**TOXINA BOTULÍNICA (BOTOX, DYSPORT, XEOMIN):**

**Riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina**

*(Febrero de 2008)*

Caffaratti, M.; Uema, S.

[cimecord@fcq.unc.edu.ar](mailto:cimecord@mail.fcq.unc.edu.ar)

**Introducción**

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por el bacilo anaerobio *Clostridium botulinum.*Causa bloqueo neuromuscular al inhibir la liberación de acetilcolina mediada por el ion calcio en las terminaciones nerviosas motoras; en consecuencia disminuye el potencial de la placa motora y produce parálisis flácida de los músculos afectados. La parálisis persiste hasta que se forman nuevas terminales nerviosas, generalmente al cabo de 2 a 4 meses.1, 2

Existen 7 serotipos de toxina botulínica que han sido purificados: desde el tipo A hasta el G. Dos de los serotipos, toxina botulínica tipo A y tipo B son comercializados con fines terapéuticos y cosméticos. La toxina botulínica tipo A es más potente y con una acción más prolongada que la toxina botulínica tipo B.3

En Argentina existen 3 especialidades medicinales autorizadas que contienen toxina botulínica tipo A: Botox (Lab. Allergan), Dysport (Lab. Sidus) y Xeomin (Lab. Phoenix).4

**Advertencias**

En julio de 2007, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó a los profesionales sanitarios acerca de nuevos datos de seguridad,  sobre los medicamentos que contienen toxina botulínica, y la aparición de reacciones adversas graves, relacionadas estas con la diseminación de la toxina botulínica a lugares distantes del lugar de administración. El informe fue realizado luego de que la Agencia recibiera 12 notificaciones de casos graves, de los cuales 6 ocurrieron en niños y uno de ellos tuvo un desenlace fatal.5

En enero de 2008, la organización Public Citizen de EEUU solicitó a la autoridad sanitaria FDA (Food and Drug Administration) que los laboratorios productores de toxina botulínica adviertan sobre problemas graves, incluidos hospitalizaciones y muertes, resultantes de la diseminación de la toxina desde el sitio de inyección  a otras partes del cuerpo.

Según Public Citizen, en EEUU se reportaron 16 casos de muerte con el uso terapéutico de la toxina, 4 de ellos en niños. En relación con el uso cosmético se reportaron 36 casos graves, incluyendo 2 casos de disfagia, pero ninguno con desenlace fatal.6

En febrero de 2008, la FDA notificó, a través de un comunicado, sobre la asociación observada entre medicamentos que contienen toxina botulínica con algunos casos de reacciones adversas, incluyendo fallo respiratorio y muerte.

Aunque los casos más graves corresponden, en su mayoría, a niños con parálisis cerebral a los que se les inyectó la toxina para tratar espasmos musculares, las reacciones adversas ocurrieron luego del tratamiento con un amplio rango de dosis en una variedad de trastornos, aprobados y no-aprobados por la FDA como indicaciones de uso para la toxina.

Los casos de botulismo, en pacientes pediátricos, ocurrieron en menores de 16 años e incluyeron una variedad de síntomas desde disfagia hasta insuficiencia respiratoria, requiriendo tubos de alimentación gástrica y respiración artificial.

En adultos, los casos de botulismo describieron síntomas como dificultad para levantar la cabeza, disfagia y caída de párpados. Algunos requirieron hospitalización.

La FDA también señaló que el uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad en niños y en adultos, no está aprobado en EEUU.7

A continuación se proporciona información detallada sobre efectos adversos, precauciones, indicaciones, dosis, farmacocinética e interacciones de la toxina botulínica.

**Efectos adversos**

Las inyecciones de toxinas botulínicas pueden ocasionar una sensación transitoria de ardor, hematoma en el lugar de la inyección y debilidad local. Las inyecciones demasiado profundas o mal colocadas paralizan en ocasiones grupos musculares adyacentes, las dosis excesivas, incluso paralizan músculos distantes. La sobredosificación puede provocar una parálisis generalizada.

Hay informes de casos de alergia como erupciones cutáneas y síntomas semejantes a los de la infección gripal.1

* La inyección en los músculos orbitales, que se practica para tratar el blefarospamo, el espasmo hemifacial o el estrabismo, puede producir ptosis[[1]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/toxina%20botulinica.htm" \l "_ftn1" \o "), lagrimeo, fotofobia e irritación ocular. Algunos pacientes son incapaces de cerrar completamente los párpados. Otros efectos secundarios son ectropión[[2]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/toxina%20botulinica.htm" \l "_ftn2" \o "), entropión[[3]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/toxina%20botulinica.htm" \l "_ftn3" \o ") y diplopía[[4]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/toxina%20botulinica.htm" \l "_ftn4" \o ").

[[1]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/toxina%20botulinica.htm" \l "_ftnref1" \o ") Ptosis: caída de párpados.

[[2]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/toxina%20botulinica.htm" \l "_ftnref2" \o ") Ectropión: aversión del borde del párpado.

[[3]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/toxina%20botulinica.htm" \l "_ftnref3" \o ") Entropión: inversión del borde del párpado hacia el globo ocular.

[[4]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/toxina%20botulinica.htm" \l "_ftnref4" \o ") Diplopía: visión doble.

Se reduce el parpadeo, lo que puede conducir a la sequedad ocular, queratitis y lesión corneal. Se ha descrito glaucoma de ángulo cerrado. También se ha producido desviación vertical en pacientes en los que se quería corregir un estrabismo horizontal. Los pinchazos del ojo con una aguja, mientras se inyecta toxina botulínica B contra el estrabismo, han ocasionado hemorragias retrobulbares y vítreas.1

* La inyección en los músculos del cuello se emplea para tratar el tortícolis espasmódico o distonía cervical. La reacción adversa más frecuente tras esta inyección es la disfagia, pudiendo haber acumulación de saliva con riesgo de aspiración en pacientes gravemente afectados.

En noviembre de 1993 el Comité on Safety of Medicines del RU (Reino Unido) recibió 4 notificaciones de disfagia grave con asfixia en pacientes que habían recibido inyecciones de toxina botulínica A, en los músculos del cuello, como tratamiento para el tortícolis. La disfagia apareció entre 5 y 7 días después de la inyección y, en un paciente, persistió durante 5 semanas más. Se ha descrito que la disfagia es un efecto secundario habitual de la toxina botulínica tipo B, en pacientes con tortícolis espasmódico. Este efecto, a su vez, puede provocar  aspiración gástrica a los pulmones. En el RU, un paciente con antecedentes de función pulmonar reducida murió a causa de una bronconeumonía.1

La inyección de menos de 100 U en el músculo esternocleidomastoideo puede reducir la incidencia de aparición de disfagia. Los pacientes con menor masa muscular en el cuello, o aquellos en los que se les inyecta el músculo esternocleidomastoideo bilateralmente, han demostrado tener mayor riesgo de aparición de disfagia. La disfagia se atribuye a la difusión de la toxina hacia la musculatura esofágica.2

También se observan sequedad de boca, parálisis de las cuerdas vocales y debilidad de la musculatura del cuello. Ocasionalmente se ha descrito debilidad generalizada, malestar, náuseas y alteraciones visuales. Otros efectos raros son somnolencia, aturdimiento, rigidez, ptosis y cefalea. Excepcionalmente, se ha observado dificultad respiratoria con dosis elevadas.1

* La inyección en las extremidades inferiores puede causar decaimiento, dolor en las piernas y debilidad general; también, se ha descrito letargo y calambres en las piernas.1

**Tratamiento de los efectos adversos**

El uso de lágrimas artificiales puede mejorar la queratitis y la sequedad ocular. En caso de sobredosificación es necesario un tratamiento de apoyo general. Hay que controlar al paciente durante varios días para descartar signos de parálisis y, a veces, es necesaria la respiración asistida. No se ha demostrado que la antitoxina botulínica específica sea efectiva, aunque algunos investigadores consideran que su administración puede ser beneficiosa dentro de los primeros 30 minutos posteriores a la sobredosificación.1

**Precauciones**1, 3, 5

-         La toxina botulínica está contraindicada en trastornos generalizados de la actividad muscular como la miastenia gravis.

-         También está contraindicada en el embarazo y la lactancia materna.

-         Como ocurre con otros preparados biológicos, debe tenerse en cuenta la posibilidad que la toxina botulínica produzca una anafilaxia.

-         Los medicamentos a base de toxina botulínica sólo deben ser administrados por médicos con la suficiente experiencia, incluyendo el uso de equipamiento y material médico necesario. Las inyecciones, especialmente las que se administran en el cuello, deben aplicarse con sumo cuidado para evitar parálisis inintencionada.

-         Hay que evitar las inyecciones profundas o mal colocadas; antes de la inyección debe estudiarse la anatomía del individuo y cualquier alteración debida a cirugía previa.

-         Está contraindicada en caso de infección en los puntos de inyección.

-         Se deberá informar a los pacientes, o a sus cuidadores, sobre el riesgo de diseminación de la toxina y advertirles que soliciten asistencia médica de inmediato si aparecen trastornos respiratorios, del habla o de la deglución.

-         Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical o tortícolis espasmódico, de la posibilidad de sufrir disfagia, que puede ser muy leve, pero podría ser severa. Como consecuencia de la disfagia, puede aparecer aspiración, disnea y en algunos casos puede ser necesaria alimentación asistida. En casos aislados, se ha producido la muerte tras la disfagia seguida de neumonía por aspiración.

-         Se debe utilizar con precaución en pacientes con alguna enfermedad cardíaca. Se han informado reacciones adversas como arritmias e infarto de miocardio, aunque no se ha establecido la relación exacta entre los eventos y la inyección de la toxina botulínica.

**Indicaciones**3

Para toxina botulínica tipo A:

*Indicaciones aprobadas por la FDA:*

- blefarospasmo

- distonía cervical (tortícolis espasmódica)

- arrugas faciales (líneas glabelares)

- hyperhidrosis

*Indicaciones no aprobadas por la FDA:*

- acalasia

- espasticidad

- sialorrea

- vejiga neurogénica

NOTA: La toxina botulínica tipo B no se comercializa en Argentina. Su uso aprobado por la FDA es la distonía cervical

**Dosis y administración**1, 2

Deben seguirse las técnicas de administración recomendadas y las instrucciones posológicas específicas de cada medicamento e indicación.

La dosis de los preparados que contienen serotipos A ó B se expresa en términos de unidades. Cabe aclarar que las especialidades medicinales disponibles se usan a diferentes dosis para las mismas indicaciones. Además, las unidades que contiene cada especialidad (presentación comercial) son específicas de la misma y no son adecuadas para otra.

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables entre las distintas especialidades medicinales.

Se ha indicado que la diferencia, entre las especialidades de toxina botulínica A, no se limita únicamente a un ajuste numérico de la dosificación. Algunas reseñas al respecto, señalan que también difieren en la incidencia de efectos adversos.

**Farmacocinética**2

*Vía subcutánea, intramuscular:*Inyectada localmente se une rápida y firmemente al músculo. Administrada a dosis bajas es excepcional la toxicidad sistémica. El tiempo preciso para que aparezca la acción es de 2-3 días, con efectos máximos a los 5-6 días de la inyección. La duración de la misma, medida como cambio en la alineación ocular y la parálisis muscular varió entre 2 semanas y 8 meses (tiempo atribuido a al proceso de unión, internalización y regeneración de la unión neuromuscular).

**Interacciones**1, 8

La toxina botulínica no debe administrarse antes o junto con aminoglucósidos (amikacina, estreptomicina, gentamicina, neomicina, tobramicina).

También se producen interacciones con otros fármacos con actividad bloqueante neuromuscular como las lincosamidas, las polimixinas, las tetraciclinas y los relajantes musculares. Asimismo, la administración del serotipo B con aminoglucósidos o bloqueantes neuromusculares debe realizarse con precaución.

**Bibliografía**

1. Sean C Sweetman, editor. Martindale, Guía Completa de Consulta Farmacoterapeútica. 1º Edición española. Barcelona, España. Pharma Editores, 2003
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Tradicional. Base de datos del medicamento y parafaramacia. [CD. ROM] España. CGCOF. 2006
3. Clinical Pharmacology [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 11/02/08. Disponible en[http://www.clinicalpharmacology.com](http://www.clinicalpharmacology.com/)
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea] Acceso:12/02/08 Disponible en:[http://www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar/)
5. Agencia Española del Medicamento [en línea] Madrid. España. Acceso:10/07/07 Disponible en:<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/toxinaBotulinica.htm>
6. Public Citizen. Petition to the FDA requesting regulatory action concerning the possible spread of botulinum toxin (Botox, Myobloc) from the site of injection to other parts of the body. (on-line) Acceso: 11/02/08. Disponible en: <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7559>
7. U.S. Food and Drug Administration. Early Communication about an Ongoing Safety Review Botox and Botox Cosmetic(Botulinum toxin Type A) and Myobloc (Botulinum toxin Type B) (on line). EEUU. Acceso:11/02/08 Disponible en:<http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/botulinium_toxins.htm>
8. Pharma Editores S.L. (Ed), Stockley Alertas. [CD. ROM.]: Great Britain, (Edition 2006)