A (Onabotulinumtoxin-A, Abobotulinumtoxin-A and Incobotulinumtoxin-A). After a selection based on the search criteria, 24 of these were included in our review.

**Conclusions.** Published studies on the 3 TB-A approved for medical-aesthetic use in Spain suggest comparable results. Likewise, other published studies conclude that the new TB (Prabotulinumtoxin A, liquid botulinum toxin, botulinum toxin E) are effective and safe in aesthetic medicine treatments.

**Keywords.** Onabotulinumtoxin A, Incobotulinumtoxin A, Abobotulinumtoxin A, Prabotulinumtoxin A, Liquid Botulinum Toxin Type A, Botulinumtoxin E.

## INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica (TB) es un polipéptido de cadena larga producido por la bacteria *Clostridium botulinum*. Existen 8 serotipos diferentes de neurotoxina (A-G), siendo únicamente empleadas ampliamente en medicina la A y la B. La actuación de la TB a nivel de la unión neuromuscular bloquea la liberación del neurotransmisor acetilcolina, y produce una parálisis muscular temporal, que puede ser utilizada para atenuar o eliminar las arrugas producidas por la hiperfunción muscular. Actualmente en España hay tres productos comercializados de neurotoxina botulínica de tipo A en el mercado: Onabotulinumtoxin A (OnaBT-A; Botox®/ Vistabel®), Abobotulinumtoxin A (AboBT-A; Dysport®/ Azzalure®) e Incobotulinumtoxin A (IncoBT-A; Xeomin®/ Bocouture). Se han publicado numerosos estudios comparativos entre ellas y también comparándolas con placebo, para determinar la eficacia, seguridad, ventajas o diferencias entre ellas [1-4, 6 - 13, 16 - 24]. Dentro de estas diferencias, la más marcada es la ausencia del complejo de proteínas de IncoBT-A, al tratarse exclusivamente de la neurotoxina purificada. Este hecho diferencial se ha postulado que podría implicar diferencias de estabilidad en condiciones ambientales adversas, pues las proteínas del complejo acompañante podrían tener un papel protector de la neurotoxina, o diferencias en lo que a propagación o difusión se refiere una vez inyectada [1].

Entre las nuevas toxinas aun no comercializadas, se encuentran Prabotulinumtoxin A (PraBT-A; Nabota®), EB-001 y NT10109L. PraBT-A es una toxina botulínica de tipo A, obtenida con una tecnología patentada de fermentación anaerobia estrictamente controlada que podría conferirle una elevada pureza [2]. EB-001 tiene la particularidad de ser una TB de tipo E [3]. Por último, NT10109L es también una TB de tipo A, pero esta se presenta en forma líquida, por lo que no precisa reconstituirse [4].

## MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión de las bases de datos Pubmed (Medline), Cochrane, Scielo y EMBASE. Se utilizaron como descriptores los términos: botulinum toxin, botulinum toxin A, onabotulinum, abobotulinum, incobotulinum, liquid botulinum toxin. También se revisaron las fichas técnicas de las diferentes TB-A.

## RESULTADOS

Tras consultar las bases de datos anteriormente citadas, se seleccionaron aquellos artículos especialmente relevantes: publicaciones en revistas especializadas en medicina estética, artículos referentes a aplicaciones estéticas de la TB-A, estudios comparativos entre las diferentes formas comercializadas de TB-A, o publicaciones referentes a las

nuevas toxinas en vías de desarrollo. Del mismo modo se revisaron artículos que profundizaban en las propiedades más características o diferenciales de alguna toxina en concreto. De los 350 artículos encontrados inicialmente, se seleccionaron 24 que se adaptaban a los criterios de selección formulados.

## DISCUSIÓN

En lo que respecta a la estabilidad de la toxina, un estudio de 2011 parece demostrar que IncoBT-A fue estable sin refrigeración durante 48 meses y no se vio afectada por el aumento de temperatura a corto plazo de hasta 60°C (si bien el fabricante recomienda que no se superen los 25°C), sugiriendo que es poco probable que el papel del complejo de proteínas sea la estabilización o protección de la neurotoxina [5]. Por otro lado, Eisele apreció que, a pH fisiológico, la disociación de los complejos de proteínas en OnaBT-A y AboBT-A se produce de manera muy rápida, con una liberación de hasta un 80% de la neurotoxina en un minuto [6]. Tal disociación a pH fisiológico normal, sugiere que los complejos de proteínas no pueden proteger a la toxina posteriormente a la inyección de la toxina ni limitar su propagación.

También se tuvieron en cuenta los distintos pesos moleculares de las TB-A como causa de su diferente difusión tisular [7]; siendo las moléculas de mayor peso molecular menos proclives a difundir una vez inyectadas, lo que podía suponer una ventaja en algunas indicaciones.

Trindade de Almeida realizó un estudio comparando el área de efecto anhidrótico tras inyectar 6 U de OnaBT-A en la frente de 20 pacientes, e inyectando en el otro lado de la frente el mismo volumen, pero con 3 diferentes dosis de AboBT-A (7,5, 9 o 12 U según la ratio 2,5:1, 3:1 o 4:1), apreciando una mayor difusión de AboBT-A en los 3 grupos [8]. No consiguió los mismos resultados Hexsel en un estudio similar tras inyectar OnaBT-A y AboBT-A, también a un lado y otro de la frente (con una ratio de equivalencia de dosis de 1:2,5) [9].

Sin embargo, este mismo autor, en un estudio posterior aleatorizado y doble ciego sobre 15 pacientes, apreció una mayor difusión de AboBT-A frente a OnaBT-A. Realizó inyecciones isovolumétricas de 0.02 ml con 2 U de OnaBT-A en un lado de la frente, y 4 ó 5 U de AboBT-A en el contralateral (equivalencia de dosis de 1:2 en un grupo y de 1:2,5 en el otro). En el primer grupo (1:2), la difusión fue comparable en ambas áreas del músculo frontal, pero en el grupo tratado con una ratio 1:2,5 se apreció una mayor área de efecto anhidrótico de la toxina en el lado tratado con AboBT-A [10].

También Kerscher (2012), comparó las 3 formas aprobadas de TB-A en la frente de 29 pacientes, y midió las áreas de

anhidrosis. AboBT-A fue administrada también con una ratio de 2,5:1. Los autores concluyeron que AboBT-A tenía una mayor difusión frente a IncoBT-A, mientras que OnaBT-A e IncoBT-A poseían una difusión comparable [11].

Dado que la TB puede generar una respuesta inmune con formación de anticuerpos, también se han estudiado posibles diferencias en cuanto a la inmunogenicidad de las diversas formas comercializadas. Kukreja, en 2009, comparó mediante ELISA la inmunogenicidad de la toxina aislada (150 kDa) frente a la toxina con su complejo de proteínas, sugiriendo sus resultados una mayor inmunogenicidad de la forma compleja [12]. El complejo de proteínas podría actuar como coadyuvante antigénico, estimulando una mayor respuesta inmune y pudiendo, mediante la formación de anticuerpos, alterar el grado de respuesta al tratamiento [1, 13]. No obstante, estos anticuerpos frente a dichas proteínas, y no frente a la neurotoxina activa, no parecen interferir con la eficacia del tratamiento con TB-A [14], considerándose anticuerpos no neutralizantes. La poca antigenicidad de IncoBT-A fue puesta de manifiesto también por Hefter en 2012, al estudiar a 37 pacientes con anticuerpos neutralizantes frente a TB-A que habían sido tratados por distonía cervical. Los títulos de anticuerpos frente a TB-A disminuyeron en el 80% de sus pacientes pese a haber seguido tratándose cada 3 meses con IncoBT-A [15].

Centrándose en términos de eficacia y seguridad, múltiples estudios han realizado comparativas entre los diferentes tipos de toxina en los últimos años. En 2013, Lee publicó un ensayo clínico doble ciego randomizado para comparar la eficacia y seguridad de OnaBT-A e IncoBT-A, tanto en el tratamiento de la hipertrofia de los músculos maseteros como de las arrugas periorcarias, en 2 grupos de 56 pacientes. Tras inyectar ambos productos (uno en cada hemicara), evaluaron el efecto conseguido los observadores y los pacientes. Sus resultados pusieron de manifiesto que IncoBT-A no fue inferior a OnaBT-A en eficacia ni seguridad, tampoco se encontraron diferencias en cuanto al comienzo de acción ni a la aparición de efectos adversos [16].

En el mismo año, Campanati et al compararon OnaBT-A e IncoBT-A en un ensayo clínico doble ciego en el tratamiento de la hiperhidrosis palmar. Para ello, 25 pacientes con formas moderadas o graves de este trastorno recibieron en la misma sesión inyecciones intradérmicas de OnaBT-A en una mano y de IncoBT-A en la otra. Evaluaron la mejoría en la severidad del trastorno, la disminución de la sudoración, el dolor con la inyección y la satisfacción global del paciente entre otros, sin que apreciaran diferencias y concluyendo que ambas TB-A eran comparables en términos de efecto anhidrótico y duración del beneficio.

Tampoco se encontraron diferencias en la reducción de la fuerza muscular, intensidad del dolor y satisfacción del paciente [17]. Sin embargo, otro ensayo clínico controlado, doble ciego y *split-face* publicado por Lee en 2013, sugería mayor efecto de AboBT-A frente a OnaBT-A. Se trataron 25 pacientes con hipertrofia de m. maseteros; una hemicara se trató con OnaBT-A y la contralateral con AboBT-A en idénticos puntos con dosis consideradas equivalentes (2,5 U de AboBT-A para 1 U de OnaBT-A). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas [18].

En 2016, Bonaparte et al [19] publicaron un meta-análisis en el que incluyeron 18 ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego con más de 3.000 pacientes. Todos los pacientes se trataron por arrugas glabellares, moderadas o severas en máxima contracción (puntuación de 2 ó 3 en una escala de 4 puntos) con cualquier preparación de TB. El objetivo principal fue alcanzar una mejoría de 2 o más puntos en las escalas *Facial Wrinkle Scale* o en la *Glabellar Line Severity Score*, teniendo en cuenta la máxima contracción a los 30 días, 3 meses y 4 meses, tanto por el observador como por el paciente. No obstante, no todos los estudios incluidos medían el resultado en las mismas zonas, ni en el mismo intervalo de tiempo ni con los mismos observadores. Además, los autores refirieron la gran carencia de estudios con comparaciones directas entre las 3 preparaciones, y concluyeron que, pese a lo limitado de los datos (ya que en comparaciones directas sólo se incluyeron 3 artículos), sólo se pudo demostrar una superioridad estadísticamente significativa entre la dosis alta y la dosis estándar de la OnaBT-A, tanto a los 30 como a los 90 días. No se pudo demostrar que una forma de TB-A fuese superior a otra.

Recientemente han surgido otras preparaciones, no aprobadas para su uso en España, aunque ya cuentan con estudios publicados. Prabotulinumtoxin (PraBT-A) ha demostrado características farmacológicas y electrofisiológicas similares a OnaBT-A en estudios in vivo en ratas. Nam tampoco encontró diferencias al compararlo con OnaBT-A en pacientes con espasticidad en miembro superior post ictus [2]. Sobre el tratamiento de líneas glabellares y patas de gallo informó el trabajo de Won et al [20]. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, randomizado y controlado para evaluar la eficacia y la seguridad de PraBT-A. Esta TB, denominada originalmente DWP 450, fue comparada con la eficacia contrastada de OnaBT-A para el tratamiento de líneas glabellares. En este trabajo se incluyeron 268 pacientes y se concluyó que PraBT-A tenía una eficacia estadísticamente significativa en el tratamiento de las líneas glabellares, no inferior a OnaBT-A, con una seguridad similar, obteniéndose una tasa de efectos adversos similares, aunque todos leves.

En abril 2019, Rzany et al publicaron un estudio multicéntrico (estudio EVB-003) que comparó la eficacia de PraBT-A y OnaBT-A para el tratamiento de las líneas glabellares moderadas a severas (2 o 3) en el *Glabellar Line Scale* (GLS) (0-4) [21]. Diseñaron 3 grupos que recibieron 20 U de PraBT-A, 20 U de OnaBT-A o placebo. El porcentaje de pacientes que obtuvieron respuesta (GLS de 0 o 1) fue de 87,2% en el grupo de PraBT-A, 82,8% en el grupo de OnaBT-A y 4,2% en el grupo que recibió placebo. No se objetivaron diferencias significativas entre ambas TB.

En 2019, Cheon et al publicaron otro estudio diseñado para comparar la eficacia y seguridad de PraBT-A y OnaBT-A en el tratamiento de las patas de gallo moderadas a severas [22]. Es un estudio fase 3, randomizado, aleatorizado, doble ciego, *split-face* que incluyó 201 individuos. La mejoría a las 4 semanas en las escalas de severidad de las patas de gallo fue de un 65,02% en el grupo tratado con PraBT-A frente a un 62,56% en el grupo tratado con OnaBT-A, sin apreciarse diferencias significativas.

Hasta el momento las toxinas aprobadas para uso en medicina estética son de tipo A. Yoelin et al publicaron en 2018 un primer estudio para valorar la eficacia y seguridad de una toxina de tipo E, la EB-001, para el tratamiento de las líneas glabellares [3]. Es un estudio de fase 2, randomizado, controlado con placebo, doble ciego, de dosis ascendente, con 42 pacientes divididos en 7 cohortes. En la cohorte uno se utilizó una dosis mínima segura de EB-001; el resto de cohortes recibieron respectivamente x3, x9, x12, x16, x21 y x28 veces esa dosis mínima. A partir de la cohorte 3 (dosis mínima x9) se obtuvo un 40% de mejoría, pero solo las cohortes 6 y 7 obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.046$ ) de mejoría: un 80% respecto a placebo. Los investigadores concluyeron que el fármaco EB-001 es eficaz en el tratamiento de las líneas glabellares, seguro y podría tener efectos de respuesta más rápida que otras toxinas clásicamente utilizadas del grupo A, pero advierten del pequeño tamaño muestral del estudio y del breve periodo de seguimiento (solo 42 días).

Todas las toxinas comercializadas en España se presentan envasadas en polvo y deben ser reconstituidas antes de ser inyectadas. Kim et al (2015) publicaron un estudio para valorar la eficacia y seguridad de MT10109L, TB-A en presentación líquida, en el tratamiento de las líneas

glabellares moderadas y severas [4]. Es un estudio de fase 3, doble ciego, randomizado, controlado por fármaco, que incluyó a 168 pacientes, divididos en dos grupos, uno recibió la 20 U de TB-A líquida y el otro 20 U de OnaBT-A (asumiendo una ratio de equivalencia de 1:1), inyectando 4 U en cada uno de los 5 puntos clásicos del tratamiento glabellar. La mejoría a las 4 semanas fue del 87,18% en el grupo MT10109L y del 87,65% en el grupo OnaBT-A, sin objetivarse diferencias significativas. Los investigadores concluyeron que la toxina líquida tiene una eficacia y seguridad comparables a OnaBT-A, aporta más facilidad de empleo al evitar errores de cálculo con las diluciones y mejor conservación (dura 22 meses desde su preparación y puede ser reutilizada).

En un trabajo más reciente, Ascher et al valoraron la eficacia de AboBT-A líquida frente a placebo para el tratamiento de las líneas glabellares moderadas y severas [23]. Seleccionaron 154 pacientes y los dividieron en dos grupos para recibir 50U de AboBT-A líquida o placebo. La tasa de respuesta fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibieron AboBT-A líquida frente a los que recibieron placebo, tanto en las escalas de severidad como en las escalas de sensación subjetiva de mejoría.

## CONCLUSIONES

La gran mayoría de los estudios consultados concluyen que los beneficios clínicos obtenidos con el empleo de las 3 formas de TB-A aprobadas para su uso en medicina estética, tanto en dosis estándar o altas frente a placebo, poseen similares beneficios clínicos.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia ni de seguridad entre las 3 formas comercializadas.

Aunque hay trabajos que afirman que PraBT-A, toxina botulínica de tipo E (EB-001) y la toxina botulínica tipo A líquida (MT10109L) pueden constituir alternativas eficaces y seguras para uso en medicina estética, cabe tener cautela con estos trabajos porque algunos de ellos están patrocinados por los laboratorios que comercializan estas toxinas. Son recomendables nuevos estudios, con muestras aleatorizadas y diseño doble ciego, llevados a cabo y validados por observadores independientes.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto alguno de intereses con los productos mencionados.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1). Kerscher M et al. IncobotulinumtoxinA a Highly Purified and Precisely Manufactured Botulinum Neurotoxin Type A. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(1): 52-56.
- (2). Nam HS, Park YG, Paik NJ, Oh BM, Chun MH, et al. Efficacy and safety of NABOTA in post-stroke upper limb spasticity: A phase 3 multicenter, double-blinded, randomized controlled trial. *J Neurol Sci*. 2015; 357(1-2):192-7.
- (3). Yoelin SG, Dhawan SS, Vitarella D, Ahmad W, Hasan F, Abushakra S. Safety and Efficacy of EB-001, a Novel Type E Botulinum Toxin, in Subjects with Glabellar Frown Lines: Results of a Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Ascending-Dose Study. *Plast Reconstr Surg*. 2018; 142 (6): 847e-855e.
- (4). Kim JE, Song EJ, Choi GS, Lew BL, Sim WY, Kang H. The efficacy and safety of liquid-type botulinum toxin type A for the management of moderate to severe glabellar frown lines. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 135 (3): 732-41.
- (5). Grein S, Mander GJ, Fink K. Stability of botulinum neurotoxin type A, devoid of complexing proteins. *Botulinum J*. 2011; 2:49-58.
- (6). Eisele KH, Fink K, Vey M, Taylor HV. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. *Toxicon*. 2011; 57(4):555-65.
- (7). 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.
- (8). Trindade de Almeida AR, Marques E, de Almeida J, Cunha T, Boraso R. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2007; 33:S37-43.
- (9). Hexsel D, Dal'Forno T, Hexsel C, Do Prado DZ, Lima MM. A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg*. 2008; 34:52-9.
- (10). Hexsel D, Brum C, do Prado DZ. Field effect of two commercial preparations of botulinum toxin type A: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(2):226-32.
- (11). Kerscher M, Roll S, Becker A, Wigger-Alberti W. Comparison of the spread of three botulinum toxin type A preparations. *Arch Dermatol Res*. 2012; 304(2):155-61.
- (12). Kukreja R, Chang TW, Cai S, et al. Immunological characterization of the subunits of type A botulinum neurotoxin and different components of its associated proteins. *Toxicon*. 2009; 53:616-24.
- (13). Frevert J. Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs R D*. 2015; 15(1):1-9.
- (14). Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin®): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *Eur J Neurol*. 2012; 19:385-9.
- (15). Hefter H, Hartmann C, Kahlen U, Moll M, Bigalke H. Prospective analysis of neutralizing antibody titres in secondary non-responders under continuous treatment with botulinumtoxin type A preparation free of complexing proteins-a single cohort 4-year follow-up study. *BMJ Open*. 2012;2.
- (16). Lee JH, Park JH, Lee SK. Efficacy and safety of Incobotulinum toxin A in periocular rhytides and masseteric hypertrophy: side-by-side comparison with onabotulinum toxin A. *J Dermatol Treat*. 2014; 25 (4): 326-30.
- (17). Campanati A, Giuldori K, Martina E. Onabotulinumtoxin type A (Botox) versus Incobotulinumtoxin type A (Xeomin) in the treatment of focal idiopathic palmar hyperhidrosis: results of a comparative double-blind clinical trial. *J Neural Transm*. 2014; 121(1): 21-26.

- (18). Lee SH, Wee SH, Kim HJ. Abobotulinum toxin A and onabotulinum toxin A for masseteric hypertrophy: a split-face study in 25 Korean patients. *J Dermatolog Treat.* 2013; 24(2):133-6.
- (19). Bonaparte JP, Ellis D, Quinn JG. A Comparative Assessment of Three Formulations of Botulinum Toxin Type A for Racial Rhytides: A Systematic Review with Meta-Analyses. *Plast Reconstr Surg.* 2016; 137(4):1125-40.
- (20). Won CH, Kim HK, Kim BJ, Kang H, Hong JP, Lee SY, Kim CS. Comparative trial of novel botulinum neurotoxin type A versus onabotulinumtoxinA in the treatment of glabellar lines: a multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study. *Int J Dermatol.* 2015; 54(2):227-34.
- (21). Rzany BJ, Ascher B, Avelar RL, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose, Phase III, Non-Inferiority Study Comparing PrabotulinumtoxinA and OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Moderate to Severe Glabellar Lines in Adult Subjects. *Aesthet Surg J.* 2019. pii: sjz110. doi: 10.1093/asj/sjz110. [Epub ahead of print].
- (22). Cheon HI, Jung N, Won CH, Kim BJ, Lee YW. Efficacy and Safety of Prabotulinumtoxin A and Onabotulinumtoxin A for Crow's Feet: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Split-Face Study. *Dermatol Surg.* 2019. doi: 10.1097/DSS.0000000000001920. [Epub ahead of print].
- (23). Ascher B, Rzany B, Kestemont P, et al. Liquid Formulation of AbobotulinumtoxinA: A 6-Month, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of a Single Treatment, Ready-to-Use Toxin for Moderate-to-Severe Glabellar Lines. *Aesthet Surg J.* 2019. pii: sjz003. doi: 10.1093/asj/sjz003. [Epub ahead of print].
- (24). Samizadeh S, De Boule K. Botulinum neurotoxin formulations: overcoming the confusion. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018; 11:273-287.