



USOS TERAPÉUTICOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA

Antònia Agustí, Montserrat Bosch
Fundació Institut Català de Farmacologia
Servei de Farmacologia Clínica
Hospital Universitari Vall d'Hebron

RESUMEN

Actualmente existen dos serotipos (A y B) de toxina botulínica autorizados en clínica, comercializados en especialidades de uso hospitalario. Del serotipo A se dispone en España de dos especialidades (Botox® y Dysport®), cuyas indicaciones aprobadas son las mismas: blefaroespasma, torticolis espasmódico, espasmo hemifacial y espasticidad asociada a pie equino en niños con parálisis cerebral y de la extremidad superior en pacientes con ictus. La especialidad Botox® también se ha aprobado en la corrección del estrabismo. Los datos sobre la eficacia y toxicidad de las dos especialidades de toxina botulínica tipo A son similares. Con Dysport® la dosificación es más fácil cuando se necesitan muchas unidades y con Botox® cuando se necesitan pocas (en blefaroespasma o en el estrabismo). Actualmente, la utilización de toxina botulínica tipo B (Neurobloc®) sólo se ha autorizado para el tratamiento de la distonía cervical; posee la ventaja que puede ser eficaz en algunos pacientes con distonía cervical resistentes a la toxina tipo A. No obstante, la información disponible sobre esta toxina es limitada, no se ha comparado directamente con la toxina tipo A y no se dispone de datos sobre su eficacia ni toxicidad a largo plazo.

Por otro lado, estos fármacos no están exentos de efectos adversos potencialmente graves, por lo que deben administrarse a pacientes seleccionados, por personal especializado y con apoyo multidisciplinario. El uso cosmético de la toxina botulínica no está autorizado en España.

Palabras clave:

Toxinas botulínicas, espasticidad muscular; distonias, blefaroespasma, estrabismo.

INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por el bacilo anaerobio *Clostridium botulinum*, uno de los tóxicos biológicos más potentes y la responsable de los síntomas neurológicos del botulismo. Se han identificado siete serotipos diferentes (A,B,C,D,E,F y G), de los cuáles hasta el momento sólo el tipo A y B están autorizados en clínica y se han comercializado como especialidades de uso hospitalario. Todos producen parálisis muscular al inhibir la liberación de acetilcolina en las terminales nerviosas, pero cada uno actúa sobre lugares específicos de proteínas relacionadas con el proceso de neurotransmisión, lo que confiere una cierta especificidad en el mecanismo de inhibición. Además, cada serotipo es antigénicamente diferente y se ha sugerido que los pacientes que desarrollan anticuerpos contra uno de ellos, podrían responder a otro serotipo.¹

Las principales indicaciones de la toxina botulínica son las distonias focales, como el blefaroespasma y la torticolis espasmódica, el estrabismo en mayores de 12 años, el espasmo hemifacial y las distonias oromandibulares. También se ha evaluado en la espasticidad, el temblor, algunas distonias focales laborales, acalasia, tics y mioclonias. A pesar de su eficacia, la aparición de anticuerpos y la atenuación de los efectos a medio plazo pueden limitar su uso, siendo necesaria una técnica precisa de administración para evitar la aparición de reacciones adversas graves.

Toxina tipo A

Actualmente se dispone en España de dos especialidades con toxina botulínica del serotipo A (Botox® y Dysport®). El proceso de fabricación de las dos especialidades de toxina A es diferente, así como las proteínas que se asocian y las dosis utilizadas. Las indicaciones aprobadas para las dos especialidades de toxina botulínica A son las mismas: blefaroespasma, torticolis espasmódica, espasmo hemifacial y espasticidad asociada a pie equino en niños con parálisis cerebral. La especialidad Dysport®, además, está

aprobada en la espasticidad del brazo en pacientes con ictus, y Botox® en la espasticidad focal de la muñeca y de la mano en pacientes que han sufrido un ictus, y la corrección del estrabismo (véase Tabla 1). Las dosis aprobadas para cada especialidad en estas indicaciones son diferentes y, a pesar de que en general se acepta una razón de equivalencia entre Botox® y Dysport® de 1:3 (una unidad de Botox® equivale a 3 unidades de Dysport®), se han utilizado y aprobado relaciones de dosis entre 1:2 y 1:5 dependiendo de la indicación.

En ensayos clínicos en pacientes con **distonía cervical** (torticólis espasmódica) la toxina botulínica tipo A ha mejorado la espasticidad y el dolor en un 50% de los pacientes tratados, en comparación con un 31% en el grupo placebo; a pesar de que en alguno de los estudios la mejoría se ha producido hasta en un 80% de los pacientes. El efecto empieza a observarse a las 2 semanas después de la administración de la toxina, es máximo a las 6 semanas y acostumbra a desaparecer entre las 8 y las 12 semanas.²

En el tratamiento del **blefaroespasma**, la inyección de la toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular ha aliviado los síntomas en un 70-90% de los pacientes tratados, y el efecto se ha mantenido de 2 a 4 meses.³ En pacientes con **estrabismo** de grado ligero o moderado, que son los que mejor responden al fármaco, la administración de toxina botulínica de tipo A corrige hasta un 70% la desviación en la mitad de los pacientes; en la otra mitad, se consigue mejorar la desviación hasta un 60% con 2 ó 3 inyecciones.⁴

La toxina botulínica también se ha evaluado en el tratamiento de la espasticidad secundaria a accidente vascular cerebral (AVC), parálisis cerebral y otras patologías. La toxina se inyecta localmente en el músculo espástico para disminuir el dolor, corregir las alteraciones posturales y mejorar la función motora. En varios ensayos clínicos en niños con **parálisis cerebral** y deformación del pie en equino dinámico se ha observado que la inyección de toxina botulínica tipo A en los músculos afectados permite disminuir la espasticidad y mejorar la marcha a corto plazo en alrededor del 70-82% de los pacientes tratados, en comparación con el placebo.⁵ A pesar de que a medio plazo (1-2 años) su eficacia es del 50%, constituye una alternativa mejor tolerada que las férulas, y puede reducir el dolor de la espasticidad, mejorar la calidad de vida y retrasar la cirugía en estos pacientes. En la **espasticidad de la extremidad superior en pacientes que han sufrido un AVC**, la

administración de toxina botulínica tipo A puede reducir el tono muscular y mejorar los movimientos. No obstante, tanto las dosis, como los puntos de inyección y los resultados han sido ligeramente diferentes para las dos especialidades, y estas diferencias se han reflejado en la indicación aprobada para cada una de ellas. La especialidad Botox® se ha inyectado en músculos de la muñeca y del dedo pulgar y Dysport® se ha inyectado además en el biceps braquial; con la primera mejoró la espasticidad y la discapacidad de la muñeca y dedos entre las 12 y 16 semanas, y con la segunda sólo mejoró la espasticidad de la muñeca y dedos, pero también del codo, durante unas 16 semanas.^{6,7,8} A pesar de que no se ha comparado con otros tratamientos utilizados en la espasticidad, como las benzodiazepinas, baclofeno, dantroleno o tizanidina, puede ser una alternativa en pacientes seleccionados con espasticidad focal, y siempre que sea administrada por especialistas con experiencia y con apoyo multidisciplinario.

Los resultados de algunos estudios muestran que la toxina botulínica es eficaz en el tratamiento de la hiperhidrosis axilar,^{9,10} y quizás también palmar.^{11,12} La eficacia de la toxina botulínica tipo A también se está evaluando en otras indicaciones, como las fisuras anales,¹³ la lumbalgia crónica,¹⁴ la espasticidad en la esclerosis múltiple u otras lesiones medulares, o la profilaxis de la migraña.¹⁵ No obstante, su uso no está aprobado en estas indicaciones y faltan datos sobre su eficacia y seguridad para poderla recomendar en estas situaciones. No se dispone de estudios en los que se haya evaluado si las dos especialidades de toxina botulínica tipo A tienen o no una difusión muscular diferente, ni tampoco si se puede responder a una de ellas cuando por algún motivo no se ha respondido a la otra. Cerca de un 5 a un 10% de los pacientes con distonía cervical no responden al tratamiento con toxina botulínica tipo A y otro 20% desarrolla resistencia. Existen datos de que algunos pacientes con distonía cervical que no responden a Botox® sí lo hacen a la toxina botulínica tipo B. La especialidad Dysport® se ha comercializado en viales de 500 U y Botox® en viales de 100 U. Con estas presentaciones, las dosis aprobadas, y según los grupos musculares a tratar, puede resultar más práctico utilizar Botox® (si la cantidad total necesaria es menor) o Dysport® (si la cantidad total necesaria es mayor). En lo referente a las dosis y la frecuencia de administración (entre 8 y 16 semanas para las diferentes indicaciones y especialidades aprobadas), el coste del tratamiento con Dysport® es menor (o como máximo similar) que con Botox®.

Tabla 1. Indicaciones aprobadas y pautas recomendadas para las especialidades de toxina botulínica A y B

Especialidades	Indicaciones aprobadas	Dosis recomendada/intervalo ^a
Botox® 100 UI 1 vial	Blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonias focales asociadas. Corrección del estrabismo (en mayores de 12 años) Torticólis espasmódica (distonía cervical): reducción de signos y síntomas. Espasticidad asociada a la deformidad dinámica del pie equino en niños de 2 años o más con parálisis cerebral. Espasticidad focal de la muñeca y de la mano secundaria a AVC en el adulto.	25-100 U/8-12 sem. 1,25-5 U (máx. 25 U) 240 (140-280) U/10-12 sem. 4-6 U/kg/12-24 sem. 200-240 U/12-16 sem.
Dysport® 500 UI 2 viales 3 ml	Adultos: Espasticidad del brazo en pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral (AVC). Blefaroespasma. Espasmo hemifacial. Torticólis espasmódica. Niños: Espasticidad asociada a la deformidad dinámica del pie equino en niños con parálisis cerebral de 2 años o más, no encamados.	1.000 U/8-16 sem. 60-120 U/8-12 sem. 500 U/8-12 sem. 15-30 U/kg/12-24 sem.
Neurobloc® 5.000 U/ml viales de 0,5, 1 y 2 ml	Distonía cervical o torticólis en adultos.	5.000-10.000 U/12-16 sem.

^a Es necesario individualizar la dosis según la respuesta clínica del paciente. En general, no se recomienda repetir las dosis a intervalos inferiores a los autorizados (para la mayoría de indicaciones, intervalos no inferiores a 3 meses).

Toxina de tipo B

La toxina botulínica B (Neurobloc®) sólo está autorizada para el tratamiento de la distonía cervical y se ha comercializado en viales de 2.500 a 10.000 U para la administración intramuscular. A diferencia de la toxina tipo A, no necesita reconstitución.

La eficacia de la toxina B en el tratamiento de las distonías cervicales se ha evaluado en dos ensayos clínicos.¹⁶ En el primero, 109 pacientes que habían respondido al tratamiento con toxina tipo A se aleatorizaron a recibir una dosis única de placebo, 5.000 o 10.000 U de toxina tipo B.¹⁷

La variable principal de eficacia que valoraba gravedad, discapacidad y dolor, se evaluó a las cuatro semanas de la administración y la mejoría fue superior en el grupo tratado con 10.000 U de toxina que en el grupo placebo; los resultados obtenidos fueron similares a los descritos con la toxina tipo A. En los pacientes tratados con 5.000 U también se obtuvieron mejores resultados en comparación con el grupo placebo, pero inferiores a los de los tratados con 10.000 U. A pesar de que no se realizó un seguimiento prospectivo de la duración de los efectos, en un análisis retrospectivo se calculó que el tiempo que se tardaba hasta volver al estado basal era 9, 16,3 y 15,9 semanas en los grupos tratados con placebo, 5.000 y 10.000 U de toxina, respectivamente, y que el 53% de los pacientes que habían respondido mantenían la respuesta a las 16 semanas; estos resultados son similares a los descritos con la toxina tipo A. En el segundo ensayo clínico, 77 pacientes resistentes al tratamiento con toxina tipo A se aleatorizaron a recibir una dosis única de 10.000 U de toxina de tipo B o placebo.¹⁸ A las cuatro semanas, la mejoría fue superior en los tratados con la toxina. En un análisis retrospectivo el grupo tratado con la toxina tardó más que el grupo placebo en volver al estado basal (16 vs 8,4 semanas) y un 70% de los pacientes que respondieron inicialmente mantenían la respuestas a las 14 semanas.

No se dispone de estudios comparativos con la toxina tipo A; por otro lado, existen dos estudios abiertos en curso para evaluar la seguridad de la administración de dosis repetidas a largo plazo.

Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones

Los principales efectos adversos de la **toxina botulínica tipo A** son locales y se relacionan con la difusión hacia los músculos cercanos al lugar de inyección, que produce debilidad muscular. Otros efectos menos frecuentes son de tipo inmunológico, síndrome gripal y plexopatía braquial. Con el uso continuado se observa a menudo tolerancia, que se relaciona con el desarrollo de anticuerpos. En los ensayos clínicos donde se han comparado a dosis equiparables las diferentes especialidades de toxina botulínica tipo A no se han observado diferencias en la frecuencia de los efectos adversos, y no se dispone de información sobre si hay diferencias en el grado de inmunogenicidad entre ellas.

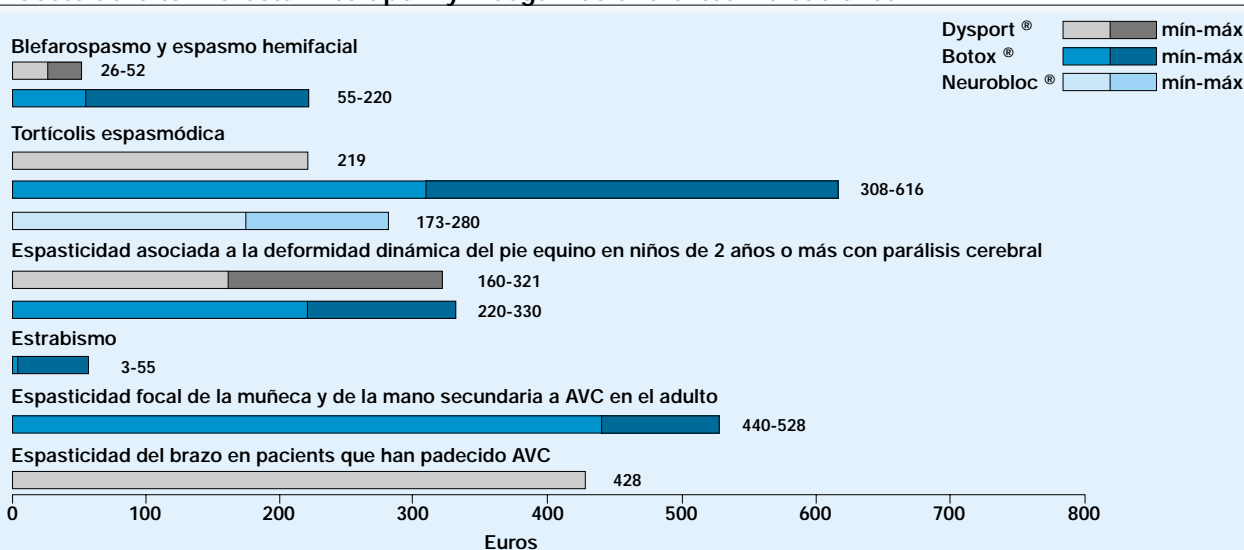
Los efectos adversos más relevantes de la **toxina botulínica tipo B** son los relacionados con debilidad o parálisis muscular, cuya manifestación clínica varía según el lugar de administración. Uno de los más frecuentes es la disfagia, que no acostumbra a ser grave, pero se ha descrito algún caso de aspiración, disnea y neumonía. También se ha notificado sequedad de boca, alteraciones de la voz y del gusto, y algún caso de debilidad generalizada y fatiga. No se ha documentado la aparición de anticuerpos, pero la información disponible hasta el momento hace referencia exclusivamente a la administración en dosis única. A pesar de que no se dispone de estudios comparativos entre la toxina tipo A y la tipo B, el perfil de efectos adversos parece ser similar.

Su uso se contraindica en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, y enfermedades neuromusculares, como la esclerosis lateral amiotrófica y la miastenia gravis. Se recomienda administrarlas con precaución en pacientes tratados con anticoagulantes, aminoglucósidos o fármacos que alteran la transmisión neuromuscular.

Usos cosméticos de la toxina botulínica

El hecho de que en las áreas tratadas con toxina botulínica

Coste de la toxina botulínica tipo A y B según las diferentes indicaciones:



Se ha calculado el coste que supone la toxina botulínica en cada sesión. Dado que deben individualizarse las dosis, se representan los valores mínimos y máximos, si los hay. Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP. Para calcular las dosis en la espasticidad asociada a la deformidad dinámica del pie equino en niños de 2 años o más con parálisis cerebral se ha considerado un peso de 25 kg.

se observara una reducci3n de las arrugas faciales y cervicales promovió el uso con finalidades cosméticas, como una alternativa a la cirugía estética, y fue objeto de una gran publicidad. En el año 2002 la toxina botulínica tipo A se aprobó en Estados Unidos para el tratamiento de las arrugas del entrecejo en adultos de menos de 65 años.¹⁹ En dos ensayos clínicos con cerca de 400 pacientes con arrugas en el entrecejo, la administraci3n en inyecci3n directa de toxina botulínica tipo A en el área de la glabella redujo las arrugas a los 30 días de tratamiento, en comparaci3n con el placebo. A pesar de ello, a los 4 meses la respuesta habia disminuido de manera notable, y no se dispone de estudios a medio o largo plazo. Por otro lado, puede producir debilidad de la zona de inyecci3n y de los músculos circundantes, cefalea intensa, dolor facial, eritema, edema y equimosis, así como ptosis y diplopia transitorias. Además, debe tenerse en cuenta que actualmente en España su uso no está autorizado para esta indicaci3n.

Conclusiones

Los datos sobre la eficacia y la toxicidad de las dos especialidades de **toxina botulínica tipo A** (Dysport® y Botox®) son similares, pero con Dysport® en la mayoría de indicaciones el coste de tratamiento es menor (o similar) y permite una dosificaci3n más fácil. Por el contrario, la especialidad Botox® permite una dosificaci3n más fácil cuando se necesitan pocas unidades como es el caso del blefaroespasma o del estrabismo. Por tanto, las dos especialidades de toxina botulínica tipo A pueden tener una utilizaci3n diferente en la práctica, sobre todo mientras no se disponga de un número más variado de presentaciones comerciales. Aún así, hay que recordar que se trata de fármacos no exentos de efectos adversos potencialmente graves y se recomienda que sean administrados en pacientes seleccionados por personal especializado y con apoyo multidisciplinario.

La **toxina botulínica tipo B** tiene la ventaja de que puede ser eficaz en algunos pacientes con distonía cervical resistentes a la toxina botulínica tipo A. De cualquier manera, debe tenerse en cuenta que la

informaci3n disponible para esta toxina es limitada, no se ha comparado directamente con la toxina tipo A y no se dispone de datos sobre su seguridad ni su eficacia con dosis repetidas a largo plazo. Además, aunque parece que la duraci3n del efecto es similar al de la toxina tipo A, este dato se ha evaluado únicamente en análisis retrospectivos.

Bibliografía

- 1 Münchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ* 2000;320:161-5.
- 2 Anónimo. Botulinum toxin for cervical dystonia. *Med Lett Drugs Ther* 2001;43:63-4.
- 3 Hallett M. Blepharospasm. Recent advances. *Neurology* 2002;59:1306-12.
- 4 Anónimo. Botulinum toxin injection for ocular muscle disorders. *Med Lett Drugs Ther* 1987;29:101-2.
- 5 Koman LA, Smith BP, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children. *Pediatr Drugs* 2003;5:11-23.
- 6 Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicheh D, Marciniak C, Do M, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.
- 7 Bakheit AMO, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000;31:2402-6.
- 8 Bakheit AM, Pittcock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001;8:559-65.
- 9 Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plevig G, for the Hyperhidrosis Study Group. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001;344:488-93.
- 10 Naumann M, Lowe NJ, on behalf of the Hyperhidrosis Clinical Study Group. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001;323:596-99.
- 11 Schnider P, Binder M, Aulf E, Kittler H, Berger T, Wolff K. Double-blind trial of botulinum toxin A for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Dermatol* 1997;136:548-52.
- 12 Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP, Patnaik R, Iyer S. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of palmar hyperhidrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg* 2002;28:822-7.
- 13 Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999;341:65-9.
- 14 Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomised, double blind study. *Neurology* 2001;56:1290-3.
- 15 Anónimo. Botox in migraine prophylaxis. *Scrip* 2000;2577-24.
- 16 Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Neurobloc. CPMP/4114/00 (<http://www.emea.eu.int>).
- 17 Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL, et al. Safety and efficacy of Neurobloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 1999;53:1439-46.
- 18 Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, et al. Safety and efficacy of Neurobloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999;53:1431-8.
- 19 Anónimo. Botulinum toxin (Botox Cosmetic) for frown lines. *Med Lett Drugs Ther* 2002;44:47-8.

Fecha de redacci3n: **marzo 2003**

En el próximo número: **Tacrolimus t3pico**

Butlletí d'informaci3n terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont

Comitè científic Rafael Alberti, Joan Altmiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejos, M^a Ant3nia Mangués, Rosa Monteserin, Neus Rams, Pau Salvà, Emilia Sánchez, Joan Serra.

Avaluaci3n fármaco-econ3mica Lourdes Girona

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CEDIMCAT. Centre d'estudis documentaci3n i informaci3n de medicaments de Catalunya

Composici3n i impressi3n Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducci3n total o parcial d'aquesta publicaci3n, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissi3n d'Informaci3n Terapèutica, Subdirecci3n General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informaci3n per als professionals)