

# Conocimientos básicos sobre la toxina botulínica para una utilización terapéutica segura

## *Basic knowledge on the botulinum toxin for a safe therapeutic application*

María Victoria Morales, Kelly Payares, Andrés Zuluaga

### RESUMEN

El conocimiento específico de las diferentes características moleculares, fisicoquímicas y farmacológicas de cada producto biológico de toxina botulínica tipo A (BoNTA), disponible en nuestro mercado, es indispensable para asegurar una adecuada prescripción con el mínimo de eventos adversos.

La BoNTA tiene indicaciones en múltiples condiciones clínicas, las cuales están autorizadas por agencias reguladoras de importancia como FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*) en Estados Unidos o EMA (del inglés *European Medicine Agency*) en Europa, e INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) en Colombia.

Al comparar las características generales de los diferentes productos disponibles de BoNTA, se puede concluir que son entidades biológicas similares, no idénticas, con potencias diferentes, las cuales determinan un perfil de eficacia y seguridad específica para cada producto. Por esta razón no son intercambiables, y el uso clínico debe ser individualizado según la condición clínica del paciente, además del producto a utilizar y de la experiencia en el método de inyección utilizado por el médico tratante.

**Palabras clave:** biológicos, toxina botulínica tipo A, margen de seguridad, margen terapéutico, migración.

### ABSTRACT

The specific knowledge of the different molecules, pharmacologic and physiochemical characteristics for each biologic botulinum toxin type A (BoNTA) product, available in our chain of drug suppliers, is essential to ensure an adequate prescription with a minimum of adverse events.

The BoNTA is prescribed in several clinical conditions that are authorized by official organizations such as FDA (Food Drugs Administration) in the USA, the EMA (European Medicine Agency) in Europe and INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) in Colombia.

Comparing the general characteristics of the available different BoNTA products, is understandable that they are similar biological entities, not identical, with different potency, which determine an efficacy profile, and specific security for each product.

For that reason they are non-interchangeable products, and its clinical use must be tailored to the patient's clinical condition, in addition to the product to be used and the physician's experience relate to the application method.

**Keywords:** Biologicals, botulinum toxin type A, safety margin, therapeutic margin, migration.

*Recibido:*  
4 de abril de 2013

*Aceptado:*  
10 de julio de 2013

*Autores:*  
María Victoria Morales Fisiatra,  
Saludcoop y Hospital de  
Medellín, Colombia.

Kelly Payares  
Profesora titular. Grupo  
Rehabilitación en Salud,  
Departamento de Medicina Física  
y Rehabilitación. Facultad de  
Medicina, Universidad de  
Antioquia, Colombia.

Andrés Zuluaga  
Profesor asociado. GRIPE (Grupo  
Investigador de Problemas en  
Enfermedades Infecciosas),  
Departamento de Farmacología y  
Toxicología, Facultad de  
Medicina, Universidad de  
Antioquia, Colombia.

*Correspondencia:*  
kellypaz2003@yahoo.com

*Conflictos de interés:*  
Sin conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

Las proteínas biológicas son moléculas grandes y complejas, producidas y purificadas a partir de organismos vivos. La características físicas, químicas y biológicas, y las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada producto biológico, están relacionadas con los métodos de producción; es decir, con los pasos realizados en condiciones precisas por cada fabricante para la elaboración del medicamento.

Cada etapa del proceso de producción de un medicamento biológico está estandarizada, incluyendo el tipo de microorganismo, el tipo de vector, los métodos de cultivo, de aislamiento y purificación, los procesos de envasado, los métodos de conservación, estabilización, almacenamiento y transporte, entre otros. Pero las capacidades, habilidades y experiencia para desarrollar un medicamento biológico son exclusivas de cada fabricante, al punto que incluso una vez vence la patente del innovador, este conocimiento (conocido como «*know-how*») permanecerá siendo confidencial bajo el llamado «secreto industrial». Entonces cada laboratorio, durante el desarrollo de su propio *know-how*, puede introducir algunas variaciones en cualquiera de las etapas de producción, generando una preparación única de la misma proteína con efectos potencialmente diferentes<sup>1</sup>. Estas variaciones esperables entre diferentes fabricantes han aumentado la preocupación acerca de los requerimientos necesarios para comparar una proteína terapéutica similar producida por diferentes compañías para un mismo uso clínico<sup>2</sup>. La Agencia de Medicamentos Europea (EMA, por sus siglas en inglés) ha acuñado la frase «el proceso es el producto» para resaltar la importancia de este punto y soportar la exigencia de un análisis secuencial comparativo *in vitro*, *in vivo* y clínico entre el producto biológico de referencia (innovador) y el potencial producto biológico similar (desarrollado por otro fabricante), con el fin de asegurar la similitud en los perfiles de seguridad y eficacia entre ambos productos. A diferencia de las moléculas pequeñas, como la aspirina, los procesos tradicionales de comparación (buenas prácticas de manufactura, equivalencia farmacéutica y bioequivalencia) son insuficientes y/o inadecuados cuando se analizan productos biológicos, requiriéndose novedosas y sofisticadas técnicas de validación para los nuevos medicamentos. De hecho, el término genérico no se aplica a productos biológicos, pues este implica identidad química (absoluta), lo cual es fácil de determinar en moléculas pequeñas (< 1000 daltons), pero aun considerablemente difícil (por restricciones tecnológicas)

en moléculas grandes. Por lo anterior, farmacéutico biosimilar es el único término aceptado como descriptor clave por la Librería Nacional de Medicina (NLM, por sus siglas en inglés), para describir productos biológicos «que son imitaciones mas no réplicas exactas del productos innovador».

Uno de los medicamentos biológicos más usados en los últimos 25 años es la neurotoxina botulínica (BoNT, por sus siglas en inglés), obtenida a partir de *Clostridium botulinum*, el agente causal de botulismo en humanos y animales<sup>3</sup>. Filogenéticamente, existirían al menos tres especies bien diferenciadas de *C. botulinum*, pero que al ocasionar una misma enfermedad de relevancia clínica, se siguen agrupando como una especie única. Este microorganismo Grampositivo, anaerobio obligado formador de esporas, produce siete tipos de BoNT (designados con letras de la A hasta la G), los cuales se distinguen antigénicamente por la ausencia de neutralización cruzada entre tipos (i.e., los anticuerpos antitoxina B no neutralizan la toxina A). Hasta la fecha, los serotipos A y B son los que se han explotado comercialmente; y por sus características farmacológicas y versatilidad, la BoNT tipo A (BoNTA) ha sido la más utilizada clínicamente en terapéutica y cosmética<sup>4,5</sup>.

Las dosis de muchos productos biológicos como es el caso de la toxina botulínica, interferones, algunas citoquinas, factores de crecimiento, hormonas, anticuerpos, factores de coagulación sanguínea y productos de la sangre, se proporcionan en unidades de actividad biológica. Una unidad de actividad biológica (U) es la cantidad de un producto que produce una respuesta biológica. En el caso particular de BoNT, la actividad de la toxina debe establecerse para cada nuevo lote, utilizando un sistema validado y altamente específico, con el fin de confirmar la cantidad de sustancia activa en el producto antes de su comercialización. Aunque recientemente se han introducido algunos métodos nuevos, el ensayo de dosis letal mediana (LD<sub>50</sub>, por sus siglas en inglés) en ratón ha sido el adoptado por la mayoría de fabricantes de BoNT. En este se evalúa un amplio rango de concentraciones obtenidas a partir de dilución del producto de BoNT, las cuales se inyectan intraperitonealmente (1 mL), con el fin de inducir parálisis del diafragma. La dosis necesaria para matar la mitad de los animales (18 a 20 animales por experimento), será la LD<sub>50</sub>. En BoNT la potencia se expresa en términos de la dosis letal, y mientras más baja sea la LD<sub>50</sub> mayor será la potencia del producto. Por ejemplo, en un vial de 100 U de BoNT de la marca

BOTOX® (Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) el fabricante dice contener 4,8 ng de toxina, lo que equivale a que 1U es 0,048 ng, que a su vez equivale a la LD<sub>50</sub>. Sin embargo, pequeñas diferencias en los organismos fuente, en excipientes, y en otros aspectos del proceso de elaboración que influyen en la eficacia, antigenicidad y/o seguridad, conducen a que se produzcan productos de BoTN que exhiben diferente potencia. En consecuencia, para BoNTA la potencia es producto-específica, por lo que las unidades no son intercambiables entre las diferentes presentaciones comerciales<sup>6</sup>. Por lo anterior, desde 2010, la *Food and Drug Administration* (FDA) enfatizó la importancia de considerar cada producto de BoNT como una entidad biológica, con su propia relación dosis-potencia que hacía imposible su intercambiabilidad, además de resaltar la importancia de hacer seguimiento a cada producto por separado; para esto, introdujo un nuevo nombre para cada producto comercial de BoNT (p.ej., toxina onabotulínica A para Botox® y toxina abobotulínica para Dysport®) que permitiera al paciente y al prescriptor identificar claramente que el medicamento usado era siempre el mismo, y así facilitar la correcta dosificación y farmacovigilancia.

Considerando la gran variedad de productos de BoNTA disponibles en el mercado, es necesario ejercer, por parte de entidades médicas, privadas y gubernamentales, un control riguroso fundamentado en el conocimiento profundo de las propiedades intrínsecas de cada producto, y confrontarlo con las indicaciones aprobadas de acuerdo con el país donde se usen.

El resumen de características del producto (inserto) disponible para cada marca es un documento de libre acceso, distribuido por cada empresa farmacéutica, que contiene información médica, clínica y farmacológica producto-específica. Esta información es relevante y fácil de entender, y podría usarse como punto de partida para interpretar las biosimilitudes entre las diferentes BoNT.

Sin embargo, pueden existir otros elementos particulares y mucho más técnicos de cada proceso de fabricación que no están disponibles necesariamente en dicho inserto y que, como ya se mencionó, les confiere unas características diferentes a cada preparado disponible, por lo que también deben ser analizados y tomados en cuenta al momento de la prescripción, dosificación y aplicación, con el fin de reducir los potenciales efectos adversos. Esta revisión narrativa busca recoger la mayor cantidad de elementos científicos básicos y clínicos relacionados con BoNT, con el fin de promover un uso más responsable y seguro

de los distintos preparados comerciales disponibles de este medicamento.

## PROCESO DE FABRICACIÓN

La neurotoxina botulínica es un polipéptido simple de doble cadena, que contiene una cadena «pesada» de 100 kiloDaltons (kDa) unida por un enlace disulfuro a una cadena «ligera» de 50 kDa. La cadena ligera es una endopeptidasa dependiente de zinc que impide la fusión de las vesículas que contienen acetilcolina con la membrana celular, bloqueando la liberación de este neurotransmisor e induciendo parálisis flácida del músculo afectado. Sin embargo, la toxina botulínica naturalmente hace parte de un complejo de más alto peso molecular, que contiene además de las moléculas de neurotoxina, otras proteínas accesorias complejas derivadas del metabolismo del microorganismo. Generalmente, entre estas proteínas asociadas a la neurotoxina se encuentran hemaglutininas y nohemaglutininas que al formar el complejo aumentan el peso molecular desde 300 a 900 kDa.

Dependiendo del método de aislamiento y purificación posterior a la fermentación bacteriana, se pueden dar diferencias de peso molecular. Por ejemplo, el producto conocido como BOTOX® (Allergan Inc., Irvine, CA, USA) se obtiene de la cepa Hall, mediante el método de diálisis y algunos pasos de precipitación de ácidos para obtener el complejo final con un peso de 900 kDa, el cual será estabilizado (protegido) mediante el uso de albúmina humana purificada y neutralizado con cloruro de sodio estéril. Recientemente se ha aprobado la comercialización de una BoNTA libre de las proteínas asociadas a la neurotoxina activa, conocida como Xeomin® (Merz Pharmaceutical GmbH Frankfurt Germany), la cual se obtiene de la cepa ATCC 3502. Por su parte, el producto conocido como Dysport® (Ipsen Ltd.; Slough, UK) se obtiene de la cepa NCTC 2916 usando precipitación de ácidos en columnas cromatográficas diferentes, lo que genera complejos de BoNTA de otros tamaños, los cuales también se estabilizan con albúmina humana pero se neutralizan con lactosa. Hambleton y cols.<sup>7</sup> describen que por este método cromatográfico, un mismo lote de Dysport® puede presentar distintos tamaños de la molécula de toxina activa purificada con pesos moleculares que oscilan entre 500 kDa y 900 kDa, lo cual es aceptado siempre y cuando se evidencia que se conserva la potencia esperada por el fabricante.

Como se mencionó previamente, la potencia de las BoNTA se expresa en términos de unidades de actividad biológica (U), que corresponden a mediana

de la LD<sub>50</sub>, y debe garantizarse en cada lote producido independiente del fabricante. Sin embargo, mientras el fabricante de BOTOX® usó durante muchos años un *buffer* de solución salina sin proteínas para diluir el material que contenía el complejo de neurotoxina (recomendada por la *United State Pharmacopeia*, USP), el fabricante de Dysport® ha utilizado un *buffer* fosfato-gelatina (recomendado por la farmacopea británica). Esta diferencia en los vehículos usados para la inyección puede ser parte de la explicación a las conocidas diferencias en la potencia entre estos productos. De hecho, Hambleton y cols. estudiaron el impacto sobre la potencia de Dysport® que genera el cambio de vehículo, entre *buffer* fosfato-gelatina y solución salina dando valores de 481 y 191 U/vial, respectivamente, comparado con el tradicional valor etiquetado de 500 U/vial, esto claramente indica que la potencia también depende del método de cuantificación usado por cada fabricante<sup>8</sup>, lo cual refuerza la ausencia de intercambiabilidad entre diferentes productos.

First y colaboradores<sup>9</sup> han propuesto métodos alternos para determinar la potencia de cada BoNTA; uno de ellos es la prueba de tanteo o puntuación de la abducción digital del ratón (*Digit Abduction Scoring*, DAS) que mide la debilidad muscular, producida por la inyección localizada de BoNTA unilateral en los músculos gastrocnemios; la debilidad se mide diariamente por varios días, los diferentes grados de abducción se miden en una escala de 5 puntos, siendo 0 normal y 4 la máxima reducción. Este test permite hacer una comparación directa de las diferentes BoNTA en su acción clínica, como son inicio de acción, pico de eficacia, duración de la acción y difusión sistémica. Para el DAS, la dosis necesaria para inducir una mediana de puntuación de 2 equivaldría a la mediana de la dosis efectiva intramuscular (IM ED<sub>50</sub>)<sup>10</sup>.

## SEGURIDAD TERAPÉUTICA

Según Aoky y cols.<sup>11</sup>, el margen de seguridad se puede definir mediante la relación entre la dosis letal y la dosis efectiva intramuscular (i.e., IMLD<sub>50</sub>/IM ED<sub>50</sub>). Dicho margen fue para BOTOX®: 19,8 ± 3,38, seguido por Dysport®: 10,3 ± 1,09, y por Myobloc: 4,35 ± 0,39. El rango de estos valores puede relacionarse con la capacidad de migración rápida a sitios distantes al punto de inyección que explica los efectos sistémicos, asunto más común con Myobloc®.

Este mismo autor también calculó el margen terapéutico de seguridad intramuscular (MTI), mediante la relación entre la dosis umbral (*threshold dose*, TD) y

la IM-ED<sub>50</sub>. La TD es la menor dosis necesaria para inducir efecto muscular local, sin afectar músculos no objetivos. Este índice refleja la propensión de BoNTA para migrar a músculos que no son objetivo de la aplicación. El MTI fue 6.8, 1.0 y 0.4 para BOTOX®, Dysport® y Myobloc®, respectivamente. Esto sugiere que los dos últimos productos migran con mayor facilidad a músculos vecinos. Es necesario enfatizar que estos valores deben usarse con cautela, evitando hacer extrapolaciones directas a la práctica clínica, ya que la migración de la BoNT depende del tamaño del músculo, el volumen de la inyección y la técnica de inoculación, tanto como de las características de cada formulación<sup>12</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Para ejercer su efecto, primero debe darse una fase de activación o descubrimiento de la BoNT, mediante liberación de las proteínas accesorias por proteasas tisulares. Entonces, la cadena pesada de la BoNT se une a los receptores específicos de alta afinidad de la membrana celular de la terminal nerviosa colinérgicas somáticas y autonómicas en la unión neuromuscular. En el caso de toxina A y B parecen requerirse al menos dos receptores, uno gangliósidos (diferentes para cada tipo de toxina), y recientemente se ha asociado la proteína de vesícula sináptica SV2. Una vez unido a este receptor, se da la internalización de ambas cadenas de la neurotoxina mediante endocitosis dentro del compartimento vesicular. Dicho compartimento es ácido, e induce un cambio conformacional dependiente del pH que facilita la translocación de la cadena ligera a través de la membrana hidrofóbica hacia el citosol, donde se encuentran los sustratos de la neurotoxina. Una vez en el citosol, la cadena ligera de la toxina ejercerá su actividad de endopeptidasa sobre algunos blancos intracelulares que regulan la exocitosis, inhibiendo la liberación de neurotransmisores (figura 1). Dichos blancos hacen parte del complejo SNARE (receptor de proteínas de fusión del factor soluble sensible a N-etilmaleimida), e incluye sinaptobrevina (proteína asociada a la membrana de las vesículas sinápticas), sintaxina y SNAP-25 (proteína asociada al sinaptosoma de peso molecular de 25 kDA); las dos últimas proteínas están asociadas a la membrana sináptica. Es interesante señalar que la proteína del complejo afectada dependerá del tipo de neurotoxina. Entonces, las neurotoxinas tipo B, D, F y G afectan la sinaptobrevina, mientras los tipos A y E afectan SNAP-25, y finalmente la tipo C actúa tanto en sintaxina como en SNAP-25<sup>13</sup>. Al inhibir la liberación de la acetilcolina de las vesículas sinápticas,

la neurotoxina reduce la contracción muscular, la secreción glandular y la señal aferente. El resultado funcional sería una denervación muscular o glandular, conocido como quimiodenervación<sup>14</sup>. Este proceso es reversible mediante la reinstauración de la actividad vesicular en las terminales nerviosas originales (reinervación), asunto que puede tardar entre 3 y 6 meses<sup>15</sup>.

## EVENTOS ADVERSOS

Cualquier efecto nocivo y no intencional que ocurra a dosis terapéuticas, diagnósticas o profilácticas es un efecto adverso o secundario. Durante el uso clínico de BoNTA, se pueden encontrar efectos no deseados de tipo local o sistémico (tabla 1). Los locales incluyen la migración de la toxina a sitios vecinos al punto de aplicación; por ejemplo, en los músculos o estructuras adyacentes al sitio de inyección, que pueden relacionarse con aspectos como la dosificación (cantidad y frecuencia), dilución, o con la técnica de administración.

Estos aspectos han sido estudiados por múltiples investigadores. Por ejemplo, Borodic en modelos animales encontró que la inyección de BoNTA se esparcía de 30 a 45 mm de distancia de su punto de inyección inicial, de una manera dosis dependiente<sup>16</sup>. También se ha sugerido que la migración a sitios dis-

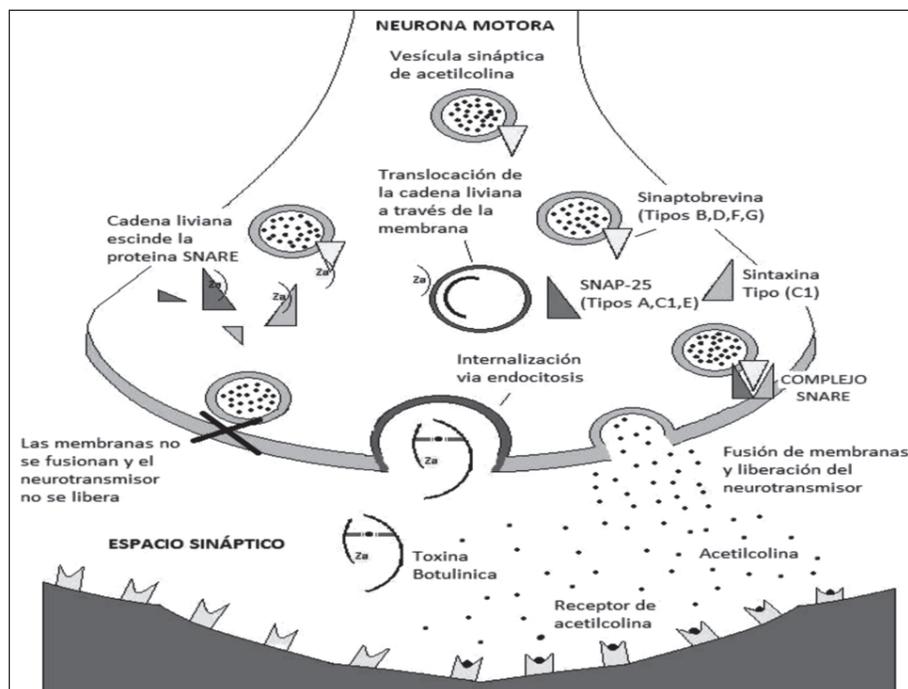


Figura 1. Mecanismo de acción de la BoNT

tantes también depende del producto de BoNTA usado. Una migración a sitios aledaños o distantes al punto de inyección puede aumentar el potencial de otros eventos adversos graves<sup>17</sup>. Por ejemplo, Dutton reportó en 6.068 aplicaciones de BoNTA en pacientes con blefaroespamo, la frecuencia de aparición de diplopía (2.1%), epifora (2.5%), parálisis facial (9%) y visión borrosa (0.2%)<sup>18</sup>. Además, dichos eventos adversos pueden variar según la enfermedad; por ejemplo, el principal evento adverso (mayor incidencia) cuando se usa BoNTA para el tratamiento de distonía cervical es la disfagia (22%), luego se reporta debilidad en los músculos del cuello, disfonía y xerostomía<sup>2,19</sup>. De hecho, en Francia se sugiere no inyectar Dysport® en el esternocleidomastoideo en forma bilateral, y de ser necesario su uso, entonces la dosis inicial no debe exceder de 150 U.

Entre los efectos sistémicos secundarios posiblemente a diseminación vascular o linfática, además de las reacciones de inmunogenicidad (incluyendo formación de anticuerpos neutralizantes), se pueden presentar debilidad generalizada o inhibición glandular en sitios distantes a la inyección<sup>20</sup>.

En 2008, FDA documentó que luego del uso de BoNT tipo A y B, se presentaron 180 pacientes con eventos adversos, aproximadamente 87 personas requirieron hospitalización, y 16 fallecieron, incluyendo 4 niños con espasticidad asociada a parálisis

Tabla 1. Indicaciones de la BoNT y eventos adversos

Indicaciones	Posibles eventos adversos
Blefaroespamo/ espasmo hemifacial	Ptosis, diplopía, ojo seco, irritación, lagrimeo, visión borrosa, edema palpebral o facial, debilidad en los músculos faciales, ectropión, endotropión, fotofobia, entumecimiento facial, vértigo y cansancio, dolor y equimosis en el sitio de la aplicación.
Distonía cervical	Disfagia, debilidad o cefaloparesia, boca seca, cambios en el tono de la voz, disfonía, cansancio, debilidad en la mandíbula, cervicalgia, trastornos visuales, vértigo, dolor en el sitio de la inyección.
Espasticidad focal	Debilidad muscular, local y/o generalizada, cansancio generalizado, dolor en la extremidad.
Pie equino	Caídas frecuentes, incontinencia urinaria, polaquiuria <sup>25</sup> , dolor en el sitio de la inyección, mialgias.
Hiperhidrosis	Sudoración compensatoria.

cerebral. Los signos y síntomas comunes a estos casos de muerte incluyeron disfagia, disfonía, debilidad generalizada y dificultad respiratoria<sup>21</sup>, todos estos similares a los encontrados en casos de botulismo humano no iatrogénico<sup>22</sup>. El botulismo se caracteriza por una parálisis motora flácida descendente y de nervios autonómicos, que inicia con compromiso de pares craneales; los síntomas iniciales pueden aparecer en un rango de 6 horas a 8 días post-exposición<sup>23,24</sup>.

## ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES

Como ocurre con las proteínas biológicas usadas en medicina, la BoNTA induce respuestas inmunológicas cuando es usada en humanos, al estimular la producción de anticuerpos neutralizantes en determinados epítopes de la proteína de neurotoxina y de sus proteínas auxiliares. Algunos de estos anticuerpos pueden ser neutralizantes, o sea que bloquean el efecto biológico celular de BoNTA, lo cual puede disminuir o eliminar el beneficio clínico; el riesgo de la formación de anticuerpos neutralizantes a la BoNTA depende de varios factores que pueden variar de formulación a formulación, incluyendo las propiedades fisicoquímicas específicas de cada BoNTA, la dosis acumulativa total, las altas dosis por tratamiento y la frecuencia de repetición del tratamiento. La tasa de incidencia de anticuerpos neutralizantes y su significado clínico no han sido claramente establecidos. En un estudio longitudinal prospectivo de 326 pacientes con distonía cervical, formulados solo con BOTOX® se encontraron anticuerpos neutralizantes séricos con una incidencia del 1.2 %<sup>26</sup>. Otro estudio similar, pero en pacientes espásticos, reporta una incidencia similar en la formación de anticuerpos neutralizantes de 0.5 %<sup>27</sup>. Para Dysport® los reportes

son similares, pocos estudios han reportado una incidencia de anticuerpos neutralizantes entre el 0 y 3 %<sup>28</sup>. Se debe tener en cuenta la cantidad de toxina o dosis utilizada durante cada sesión de aplicación y el intervalo de tiempo entre las sesiones de aplicación para disminuir la incidencia de anticuerpos neutralizantes<sup>29</sup>.

La composición de las diferentes preparaciones de toxina botulínica tipo A varía con respecto a las unidades, peso molecular, concentración de neurotoxina por vial, formulación y excipientes (tabla 2).

## DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Las dosis recomendadas para BOTOX® y Dysport® están escritas en el instructivo de cada producto, como la dosis mínima inicial y la dosis máxima a utilizar y han sido garantizadas por el Mutual Recognition Procedure (MRP), entidad de control de Estados Unidos, indicando la dosis recomendada para su uso en varias naciones. La dosis varía de una entidad a otra, teniendo consideraciones tales como el tamaño y tipo de músculo, número de músculos involucrados y efecto muscular vs. glándulas secretorias; estas recomendaciones se basan en dos importantes factores: la dosis de meseta eficaz: la cantidad más alta utilizada sin beneficio adicional o la dosis con eventos adversos clínicos significativos, todo esto juzgado por los distintos órganos reguladores con base en la experiencia clínica<sup>34</sup>.

Establecer las bioequivalencias entre las dosis de conversión de diferentes BoNTAS como BOTOX® y Dysport® representa una gran dificultad, ya que estudios en modelos animales de debilidad muscular muestran un comportamiento diferente con respecto a lo encontrado en estudios humanos; no hay un pa-

Tabla 2. Composición de las diferentes BoNTAS

Toxinas/Composición	BOTOX®	Dysport®	Lantox®	Xeomin®
Serotipo	A	A	A	A
Unidades	50-100 200	500 300	50 y 100	100
Peso molecular (KDa) difusión	900	500-900	900	150
Neurotoxina/Vial(ng)- Inmunogenicidad	4,8	12,5	4-5	0,6
Gelatina	No	No	5,0 mg	No
Formulación	Polvo secado al vacío	Polvo liofilizado	Polvo liofilizado	Polvo liofilizado
Excipientes	Albúmina humana 0,5 mg y NaCl 0,9 mg	Albúmina humana 20% y lactosa 2,5 mg.	Gelatina bovina 5 mg. Dextrano 25 mg y Sucrosa 25 mg	Albúmina humana 1 mg.

ralelismo en las curvas de dosificación y su respuesta, al comparar ambos productos<sup>30</sup>. Diferentes estudios clínicos en distonía cervical, blefaroespasma, espasmo hemifacial y líneas glabellares han mostrado equivalencias de 2:1 hasta 11: 1 entre Dysport® y BOTOX® respectivamente; estos rasgos de conversión tan altos han sido evaluados y rechazados. Los estudios son consistentes en considerar una relación de dosis relativa de conversión entre ambos productos (Dysport®/ BOTOX®) de 3:1 en distonía cervical y de 4:1 en blefaroespasma y espasmo hemifacial<sup>31</sup>; de acuerdo con las características de cada paciente, sus necesidades individuales y su respuesta terapéutica<sup>32</sup>.

El riesgo de aplicar este concepto de bioequivalencias conllevaría a no establecer una dosis para cada producto, con el riesgo de subdosificar sin lograr el efecto deseado o sobredosificar con los subsiguientes eventos adversos.

#### COMPARABILIDAD CLÍNICA DE LAS DISTINTAS FORMULACIONES DE TOXINA BOTULÍNICA

La información disponible sobre la comparación en eficacia y seguridad de las toxinas botulínicas es limitada debido a que los trabajos publicados presentan metodologías no homogéneas y además a la falta de una conversión de dosis exacta entre las diferentes formulaciones de toxina botulínica.

En el estudio de Ranoux y cols.<sup>33</sup> realizado en 54 pacientes con distonía cervical utilizaron como desenlace primario el Tsui que es una escala clínica que gradúa tanto la amplitud como la duración de los movimientos espasmódicos y la presencia de elevación del hombro; se califica de 0 a 25, siendo 25 la máxima discapacidad. Y como desenlace secundario el cambio en la puntuación del Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) que evalúa dolor, siendo 20 puntos = máximo dolor, mediciones realizadas entre la evaluación inicial y la visita control al mes +/-7 días.

Compararon Dysport® y BOTOX® con dosis de conversión 3:1 y 4:1 mostrando que para ambas conversiones el Dysport® fue más efectivo que BOTOX® utilizando la escala Tsui ( $p = 0.02$  y  $p = 0.01$  respectivamente). La mejoría en la TWSTRS fue significativamente más importante con Dysport® 3:1 y 4:1 que con BOTOX® ( $p = 0.04$  y  $p = 0.02$  respectivamente). El promedio de duración de acción fue de 7 días más con Dysport® 3:1 que con BOTOX® ( $p = 0.58$ ) y de 25 días más con Dysport® 4:1 que con BOTOX® ( $p = 0.02$ ). De los efectos adversos, el más frecuente fue la disfagia; se encontró una inciden-

cia mayor para Dysport® en un 15.6% y 17.3% (dosis de conversión 3:1 y 4:1 respectivamente), comparado con BOTOX® en un 3%.

En el estudio de Bihari y cols.<sup>34</sup>, cada paciente fue su propio control; se realizó en 48 pacientes con blefaroespasma, distonía cervical y espasmo hemifacial; compararon el BOTOX® con Dysport®. Se les aplicó inicialmente Dysport® y fueron evaluados a las 12 semanas, luego se les aplicó BOTOX® y se hizo seguimiento por otras 12 semanas. La mayor efectividad clínica, basados en las escalas de Jankovic y de TWSTRS, se observó con BOTOX® más que con Dysport® para blefaroespasma ( $p < 0.006$  en la escala de severidad de Jankovic) y para distonía cervical ( $p < 0.001$  según la TWSTRS) respectivamente. La duración del efecto fue más larga con BOTOX® que con Dysport® para blefaroespasma (62.2d vs. 47.4d respectivamente;  $p = 0.001$ ), en distonía cervical (64,3d vs. 44.6d, respectivamente;  $p = 0,014$ ) y en espasmo hemifacial (65.1d vs. 41.8d, respectivamente;  $p < 0.014$ ).

En el estudio de Nussgens<sup>35</sup>, en 212 pacientes con blefaroespasma, la duración del efecto del BOTOX® fue igual al Dysport® (7.98 +/- 3.8 vs. 8.03 +/-4.6 semanas;  $p = 0.42$ ). La incidencia de efectos adversos como ptosis, visión borrosa, lagrimeo, diplopía y hematoma fueron menos con BOTOX® que con Dysport® (17% vs. 24% respectivamente;  $p < 0.05$ ) específicamente la incidencia de ptosis fue significativamente diferente entre ambas formulaciones: un 1.4% para BOTOX® vs. 6.6% para Dysport®;  $p < 0.01$ .

En el estudio de Durif y col.<sup>36</sup>, en pacientes con blefaroespasma y espasmo hemifacial, en aquellos con blefaroespasma mostró que BOTOX® es igual la duración de efecto que con Dysport® (46 +/-15d vs. 44 +/-11d) con una conversión de dosis 1:5.9 (BOTOX®: Dysport®) y en espasmo hemifacial (54+/-18d vs. 62+/-22d) con una conversión de dosis 1:6 (BOTOX®: Dysport®). No hubo diferencias en la presentación de efectos adversos entre los dos grupos de tratamiento, excepto por dolor en el sitio de la inyección reportado por 10 pacientes con BOTOX®.

En el estudio de Sampaio y cols.<sup>37</sup>, en 91 pacientes con blefaroespasma y espasmo hemifacial en dosis de conversión 4:1 (Dysport®-BOTOX®), encontraron que la duración de la respuesta de ambas formulaciones fue igual (13.3 +/-5.9 vs. 11.2 +/-5.8,  $p = 0.27$ ). Los efectos adversos fueron iguales para ambas toxinas botulínicas con un total de 24/48 pacientes vs. 20/43 pacientes,  $p = 0.74$ .

El metaanálisis presentado por Sampaio y cols.<sup>38</sup> encontró, en diferentes estudios clínicos, que la disfagia se presentó cinco veces más en el grupo de DYSPORT® que en el de BOTOX® cuando se utilizó una relación de dosis de 4:1 respectivamente, y de ptosis palpebral de 6.6% vs. 1.6%.

En la revisión sistemática publicada por Chapman y cols.<sup>39</sup>, sobre las comparaciones de las toxinas botulínicas en el tratamiento de distonía cervical, encontraron 70 artículos que reunían los criterios de inclusión para este análisis, de los cuales 30 incluían el BOTOX®, 24 el Dysport® y 11 el Myobloc®, tres estudios adicionales con BOTOX® y Dysport® y dos con BOTOX® y Myobloc®. La mayoría de los estudios tenían un diseño controlado aleatorio o prospectivo de diseño abierto. En los resultados, la duración del efecto no fue reportada como variable en muchos estudios, solo 43 (61,4%) la reportaron pero usaron definiciones diferentes, por lo cual estos resultados deben interpretarse con cautela. En el análisis justificado, se encontró una diferencia significativa en la media de duración del efecto con una  $p < 0.001$ , con un promedio de duración de 88.3 días para BOTOX® original, 104.3 días para BOTOX® actual, 75.7 días para Dysport® y 91.2 días para Myobloc®.

La dosis se relacionó significativamente con la frecuencia de disfagia con el Dysport® ( $P = 0,02$ ) y no fue significativa para el BOTOX® ni el Myobloc®. La boca seca se reportó como efecto adverso en la mayoría de estudios con Myobloc®, pero la dosis no se relacionó significativamente con esta complicación.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE APLICACIÓN DE BoNTA

Múltiple evidencia a nivel mundial muestra indicaciones terapéuticas para la utilización de BoNTA en trastornos musculares, secretorios y algunas condiciones de dolor, además para uso en estética. Ambos productos, Dysport® y BOTOX®, tienen seis indicaciones en común en todo el mundo, las cuales son: blefaroespasma, estrabismo, espasmo hemifacial, tortícolis/distonía cervical, hiperhidrosis, espasticidad focal y la asociada a parálisis cerebral. Sin embargo, la BoNTA se utiliza en otras condiciones clínicas recomendadas por panel de expertos y experiencias de otros grupos, que aún no han sido aprobadas por la FDA ni por la EMA; tales indicaciones incluyen sialorrea, migraña y dolor miofascial, entre otras.

## TRASTORNOS MUSCULARES

### *Distonía cervical*

La distonía cervical es la más común de las distonías focales, puede ser también llamada tortícolis espasmódica, es una condición neurológica (a nivel cerebral) de movimientos y posturas anormales en el cuello. Las BoNTA y BoNTB son una efectiva y segura opción de tratamiento en distonía cervical; presentan un nivel A de recomendación y han sido consideradas como tratamiento de primera línea, para esta enfermedad; la dosis según los diferentes estudios puede variar, de acuerdo con individualidades de cada caso, entre 70 y 370 U para BOTOX®<sup>40</sup> y de 500 a 1000 para Dysport®, teniendo que para este último la dosis aumenta en forma importante los eventos adversos<sup>41</sup>. La evidencia es insuficiente para hacer recomendaciones acerca de la cantidad y los sitios de músculos a inyectar (nivel U recomendación de expertos). Los expertos proponen que el médico tratante debe tener un conocimiento preciso de la anatomía cervical así como de la función de cada músculo. Algunos estudios utilizan guía electromiográfica para evaluar el sitio de inyección y la dosis<sup>42</sup>, aunque su papel en la literatura científica aun no está bien definido; adicionalmente las técnicas por palpación y por ecografía también son utilizadas, sin mostrar una mayor beneficio que las otras. En la mayoría de las distonías cervicales, la inyección del músculo esternocleidomastoideo ha demostrado una mayor reducción en los movimientos involuntarios, que la inyección de los músculos posteriores del cuello<sup>43</sup>. Los expertos recomiendan bajas dosis para lograr un balance eficaz, minimizando los efectos secundarios<sup>44</sup>.

**Espasmo hemifacial / blefaroespasma:** Son distonías clasificadas en el subtipo de distonías faciales.

### *El blefaroespasma*

Se caracteriza por contracciones involuntarias, tónicas y espasmódicas de los músculos orbicular oculi, procerus y corrugador de las cejas. Muchos pacientes a lo largo del tiempo pueden desarrollar movimientos distónicos de otros músculos faciales y cervicales. Ocurre más en mujeres mayores de 50 años, por lo general es bilateral; refieren como síntomas: fotofobia, irritación ocular y ojo seco; cuando hay progresión en el cuadro clínico, con el aumento en la frecuencia del parpadeo y el tiempo de oclusión del párpado, conduce a dificultades en la vida diaria e incluso a un cuadro de ceguera funcional<sup>45</sup>. El tratamiento de elección es el uso de BoNTA a dosis recomendadas en

promedio de BOTOX® 80U y de Dysport® 40 a 160 U en total.

### **Espasmo hemifacial**

Contracción involuntaria e intermitente de los músculos faciales generalmente unilateral, está presente incluso durante el sueño, por lo general se inicia en el área del músculo orbicular y puede involucrar a otros músculos, también en la parte inferior de la cara (labios y platisma)<sup>46</sup>. En su mayoría son de causa idiopática y en otros casos por irritación o compresión del nervio facial a nivel cerebral en la región pontocerebelosa. El tratamiento de elección ha sido la BoNTA, en dosis para BOTOX® de 1.25-2.5 U, por sitio de inyección y ocasionalmente se aplica las 5 U por sitio, y para Dysport® en promedio de 10U por sitio de inyección.

### **Estrabismo**

Fue la primera indicación para la cual se utilizó la toxina botulínica en 1970; experimentos en monos inducían debilidad en el músculo recto lateral del ojo, para restablecer el equilibrio entre los músculos extraoculares del ojo; posteriormente se extrapoló su uso para el estrabismo en humanos. Es la indicación más rigurosamente estudiada de toxina botulínica en oftalmología, con una reducción de la desviación ocular en más de un 50 % de los pacientes. La dosis recomendada es de 1,5-2,5 U de BOTOX® en el músculo a tratar y hasta 5 U con desviaciones oculares importantes<sup>47</sup>.

### **Espasticidad en adultos**

La espasticidad es una forma de hiperactividad muscular, que afecta a pacientes con daño a nivel del sistema nervioso central, como resultado de un síndrome de neurona motora superior; esto puede ocurrir en accidente cerebro-vascular, trauma de cráneo, lesión medular, esclerosis múltiple y parálisis cerebral, entre otras. La espasticidad es un síntoma y una condición de discapacidad que afecta a más de 12 millones de personas en el mundo, se caracteriza por la hiperactividad muscular involuntaria, que produce dolor, deformidad articular, rigidez, clonus, deterioro de la función y dificultades con el cuidado personal. Puede ser generalizada o localizada y la recomendación para el manejo de esta última es el uso de BoNTA, fenol o cirugías ortopédicas<sup>48</sup>. Múltiples estudios clínicos han demostrado la efectividad de BoNTA en los pacientes con espasticidad focal, en la reducción del tono muscular, mejoría en la función motora de la mano<sup>49</sup>, corrección u optimización del patrón de marcha. La dosis varía de acuerdo con

las condiciones del paciente: peso, edad, músculos a tratar y objetivos a cumplir. Según el consenso europeo de espasticidad en adultos, la recomendación para la máxima dosis utilizada por sesión para BOTOX® es de 600 U y para Dysport® es de 1500U. Por sitio de inyección lo máximo para BOTOX® es de 50 U y para Dysport® de 125 U<sup>50</sup>.

### **Parálisis cerebral (PC)**

La parálisis cerebral infantil (PCI) se define como una encefalopatía con afectación predominantemente motriz, que consiste en una variada combinación de espasticidad, ataxia, distonía y otras discinesias<sup>51</sup>.

La espasticidad está caracterizada por aumento del tono muscular velocidad dependiente y de los reflejos osteotendinosos, y es parte del síndrome de neurona motora superior.

Las deficiencias funcionales incluyen dificultad en el vestido y problemas con la higiene y otras actividades de la vida diaria. Además genera posturas anormales del tronco y las extremidades, disminución en los arcos de movimiento articular y escoriaciones en la palma debido a hiperflexión de los dedos. En casos graves, la espasticidad conduce a contracturas y anquilosis articular. Uno de los pilares del tratamiento de la espasticidad en PC es la aplicación de BoNTA en los músculos involucrados y usar la dosis efectiva mínima. Se utilizan varias medidas objetivas para evaluar los resultados como las escalas de Ashworth, Tardieu, test de evaluación de la función motora gruesa-GMFM, el análisis de marcha directo o con video, entre otras. Finalmente lo importante es cuánto estas mediciones logren mejorar la habilidad funcional y mejorar la calidad de vida en estos niños<sup>52</sup>. La indicación actual y autorizada en niños es para el pie equino varo dinámico y a partir de los dos años de edad.

Actualmente la dosis máxima global por sesión: 16 U/kg, sin superar 400 U (BOTOX®).

Máxima dosis por músculo: 6 U/kg, sin superar 400 U BOTOX® totales.

Para Dysport® dosis total por sesión 20 U/Kg de peso.

### **Trastornos secretorios-Hiperhidrosis**

Una condición caracterizada por excesiva sudoración puede ser localizada o generalizada, producida por una hiperactividad del sistema nervioso simpático; esto afecta la vida laboral y personal del individuo, ocasionando aislamiento social y problemas psicológicos<sup>53</sup>. La hiperhidrosis focal es idiopática,

afecta una o más áreas corporales, se presenta en alrededor de un 3% de la población general entre 25 y 64 años; raras veces consultan al médico, a pesar de que es una condición que afecta la calidad de vida. La BoNTA ha demostrado ser un tratamiento seguro y efectivo en la hiperhidrosis con inyecciones intradérmicas en la región afectada. Se recomienda realizar una prueba o test de Minor para determinar las áreas de mayor sudoración, que consiste en secar el área a tratar con compresas de gasa y aplicar yodo al 3%, para pintar la zona, luego aplicar almidón de maíz (maizena); la presencia de sudoración queda indicada por el color azul oscuro de esta mezcla; de esa manera se escogen las zonas para la aplicación de BoNTA; las dosis utilizadas son de 50 U de BOTOX® por axila y 200 a 250 U de Dysport®, y se utiliza una técnica de cuadrícula de dosificación por 1 cm<sup>2</sup> intradérmica. Para la hiperhidrosis palmar, su aplicación requiere previo bloqueo anestésico de los nervios mediano y ulnar con una duración del efecto de 6-8 meses aproximadamente<sup>54</sup>.

#### ***Otras indicaciones utilizadas en el mundo***

Diferentes estudios han demostrado la efectividad del manejo de BoNTA en algunos síndromes dolorosos, como son cefalea tensional crónica, migraña, dolor miofascial y espasticidad dolorosa; en estos se involucra directamente la hiperactividad muscular, lo que sugiere que la toxina botulínica puede proporcionar alivio del dolor a través de un mecanismo distinto de la quimiodenervación<sup>55</sup>.

#### ***Disfonía espasmódica***

Es un trastorno de la voz, caracterizado por una inapropiada aducción o abducción de los pliegues vocales, causada por una excesiva actividad muscular involuntaria, siendo la más frecuente la disfonía aductora. Se caracteriza por una voz temblorosa y el tratamiento de elección es la aplicación de toxina botulínica, la cual puede ser por visión directa mediante fibronasolaringoscopia o por vía percutánea, exclusivamente con guía electromiográfica. La dosis utilizada es 1-2,5 U de BOTOX® bilateral o unilateral según el caso, inyectando el músculo tiroaritenoides y el cricoaritenoides lateral<sup>56</sup>.

#### ***Vejiga neurogénica hiperactiva***

En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, que han sido refractarios al uso de otros anticolinérgicos, está indicado el uso de BoNTA; la dosis recomendada de BOTOX® es de 200 a 300 U evitando el triángulo vesical<sup>57</sup>.

#### ***Sialorrea***

Se define como el flujo de saliva que sale por la boca; es normal en niños antes del desarrollo del control neuromuscular oral hasta los 18 a 24 meses de edad. La sialorrea causa problemas físicos y psicosociales que impactan negativamente en la calidad de vida. Se puede presentar en PC y en otras enfermedades neurológicas crónicas, como el Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o los infartos cerebrales en territorio posterior. Casi un 80% de los pacientes con enfermedad de Parkinson se quejan de salivación excesiva, atribuible más a una alteración en el reflejo de la deglución que a una hipersecreción verdadera. La BoNTA se aplica en ambas glándulas parótidas y submaxilares, la dosis es de 1.5 U/kg de peso en el punto principal, porción superior de la glándula parótida y de 0.5 U/kg para el BOTOX® en el punto accesorio en la glándula submaxilar. El estudio de Lipp mostró que la inyección de 75 U de Dysport® en la glándula parótida fue la mejor dosis efectiva. En la revisión sistemática de Lim reportó un nivel de evidencia 1b para la eficacia y seguridad de la BoNTA (Dysport®) y de la BoNTB (Myobloc) en el tratamiento de la sialorrea<sup>58</sup>.

#### ***Bruxismo***

Es una actividad parafuncional diurna o nocturna que incluye chirrido dentario, que puede ocasionar múltiples lesiones orofaciales, tales como desgaste de los dientes, lesiones periodontales, trastornos de la articulación temporomandibular y dolor muscular. Avances recientes han mostrado que el bruxismo es causado por altos niveles de actividad motora de los músculos mandibulares mediado centralmente. En una revisión sistemática de la literatura que incluyó cuatro estudios las dosis que utilizaron de toxina botulínica tipo A BOTOX® fue de 30U en cada masetero y de 20U en cada temporal y de Dysport® de 80U en cada músculo masetero<sup>59</sup>. La prevalencia del bruxismo nocturno es de un 20-25% en niños, 5-8% en la población adulta y de un 3% en adultos mayores. Algunos factores como estrés emocional, trastornos neurológicos, medicamentos y problemas oclusivos han sido propuestos tanto para la etiología como para la fisiopatología del bruxismo<sup>60</sup>.

#### **INDICACIONES AUTORIZADAS POR EL INVIMA EN COLOMBIA**

Para BOTOX® son:

«Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías

Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica. Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica. Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales. Traumatología y ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna medida terapéutica, bruxismo temporomaxilar. Proctología: fisura anal, acalasia en casos que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales».

Las indicaciones autorizadas por el INVIMA para Dysport® y Lantox® son las mismas que para BOTOX®, a excepción de que para Dysport® no está autorizado el tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

#### **INDICACIONES AUTORIZADAS POR LA FDA EN ESTADOS UNIDOS**

En alerta emitida por la FDA en agosto de 2009, basados en la información de seguridad para el uso de toxina botulínica disponible y regulada en Estados Unidos, concluyeron las indicaciones aprobadas para cada producto, resumidas en la tabla 3<sup>61</sup>.

#### **INDICACIONES AUTORIZADAS POR LA EMA EN EUROPA**

Las indicaciones terapéuticas y autorizadas para Dysport® en el Reino Unido son:

Espasticidad focal incluyendo el tratamiento de síntomas asociados con ésta, en el miembro superior acompañado de fisioterapia; y deformidad del pie en equino dinámico espástico para permitir la deambulación en pacientes pediátricos con parálisis cerebral después de los 2 años de edad, solo en hospital de especialistas y por personal apropiadamente entrenado.

Dysport® también está indicado para los siguientes tratamientos: Tortícolis espasmódica, blefaroespasma y espasmo hemifacial en adultos.

#### **CONTRAINDICACIONES DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA**

El uso de la toxina botulínica, independiente de la marca, está contraindicado en pacientes con infec-

ción en los sitios de aplicación, con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica o alguno de los componentes de la formulación. Para Dysport® una contraindicación absoluta es hipersensibilidad conocida a las proteínas de la leche<sup>62</sup>.

En su utilización hay que tener precauciones en pacientes con enfermedades neuromusculares preexistentes como miastenia Gravis o síndrome de Eaton Lambert, enfermedades de la motoneurona, lactancia, embarazo y uso de aminoglucósidos. Tener en cuenta los pacientes que van a ser llevados a cirugía, ya que requieren anestesia y relajantes musculares.

#### **CONCLUSIONES**

Las diferencias en las propiedades farmacológicas y fisicoquímicas de las BoNTA, se reflejan en las diferentes características, relaciones entre dosis, eficacia y perfil de seguridad. Las diferentes formulaciones de BoNTA son productos terapéuticos distintos, no intercambiables entre sí; por lo tanto, la formulación debería ser individualizada y adaptada para las necesidades de cada paciente, basada en las características clínicas, propiedades farmacológicas de cada formulación, balance entre la eficacia y perfil de seguridad, desarrollo de resistencia inmunológica a una formulación en particular, además de la familiaridad y experiencia en el uso por parte del médico que la aplica<sup>63</sup>. A esto hay que añadir que la indicación para la cual se va a usar sí esté debidamente autorizada por la entidad gubernamental de control.

Es importante entender los principios que determinan la tasa de difusión y de migración inherentes a cada producto. Puesto que no hay manera simple o exacta de la conversión de la potencia de unidad de una preparación a otra, es importante que los médicos estén familiarizados con las características y las dosis de cada preparación que utilizan y no traten de convertir o extrapolar de una preparación a otra<sup>17</sup>.

La evidencia científica disponible en las diferentes redes de búsquedas presenta poco material acerca de las características y diferencias de Prosigne® o Lantox® con respecto a otras moléculas; por lo tanto, no es posible concluir con respecto a esta, su eficacia y perfil de seguridad.

#### **AGRADECIMIENTO**

Andrés Felipe Patiño Cortés. Estudiante de Medicina de la Universidad de Antioquia. Diseñador de la figura 1 (Mecanismo de acción de la BoNTA).

## Guía para la aplicación de toxina botulínica

Considerar si la terapia de la toxina botulínica es apropiada para el paciente y la afección a tratar.

Determinar qué músculos necesitan ser inyectados.

Determinar la dosis adecuada, y el número y volumen de inyecciones por sesión.

Utilizar la menor dosis y volumen efectivo total.

Utilizar las técnicas apropiadas para lograr una inyección precisa y reducir el riesgo de complicaciones.

Hacer seguimiento de los pacientes para evaluar la eficacia, seguridad y satisfacción con el tratamiento.

Registrar los detalles del tratamiento (dosis, volumen, y sitios de aplicación) del paciente y la respuesta al tratamiento para guiar las inyecciones futuras.

Administrar la siguiente dosis en un intervalo de tiempo tan largo como sea posible.

Reevaluar la prescripción del tratamiento y la respuesta del paciente (tanto positivo como negativo)<sup>64</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kleinberg M, Mosdell KW. Current and Future Consideration for the New classes biological. *American Journal of Health System Pharmacy* 2004;61:695-708.
2. Wenzel R, Jones D, Borrego JA. Comparing two botulinum toxin type A formulation using manufacturers' products summaries. *Journal Of clinical Pharmacy and Therapeutic* 2007;32: 387-402.
3. Von Ventre PF, Kempe LL. Physiology of toxin production by Clostridium botulinum types A; B. *Action of toxin. J Bacteriol* 1960;79:24-32.
4. Charles PD. Botulinum Neurotoxin Serotype A: a clinical update on non cosmetic uses. *American Journal of Health System Pharmacy* 2004;S6:S11-S23.
5. Aoky KR. Pharmacology and Immunology of botulinum Neurotoxin. *International Ophthalmology. Clinics* 2005;45:25-37.
6. Akerman A, Aoki KR. Productos biológicos Terapias únicas. Septiembre 2008.
7. Hambleton P, Cpael B, Bailey N, et al. Production, Purification and toxoiding of Clostridium Botulinum type A toxin In: Lewis JRG, Angel PS eds: *Biomedical aspect of botulism*. New York NY, Academic Press, 247-260.
8. Hambleton P, Pickett AM. Potency Equivalence the Botulinum Toxin Preparation *Journal of the Royal Society of Medicine* 1994; 87: 719.
9. First ER, Pearce LB, Borodic GE. Dose Standardizations of Botulinum toxin. *Lancet* 1994;343:1035.
10. Aoky KR. Preclinical Update on BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex relative to other botulinum neurotoxin preparation. *European Journal of Neurology* 1999;6 S4)S3-S10.
11. Foster KA, Bigalke H, Aoki KR. Botulinum Neurotoxin From Laboratory to Bedside. *Neurotoxicity Research* 2006;9:133-140.
12. Aoky KR, Ranoux D, Wissel J. Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulation: *European Journal of Neurology* 2006;13:10-19.
13. Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *European Journal of Neurology* 2006; 13:2-10.
14. Dolly O. Synaptic Transmission: Inhibition of Neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache* 2003;43:S16-S24.
15. De Pavia A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates alter botulinum neurotoxin type A poisoning: Biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci US* 1999;96:3200-3205.
16. Borodic G, Ferrante R, Pearce LB et al. Histologic Assessment of dose related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injection. *Movement disorder* 1994;9:31-39.
17. Sandeep C, St Helier NHS Trust. Different formulations of botulinum toxin type A have different migration characteristics. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2008;7: 50-54.
18. Dutton JJ. Botulinum A toxin in the treatment craniocervical muscle spasm: short and Long term local and systemic effects. *Surv Ophthalmol* 1996;41:51-65. *American Academy of Dermatology. 2006, Meeting, July 26-30. San Diego CA.*
19. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. *J Neurol* 1999;246:265-274.
20. Foster KA; Bigalke H, Aoki KR. Botulinum Neurotoxin From Laboratory to bedside. *Neurotox Res* 2006;9:133-140.
21. Barclay L. Respiratory compromise, death may be linked to botulinum toxin. *Medical alerts*. February 8, 2008. Available at: [http:// www.medscape.com](http://www.medscape.com). Accessed March 14.
22. Cherington M. Clinical spectrum of botulism. *Muscle Nerve* 1998;21:701-710.
23. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1998;129:221-228.
24. Giralda P, Vita G, Nicolosi C, et al. Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:844-845.
25. Volker Mall et al. Botulinum Toxin in Adductor Spasticity. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006;48:10-13.
26. Comella CL, Jankovic J, Daggett S, Mordaunt J, Brin MF. Interim results of an observational study of neutralizing antibody formation with the current preparation of botulinum toxin type A treatment for cervical dystonia. *Neurology* 2004;62(S5):A511.
27. Yablon SA, Brashear A, Gordon MF, Elovic EP, Turkel CC, Daggett S, et al. Formation of neutralizing antibodies in patients receiving botulinum toxin type A for treatment of postclinical trials. *Clin Ther* 2007;29:683-690.
28. Bakheit AMO; Fedorova NV, Skoromets AA. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1558-1561.
29. Atassi MZ, Oshima M. Structure activity and immune (T and B cell) recognition of botulinum neurotoxin. *Critical Review in Immunology* 1999;19:219-260.
30. Aoky KR. Botulinum neurotoxin serotypes A and B preparation have different safety margin in preclinical models of muscle weakening efficacy and systemic safety. *Toxicol* 2002;40:923-928.

31. Sampaio C, Costa J, Ferreira J. Clinical Comparability of Marketed Formulation of Botulinum Toxin. *Movement Disorders* 2004;19(S4):129-136.
32. Marcheti A, Magar R, Findley L, et al. Retrospective Evaluation of the Dose of Dysport® and BOTOX® in the Management of Cervical Dystonia and Blepharospasm: The REAL DOSE Study. *Movement Disorders* 2005;20(8):937-944.
33. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of BOTOX® and Dysport®: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:459-462.
34. Bihari K. Safety effectiveness and duration of effect of BOTOX® after switching from Dysport® for blepharospasm, cervical dystonia and hemifacial spasm. *Current Medical Research and Opinion* 2005;21(3): 433-438.
35. Nussgens Z, Roggenkamper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:197-199.
36. Durif F. Clinical bioequivalence of the current commercial preparations of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1995;2(S3): S17-S18.
37. Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes F, et al. DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A Dysport® and BOTOX® assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord* 1997;12:1013-1018.
38. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical Comparability of Marketed Formulations of Botulinum Toxin. *Movement Disorders* 2004;19(S8):S129-S136.
39. Chapman MA, Barron R, Tanis DC; Gill CH, Charles PD. Comparison of Botulinum Neurotoxin Preparations for the Treatment of Cervical Dystonia. *Clinical Therapeutics* 2007;29:1325-1337.
40. Lu CS, Chen RS, Tsai CH. Double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin injections in the treatment of cervical dystonia. *J Formos Med Assoc* 1995;94: 189-192.
41. Wissel J, Kanovsky P, Ruzicka E, et al. Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport® (Clostridium botulinum toxin type A haemagglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: results of a prospective, multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled, parallel group study. *J Neurol* 2001;248:1073-1078.
42. Molho E, Jankovic J, Lew M. Role of Botulinum Toxin in the Treatment of Cervical Dystonia. *Neurol Clin* 2008;26(S1):43-53.
43. Ostergaard L, Fuglsang-Frederiksen A, Werdelin L, Sjo O, Winkel H. Quantitative EMG in botulinum toxin treatment of cervical dystonia. A double-blind placebo controlled study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;93:434-439.
44. Novak I, Campbell L, Boyce M and Fung V. S. C. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for cervical dystonia and other causes of hypertonia of the neck: international consensus statement. *European Journal of Neurology* 2010;17(S2):94-108.
45. Gil C, Rodríguez MF, Berrocal N y cols. Blefaroespasmio y Espasmo hemifacial: tratamiento a largo plazo con toxina botulínica. *Neurología* 2012;003-009 ([www.elsevier.es/Neurología](http://www.elsevier.es/Neurología)).
46. Kikuta H. Distonías faciales. De enfoque terapéutico, 2012, edición 15:29-33.
47. Bell MS, Vermeulen LC, Sperling KB. Pharmacotherapy with botulinum toxin: harnessing nature's most potent neurotoxin. *Pharmacotherapy* 2000;20:1079-1091.
48. Esquenazi A. Falls and fractures in older poststroke patients with spasticity: consequences and drug treatment considerations. *Clinical Geriatrics* 2004;12:27-35.
49. Richardson D, Sheean G, Werring D, et al. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:499-506.
50. Wissel J, et al. Consensus on botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009;41:13-25.
51. Pascual-Pascual SI y col. Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica. *Rev Neurol* 2007;44:303-309.
52. Comella CL, Pullman SL. Botulinum toxins in neurological disease. *Muscle Nerve* 2004;29:628-644.
53. Maillard H, Briand N, Bara C, Celerier P. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of axillary and palmar hyperhidrosis: 10 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:511-513.
54. Talarico S, Mendonc A M. A Double-Blind, Randomized, Comparative Study of Two Type A Botulinum Toxins in the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007;33:S44-S50.
55. Guyer BM. Mechanism of botulinum toxin in the relief of chronic pain. *Curr Rev Pain* 1999;3:427-431.
56. Rodríguez A. Botulinum Toxin For Spasmodic Dysphonia. *Physical Medicine and Rehabilitation; Clinics North American* 2003;14:767-779.
57. Gilles K, Denys P, et al. Botulinum Toxin A (BOTOX®), intradetrusor injection in adult with neurogenic detrusor overactive/ overactive bladder: a Systematic Literature Review. *European Urology* 2008;53:275-287.
58. Lim M, Mace A, Reza Nouraei, SA, Sandhu G. Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: a systematic review. *Clinical Otolaryngology* 2006;31:267-272.
59. Long H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidencebased review. *International Dental Journal* 2012;62:1-5.
60. Lee SJ, McCall WD, Kim YK, Chung SC, Chung JW. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:16-23.
61. Información para los profesionales de la salud: OnabotulinumtoxinA (comercializada como BOTOX®/BOTOX® Cosmetic), Abobotulinumtoxin A (comercializada como Dysport®) y Rimabotulinumtoxin B (comercializada como Myobloc) Alerta de la FDA [08/2009]
62. Dysport® Abobotulinumtoxin A, Insert Package. April 2009.
63. Brashar A. Clinical Comparisons of botulinum Neurotoxin Formulation. *The Neurologist* 2008;14(5):289-298.
64. Lew MF. Review of the FDA-Approved Uses of Botulinum Toxins, Including Data Suggesting Efficacy in Pain Reduction. *The Clinical Journal of Pain* 2002;18:S142-S146.