

## FÁRMACO DEL MES (Febrero 2013)

Cátedra de Farmacología,  
Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín

### FÁRMACO-EVIDENCIA

## ONABOTULINUMTOXINA A, TOXINA DE BOTULISMO

### Consideraciones básicas

La toxina del botulinum (onabotulinumtoxina A) descrita por primera vez por Justinus Kerner como método terapéutico, es una sustancia altamente tóxica utilizada en procedimientos médicos y cosméticos. El onabotulinumtoxina A funciona como un relajante muscular para pacientes con espasmos y tiene grandes expectativas como tratamiento para el estrabismo debido a que es un procedimiento menos invasivo que la cirugía actual. Se produce de la fermentación del *Clostridium botulinum* tipo A.

En tratamientos cosméticos, onabotulinumtoxina A posee un gran potencial en la reducción y disminución de arrugas o líneas glabellares de moderadas a severas en pacientes menores a 65 años. También tiene propiedades anti-transpirantes en casos de hiperhidrosis axilar. Para el tratamiento de arrugas, el médico administra una inyección con una cantidad mínima de la toxina en la frente o en la mejilla para eliminar las líneas formadas en estas regiones; para el tratamiento de la transpiración, se administra una inyección en las regiones donde se da más la sudoración (espalda, axilas).

Aunque el onabotulinumtoxina A tiene sus propiedades tóxicas conocidas, ha sido investigada en múltiples procesos neurológicos (migraña, parálisis cerebral, dolores en espalda baja, sialorrea) como tratamiento y sus futuras indicaciones están por aparecer a futuro.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/botox.html>

<http://www.mayoclinic.com/health/botox/MY00078>

Diferenciar de Toxina botulínica B, Rimabotulinumtoxina B. <http://www.drugs.com/monograph/botulinum-toxin-type-b.html>

## Perfil Farmacológico:

### Estructura molecular:

$C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$

### Peso molecular:

150000 kDa

### Mecanismo de acción:

Esta neurotoxina del *Clostridium botulinum* evita la liberación del ACh de la vesícula presináptica. Cesando la contracción del músculo bloqueando la transmisión del impulso nervioso. Se le ha llamado una denervación química parcial.

**Biodisponibilidad:** inmediata y absoluta

**Vida media:** Aproximadamente 31 días

[http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Pharmacokinetics\\_of\\_botulinum\\_neurotoxin\\_serotypes:\\_Implications\\_for\\_Infant\\_Botulism](http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Pharmacokinetics_of_botulinum_neurotoxin_serotypes:_Implications_for_Infant_Botulism)

**Metabolismo y Eliminación:** Metabolismo sistémico por proteasas y eliminado en orina. Sin clara evidencia del mecanismo de metabolismo y eliminación

### Dosis y vía de administración:

- Blerafoespasmo: Vía IM; 1.25-2.5 unidades inyectadas a la parte medial y lateral del orbicularis oculi del párpado superior y parte lateral del orbicularis oculi del párpado inferior.
  - La dosis puede ser aumentada hasta el doble de la primera dosis si la respuesta inicial dura menos de 2 meses. No se debe exceder 200 unidades en un período de 30 días

- Disonía cervical: Vía IM; Inicialmente, 236 unidades es la dosis media (rango del 25 al 75 percentil, de 198-300 unidades) dividida entre los músculos afectados (dosis máxima:  $\leq 50$  unidades/sitio). Se recomienda que las dosis subsecuentes sean basen en la posición de la cabeza y el cuello, localización del dolor, hipertrofia muscular, respuesta del paciente y reacciones adversas anteriores. Dosis menores de 100 unidades se recomienda que sean inyectadas a los esternocleidomastoideos, para evitar disfagia.
- Estrabismo: Vía IM;
  - En caso de estrabismo horizontal y músculos verticales afectados, se recomienda 1.25-5 unidades por músculo.
  - En caso de estrabismo horizontal con 20-50 dioptría prismática, se recomienda 2.5-5 unidades por músculo.
  - En caso de parálisis persistente del VI par (mayor de 1 mes): 1.25-5 unidades en el músculo recto medial.
- Hiperhidrosis axilar primaria: Vía intradérmica; 50 unidades/axila. Se debe de distribuir la inyección en múltiples sitios (10-15 sitios). Puede repetirse cuando efecto clínico disminuya.
- Espasticidad de extremidades superiores: Vía IM;
  - Bíceps: 100-200 unidades divididas en 4 sitios.
  - Flexor carpi radialis: 12.5-50 unidades en un sitio.
  - Flexor carpi ulnaris: 10-50 unidades en un sitio.
  - Flexor digitorum profundus: 15-50 unidades en dos sitios.
  - Flexor digitorum sublimis: 15-50 unidades en 1 o dos sitios.
- Migraña crónica: Vía IM; 5 unidades/0.1 ml por cada sitio.
  - Frontal: 10 unidades en cada lado.
  - Corrugator: 5 unidades a cada lado.
  - Procerus: 5 unidades en 1 sitio.
  - Occipitalis: 15 unidades divididas en 3 lados.
  - Temporalis: 20 unidades divididas en 4 sitios.
  - Trapezius: 15 unidades divididas en 3 sitios.
  - Músculos cervicales: 20 unidades divididas en 4 sitios.
- Sobre-reactividad del detrusor, asociada a condición neurológica: (Inyección intra-detrusor)
  - 200 unidades/30 mL.
- Uso cosmético: Vía IM;

- Disminución de líneas glaberales: Inyectar 0.1mL (4 unidades) en cada uno de 5 sitios (2 en el corrugador, 1 en procerus) para una dosis inicial total de 0.5mL (20 unidades). No se recomienda repetir dosis antes de 3 meses.

**Categoría en el embarazo:** C

**Advertencias:**

- FDA
  - Los efectos de la toxina botulínica puede propagarse desde el área de inyección y producir síntomas consistentes de la toxina. Estos síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, visión borrosa, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria, dificultad para respirar. Estos síntomas han sido reportados horas a semanas después de la inyección. La dificultad para tragar y respirar puede ser potencialmente mortal y la muerte se ha reportado.
- Contraindicaciones
  - Hipersensibilidad
  - Enfermedad neuromuscular
  - Infección en el sitio de inyección propuesto
  - Infecciones urinarias si la inyección se debe a Tx por anomalía en la vejiga
- Precauciones
  - Evitar inyecciones cerca del músculo elevador del párpado para minimizar el riesgo de ptosis
  - Existe riesgo de compromiso respiratorio y muerte en niños tratados por espasticidad asociada a parálisis cerebral
  - Toxicidad sistémica

**FÁRMACO-EVIDENCIA**

Nivel de evidencia	Patología /	Conclusión importante	Cantidad	Año
--------------------	-------------	-----------------------	----------	-----

	enfermedad	del estudio		
<b>Metanálisis</b>			<b>36</b>	
<b>Comparison of posterior internal anal sphincter myectomy and intrasphincteric botulinum toxin injection for treatment of internal anal sphincter achalasia: a meta-analysis</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22806601">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22806601</a>	Acalasia de esfínter anal interno	Miectomía del esfínter es más efectiva	1	2012
<b>Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535858">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535858</a>	Migraña	Pequeño / modesto beneficio, no asociado con menos episodios de migraña	3	2012
<b>Botulinum toxin for vaginismus treatment</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507920">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507920</a>	Vaginismo	Intervención razonable. No hay comparación con estudios clínicos randomizados con placebo	1	2012
<b>Botulinum toxin for the treatment of strabismus</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336817">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336817</a>	Estrabismo	No es posible establecer información sobre el efecto de dosis	1	2012
<b>Botulinum toxin injections for adults with overactive</b>	Síndrome de vejiga sobreactiva	Efectivo para síntomas refractarios	2	2011

bladder syndrome <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161392">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161392</a>				
<b>Botulinum toxin and anal fissure: efficacy and safety systematic review</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822595">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822595</a>	Fisura anal	Opción mínimamente invasiva	7	2012
<b>Botulinum toxin for subacute/chronic neck pain</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735434">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735434</a>	Dolor de cuello subagudo/crónico	No se confirma su utilidad	2	2011
<b>Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: systematic review and meta-analysis</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20822798">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20822798</a>	Epicondilitis crónica lateral	Efectivo y mínimamente invasivo	1	2011
<b>Systematic review of the effectiveness of botulinum toxin or radiotherapy for sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676117">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676117</a>	Sialorrea en esclerosis amiotrófica lateral	Efectiva y bien tolerada	1	2009
<b>ECC: TOTAL ESTUDIOS CLÍNICOS: pubmed</b>			<b>1046</b>	

<b>Reacciones Adversas serias</b>				
<a href="http://reference.medscape.com/medline/abstract/15831014">http://reference.medscape.com/medline/abstract/15831014</a>	Anafilaxis			2005
<a href="http://www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-1-4160-6911-9..00068-2&amp;isbn=978-1-4160-6911-9&amp;sid=1410559301&amp;uniqueId=403340349-4#4-u1.0-">http://www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-1-4160-6911-9..00068-2&amp;isbn=978-1-4160-6911-9&amp;sid=1410559301&amp;uniqueId=403340349-4#4-u1.0-</a>	Compromiso respiratorio y muerte			2007
OP. EXP		INDICACIÓN		FECHA
APROBACIONES FDA		Aprobación inicial Uso Cosmético Hiperhidrosis axilar Espasticidad extremidades superiores Migraña Vejiga hiperactiva		1989 1991 2004 2010 2011 2013
APROBACIONES EMEA <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Botox_29/WC500010943.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Botox_29/WC500010943.pdf</a>		Desorden neuromuscular. Hiperhidrosis		1994 2002
Total Publicaciones pubmed: Title, botulinum toxin			6079	

Autores:

Jorge Lopez

Santiago Prieto

Rodrigo Mata

Saraelsy Monterroso

Cynthia Nitsch

Andrea Trigueros

Dr. Estuardo Tercero Muxi

Dr. Gustavo Steiger

Dra. Gladys Cruz

### **Bibliografía:**

- 1 Garcia-Ruiz PJ. Applications of botulinum toxin in Neurology Med Clin (Barc). 2013 Feb 20. doi: 10.1016/j.medcli.2012.12.015



- 2 Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Human response to botulinum toxin injection; type B compared with type A. *Neurology* 1997;49:189-194.
- 3 Borodic GE and Pearce LB, "New Concepts in Botulinum Toxin Therapy," *Drug Saf*, 1994, 11(3):145-52.[PubMed 7811397]
- 4 "Clinical Use of Botulinum Toxin," *Arch Neurol*, 1991, 48(12):1294-8.
- 5 Glogau R, Kane M, Beddingfield F, Somogyi C, Lei X, Caulkins C, Gallagher C. OnabotulinumtoxinA: a meta-analysis of duration of effect in the treatment of glabellar lines. *Dermatol Surg*. 2012 Nov;38(11):1794-803. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02582.x. Epub 2012 Oct 26.
- 6 Naumann, M., Carruthers, A., Carruthers, J., Aurora, S. K., Zafonte, R., Abu-Shakra, S., Boodhoo, T., Miller-Messana, M. A., Demos, G., James, L., Beddingfield, F., VanDenburgh, A., Chapman, M. A. and Brin, M. F. (2010), Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications. *Mov. Disord.*, 25: 2211–2218. doi: 10.1002/mds.23254