

# Toxina botulínica: compuestos emergentes en Chile

Álvaro Moyano V., Víctor Leddihn B.

*Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, HCUCH.*

## **SUMMARY**

*Botulinum toxin A is a vastly used therapy for treatment or management of a variety of health conditions. We are talking about a biological compound which is nowadays manufactured by many different laboratories, with distinct and specific characteristics for each one of their products. Although research and use of this toxin have been worldwide established for many years, in Chile we have been using it for over twenty years and since then its uses have been expanding to many fields. During the last few years, new toxins from different laboratories have been incorporated to our country, being necessary to know about them, their similarities and differences as well as to be aware of the uses that are approved or not for each particular drug.*

La toxina botulínica (TB) es una neurotoxina producida por *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia gram positiva y productora del cuadro clínico conocido como botulismo. Este cuadro puede ser transmitido por ingesta de comida contaminada o por heridas infectadas por la bacteria.

El médico alemán Justinus Kerner (1786-1862) es reconocido como el primero en observar el potencial terapéutico de las toxinas botulínicas en los desórdenes de movimiento hiperquinético y condiciones de disfunción autonómica, al describir detalladamente los síntomas de múltiples pacientes con brotes de botulismo, concluyendo que las toxinas que se pudieran encontrar en ciertos alimentos podrían ser utilizadas para aliviar los síntomas

de hiperactividad muscular<sup>(1)</sup>. En el año 1897 un grupo de 34 músicos belgas que habían consumido jamón ahumado, presentaron síntomas visuales y gastrointestinales característicos del botulismo; posteriormente 3 de ellos fallecieron. Muestras obtenidas de órganos de los músicos fallecidos y los restos del jamón que la banda consumió, fueron enviados a Emile van Ermengem, profesor de bacteriología de la Universidad de Ghent, Bélgica, siendo por primera vez reconocido este agente. En años posteriores en Estado Unidos se logra aislar la toxina y en estudios realizados durante los años '50 se logra comprobar que esta toxina actúa bloqueando la transmisión neuromuscular al impedir la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas de las motoneuronas.

Recién en el año 1973, el Dr. Alan B. Scott del Smith-Kettlewell Eye Research Institute utilizó la TB en experimentos con animales y en 1980 utiliza por primera vez esta toxina en humanos para el tratamiento del estrabismo, siendo aprobada para este uso por la FDA en 1989. Desde aquel año se ha aprobado el uso de este medicamento para manejo de blefaroespasmos, espasmo hemifacial y diferentes formas de distonía y espasticidad, además de diversos usos en medicina estética<sup>(2)</sup>.

La primera marca comercial de TB fue onabotulinumtoxin A (Botox®), la que fue aprobada por la FDA en el año 1989. Posteriormente otros laboratorios empezaron a sintetizar sus propias toxinas, siendo así que la FDA aprueba en el año 2009 la abobotulinumtoxin A (Dysport®) para el manejo de la distonía cervical y en el año 2011, la incobotulinumtoxin A (Xeomin®) para uso en medicina estética. En la actualidad existe una mayor variedad de toxinas disponibles en el mercado, así como también una amplia gama de indicaciones aprobadas para cada una de ellas<sup>(3)</sup>.

En Chile actualmente contamos con una gran variedad de toxinas disponibles, siendo el año 1994 cuando se inscribió por primera vez en el Registro Sanitario la marca Botox®. Posteriormente se han ido registrando nuevas marcas, incorporando en el año 2005 la toxina botulínica tipo A de origen chino (Lanzhou®), Dysport® en el año 2009, Meditoxin® en el 2010, Reage® en el 2011, y finalmente Xeomin® en el año 2015.)

### **ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN**

Existen 7 serotipos de TB las que se denominan de la A a la G, siendo los subtipos A y B los que se utilizan con finalidades terapéuticas. La TB es una molécula activa de 150-kDa que se compone de 2 cadenas polipeptídicas: una cadena ligera de 50-kDa y una cadena pesada de 100-kDa, unidas

entre sí por puentes disulfuro. La cadena pesada es la encargada de interactuar con los receptores de la terminal nerviosa en la membrana presináptica y de esta forma la molécula activa se introduce en la neurona por endocitosis mediada por receptor, de forma que la toxina permanece en una vesícula de la misma célula. La cadena ligera, que es el dominio catalítico, es entonces liberada al citoplasma de la terminal nerviosa y es la responsable de la acción de bloqueo de la sinapsis<sup>(4)</sup>.

El objetivo sobre el cual actúa la cadena liviana de la TB es el complejo SNARE, una verdadera nanomáquina intracelular involucrada en el transporte y liberación de acetilcolina y otros neurotransmisores. La acción de la TB, al igual que otras exotoxinas bacterianas, se basa en la unión a una proteína blanco específica dentro del complejo SNARE. De este modo, los distintos serotipos de TB bloquean a su vez distintas proteínas del complejo SNARE, generando usualmente un clivaje de ésta y, por lo tanto, desensamblando el complejo e impidiendo su correcta función, evitando así la fusión de la vesícula sináptica con la membrana presináptica e impidiendo la liberación de acetilcolina al espacio de la unión neuromuscular. Específicamente el serotipo A actúa sobre la proteína SNAP25, mientras que el serotipo B actúa sobre la sinaptobrevina. La acción del complejo SNARE se bloquea de forma permanente y la terminal nerviosa afectada degenera, pero la neurona no muere a causa de la toxina<sup>(4)</sup>.

### **EFFECTOS CLÍNICOS**

Los efectos clínicos de la administración de TB dependerán de la condición clínica y del órgano blanco que se esté interviniendo. De este modo, dependiendo del sitio de administración, se produce una denervación de musculatura estriada y lisa, lo que a su vez lleva a una relajación de la musculatura afectada. Además se puede producir

bloqueo de la inervación colinérgica autonómica de glándulas exocrinas, resultando en una disminución de la función de la glándula en cuestión<sup>(5)</sup>. El tiempo de inicio de acción es de 3-4 días, siendo similar para todas las presentaciones. El efecto de la quimiodenervación de la TB es temporal, ya que eventualmente la toxina es metabolizada y tanto los complejos SNARE como las terminales nerviosas afectadas, se regeneran. Una vez completado el proceso, la función de la terminal nerviosa es restaurada, se reinicia la transmisión nerviosa y se recupera la función del órgano blanco. Este es un proceso que suele tomar varios meses, en general de 3 a 6.

### **EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES**

En general, como ante todo tratamiento farmacológico, nos podemos enfrentar a efectos secundarios no deseados luego de la administración de TB, los cuales no suelen ser tan raros y son todos reversibles. Los principales efectos secundarios que encontraremos pueden ser: ligera debilidad en el sitio de inyección, dolor local, y un síndrome gripal reactivo (fiebre, debilidad generalizada, fatiga)<sup>(6)</sup>.

A su vez, es importante siempre tener presente ciertas precauciones y las contraindicaciones al uso de TB, a saber: hipersensibilidad a componentes del preparado, infección en el sitio de inyección, embarazo y lactancia, uso de aminoglicósidos, enfermedad neuromuscular o coagulopatías.

### **FORMULACIONES DISPONIBLES EN CHILE**

Como se mencionó previamente, en la actualidad en Chile contamos con 6 tipos de TB en el mercado (Tabla 1). Todas estas toxinas se encuentran disponibles como polvos para solución inyectables y son del subtipo A, por lo que actúan mediante la inactivación de la proteína SNAP25 del complejo SNARE, pero a pesar de pertenecer al mismo sub-

tipo y de actuar sobre el mismo objetivo, difieren en sus características fisicoquímicas, dosis, indicaciones aprobadas y frecuencia de efectos adversos. Por otra parte, no existe una tasa de conversión de dosis entre marcas, debido a que son productos biológicos y las unidades de actividad biológica son propias de cada producto<sup>(7,8)</sup>. Debido a esto, todas las presentaciones comerciales tienen un nombre diferente para su compuesto activo para facilitar el uso de la droga y asegurar su correcta dosificación.

A diferencia de otros fármacos de moléculas más simples, los fármacos biológicos son grandes moléculas de mayor complejidad, por lo que sus procesos de fabricación, validación para usos clínicos y de comparación entre los distintos productos son también más complejos y requieren de muchas etapas tanto *in vitro* como *in vivo*, y aún al finalizar estas etapas no podemos establecer una relación de bioequivalencia entre moléculas, sino que se utiliza el término “biosimilar” (acuñado por la National Library of Medicine) para describir las relaciones entre estos fármacos<sup>(9)</sup>.

Algunas de las características más importantes son, por ejemplo, el peso molecular de cada preparado, los que difieren entre las distintas toxinas comercializadas. Esto se explica por las proteínas asociadas a la neurotoxina que acompañan al principio activo y que son particulares a cada preparación. Este complejo de proteínas se establece durante los períodos de crecimiento y purificación de la toxina, que a la vez son diferentes en cada laboratorio<sup>(10)</sup>. Dentro de este punto destacan Botox<sup>®</sup> con 900-kDa y Dysport entre 500 y 900-kDa, lo que hace que presenten un mayor riesgo de producir respuesta inmunológica por la presencia de estas proteínas extrañas a nuestro organismo, además de producir ciertos efectos como toxicidad oral, permitiendo que entren a la circulación sistémica de ser consumidas por esta vía. Los otros preparados no presentan información específica sobre este

**Tabla 1. Comparación de principales características de toxinas botulínicas (TB) disponibles en Chile**

CARÁCTERÍSTICAS	Botox®	Lanzhou®	Dysport®	Meditoxin®	Reage®	Xeomin®
<b>Tipo de TB</b>	Onabotulinumtoxin A	Clostridium botulinum toxina tipo A	Abobotulinumtoxin A	Toxina de Clostridium botulinum tipo A	Toxina Clostridium botulinum tipo A	Incobotulinumtoxin A
<b>Compañía</b>	ALLERGAN INC. CALIFORNIA	HUGH SOURCE (INTERNATIONAL) LTD.	IPSEN BIOPHARM LIMITED	MEDY-TOX INC.	HUGEL INC.	MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
<b>Mecanismo de acción</b>	Inactivación SNAP 25	Inactivación SNAP 25	Inactivación SNAP 25	Inactivación SNAP 25	Inactivación SNAP 25	Inactivación SNAP 25
<b>Peso molecular</b>	900 kD	sin información	500 - 900 kD	sin información	sin información	150 kD
<b>Presentación</b>	polvo para solución inyectable	polvo liofilizado 5 mg de gelatina	liofilizado	polvo liofilizado	liofilizado	liofilizado
<b>Excipientes</b>	0,5 mg de albúmina humana 0,9 mg de cloruro de sodio	25 mg de dextrano 40 25 mg de sacarosa	125 mcg de albúmina humana 2,5 mg de lactosa	albúmina sérica cloruro de sodio	albúmina sérica cloruro de sodio	albúmina humana sacarosa
<b>Unidades por vial</b>	50 - 100 - 200	50 - 100	300 - 500	50 - 100 - 200	50 - 100 - 200	50 - 100
<b>Conservación</b>	Almacenamiento entre -5°C y -20°C	Almacenamiento entre -5°C y -20°C.	Almacenamiento entre 2°C y 8°C. no congelar.	Almacenamiento entre 2°C y 8°C.	Almacenamiento entre 2°C y 8°C. no congelar.	Almacenamiento a no más de 25°C
<b>Período de eficacia pre-reconstitución</b>	36 meses	36 meses	24 meses	36 meses	36 meses	36 meses
<b>Período de eficacia post-reconstitución</b>	3 días refrigerado y en oscuridad	4 horas refrigerado	8 horas refrigerado	24 horas refrigerado	24 horas refrigerado	24 horas refrigerado

Información obtenida de <http://registrosanitario.ispch.gob.cl>

punto, a excepción de Xeomin®, el cual posee el peso molecular más bajo, de sólo 150-kDa, ya que es la única que no cuenta con estas proteínas asociadas, estando compuesta sólo por ambas cadenas (ligera y pesada) de la neurotoxina, lo que le permite presentar menos riesgo de generar resistencia inmunológica. Se podría pensar que al tener o no estas proteínas dentro de su composición y, por lo tanto, poseer pesos moleculares distintos, encontraríamos diferencias respecto a la mayor o menor difusión del fármaco una vez inyectado a los tejidos, pero la evidencia de esto no es consistente y los últimos estudios realizados postulan que la presencia de proteínas de complejo en la preparación del producto no reducen la propagación ni di-

fusión de la toxina<sup>(11)</sup>. Esto se asocia a que además ha sido postulado que el peso y tamaño molecular no afectan la actividad biológica del fármaco, ya que se disocian rápidamente luego de la dilución y preparación del mismo, y las publicaciones muestran valores iguales o mayores al 85% de la proteína libre de 150-kDa previo a la inyección en los tejidos.

Otra característica a destacar son los excipientes incluidos en las distintas presentaciones. Mientras que casi todas poseen principalmente albúmina asociada a cloruro de sodio o sacarosa, Lanzhou® destaca por poseer 5 mg gelatina y 25 mg de dextrano 40, sin contar con albúmina. La presencia

de estas sustancias estaría asociada con fenómenos cutáneos irritativos en sitio de inyección.

Por último, es importante mencionar las diferencias en la forma de conservación. En este aspecto, destaca Xeomin® por permitir ser almacenado a un máximo de 25°C, lo que se debe al hecho de no presentar otras proteínas asociadas a su formulación, mientras que el resto necesitan temperaturas de almacenamiento menores a 8°C o incluso menores a -5°C (Botox® y Lanzhou®) y, por otra parte, el almacenamiento post reconstitución, donde destaca Botox® que dura 3 días refrigerado y en oscuridad, versus el resto que sólo necesitan refrigeración, pero en contraparte duran solamente entre 4 y 24 horas. Esto último repercute en términos prácticos en la comodidad respecto al uso y manejo de los distintos productos, ya que algunos requieren medidas menos complejas para su almacenamiento o permiten más tiempo de vida útil eficaz luego de su reconstitución.

Con respecto a la duración del efecto del fármaco, la evidencia no es concluyente. Existen diversos estu-

dios que avalan la mayor duración de una u otra fórmula, pero esto no ha sido comprobado de manera consistente. Lo mismo ha ocurrido con el perfil de efectos adversos, existiendo grandes similitudes en las reacciones al medicamento en todos los estudios.

### Indicaciones aprobadas por ISP

Respecto a las indicaciones del uso de cada una de las opciones de TB, es importante conocer que no todos los productos están actualmente aprobados por el ISP para todos los usos (Tabla 2). En la actualidad, la única TB que se encuentra aprobada para todo uso (manejo de espasticidad, distonías, espasmos, estética, estrabismo, incontinencia urinaria, hipersecreción glandular y manejo de dolor) es Botox®. El resto de TB de más reciente inclusión tiene usos aprobados de forma más restringida, por el momento.

En términos generales, y a la fecha de desarrollo de este escrito, todas están aprobadas para el manejo del blefaroespasma y manejo estético de líneas glabellares, mientras que la mayoría se encuentran

**Tabla 2. Usos de toxina botulínica aprobados por el ISP en Chile**

USOS APROBADOS POR ISP	Botox®	Dysport®	Meditoxin®	Reage®	Lanzhou®	Xeomin®
Estrabismo	X				X	
Blefaroespasma	X	X	X	X	X	X
Bruxismo	X					
Espasticidad por PC en niños	X	X	X	X	X	
Espasticidad	X		X	X	X	X
Distonías, mioclonías	X		X		X	
Espasmo hemifacial	X	X			X	
Torticolis espasmódica	X	X			X	X
Mioclonía palatina, disfonía	X					
Líneas glabellares	X	X	X	X	X	X
Hiperhidrosis axilar	X	X				
Incontinencia urinaria por hiperactividad	X					
Profilaxis cefalea en migraña crónica	X					

Información obtenida de <http://registrosanitario.ispch.gob.cl>

aprobadas para manejo de espasticidad en adultos (excepto Dysport®) y de la espasticidad por parálisis cerebral en niños (excepto Xeomin®). La tortícolis espasmódica no se encuentra aprobada para el uso de Meditoxin® ni Reage®. Algunas condiciones se encuentran aprobadas sólo para 3 formulaciones, como las distonías y mioclonías (Botox®, Meditoxin® y Lanzhou®) o el espasmo hemifacial (Botox®, Dysport® y Lanzhou®), mientras otras sólo tienen aprobación de tratamiento por 2 tipos de TB distintas, como el estrabismo (Botox® y Lanzhou®) y la hiperhidrosis axilar (Botox® y Dysport®). Finalmente cabe destacar que varias condiciones patológicas se encuentran sólo aprobadas para uso exclusivo de Botox®, como el bruxismo, mioclonía palatina, disfonía espasmódica, incontinencia urinaria por hiperactividad del músculo detrusor y como profilaxis de cefalea en migraña crónica.

### CONCLUSIONES

El uso de la TB ha demostrado ser útil para el manejo de gran variedad de condiciones clínicas, presentando además ventajas como tener efectos secundarios mínimos, ser de administración relativamente fácil y tener un efecto que es reversible, pero teniendo en cuenta una principal desventaja que es su alto costo.

Actualmente en Chile contamos con una variedad de TB en el mercado, pero a pesar de que todas pertenecen al mismo serotipo y en términos generales actúan de la misma forma, generando efectos similares sobre el organismo, hay que tener presente que son productos biológicos y como tal, presentan diferencias considerables dentro de lo que es su estructura y funcionamiento. Lamentablemente, debido a esto no contamos con equivalencias precisas entre uno y otro, lo que hace importante conocer la forma de uso y las indicaciones, así como las dosis de cada toxina respecto a cada posible uso clínico.

No debemos olvidar que esta opción terapéutica es relativamente novedosa (uso aprobado hace menos de 30 años), especialmente en Chile (menos de 25 años), y que, por lo tanto, la evidencia de su eficacia y de las dosis óptimas en el tratamiento de ciertas condiciones clínicas, no está del todo clarificadas para todos los compuestos que tenemos a nuestra disposición.

Aún queda un largo camino por recorrer y a pesar de que aún se planteen restricciones para el uso de estos productos en ciertas patologías, es innegable que cada vez se van sumando más indicaciones para este tipo de terapia. Y nueva evidencia aparece cada día, lo que nos permitirá tener claridad respecto a las similitudes, pero más aún las particularidades de cada una de las herramientas con las que contamos.

## REFERENCIAS

1. Jabbari B. History of botulinum toxin treatment in movement disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2016;6:394.
2. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm* 2008;115:559–65.
3. Frevert J. Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs R D*;15:1–9.
4. Alter KE, Wilson NA. Botulinum neurotoxin injection manual. 2015.
5. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001;8 Suppl 5:21–9.
6. Papavasiliou AS, Nikaina I, Foska K, Bouros P, Mitsou G, Filiopoulos C. Safety of botulinum toxin a in children and adolescents with cerebral palsy in a pragmatic setting. *Toxins (Basel)* 2013;5:524–36.
7. Wenzel RG. Biosimilars: Illustration of scientific issues in two examples. *Am J Heal Pharm* 2008 Jul 15;65(14 Supplement 6):S9–15.
8. Brashear A. Clinical Comparisons of Botulinum Neurotoxin Formulations. *Neurologist* 2008;14:289–98.
9. Morales MV, Payares K, Zuluaga A. Conocimientos básicos sobre la toxina botulínica para una utilización terapéutica segura. *Rev Col Med Fis Rehab* 2013;23:147–59.
10. Panjwani N, O’Keeffe R, Pickett A. Biochemical, functional and potency characteristics of type A botulinum toxin in clinical use. *Botulinum J* 2008;1:153.
11. Kerscher M, Roll S, Becker A, Wigger-Alberti W. Comparison of the spread of three botulinum toxin type A preparations. *Arch Dermatol Res* 2012;304:155–61.
12. Eisele K-H, Fink K, Vey M, Taylor H V. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. *Toxicon* 2011;57:555–65.

### CORRESPONDENCIA



Dr. Álvaro Moyano Vera  
Servicio de Medicina Física y Rehabilitación  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
E-mail: amoyano@hcuch.cl  
Fono: 562 2978 8040