

PMN/JRS/CMC/MAG/DMR/FME/mms

SANTIAGO, 20 de Junio de 2014.

## NOTA INFORMATIVA DE FARMACOVIGILANCIA

### **Las unidades de los diversos productos que contienen toxina botulínica no son equivalentes y se debe tener gran precaución cuando se cambia de producto**

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum* de la que se han identificado siete serotipos diferentes, de los cuales dos se han desarrollado comercialmente (A y B) y una de ellas (Toxina *Clostridium Botulinum* Tipo A) está presente en nuestro país, para uso en distintas condiciones espásticas, como también en cosmética. La toxina actúa penetrando la célula nerviosa y bloqueando la liberación de un neurotransmisor llamado acetilcolina, provocando una supresión transitoria de la función nerviosa, lo que causa una parálisis flácida. Cuando se administra por vía inyectable, la debilidad provocada se mantiene restringida al área inyectada. La recuperación total de la función nerviosa se produce hacia los tres meses, con una mejoría paulatina que comienza a los 28 días<sup>1</sup>.

La toxina botulínica es una proteína biológica. Las proteínas corresponden a moléculas grandes y complejas, producidas y purificadas a partir de organismos vivos. Tanto las características físicas, químicas y biológicas, como las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada producto biológico, están relacionadas con los métodos utilizados para su producción; 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, etc. De esta forma, cualquier variación en cualquiera de estas etapas, genera una preparación única de la misma proteína con efectos potencialmente diferentes<sup>2</sup>.

La potencia de la toxina botulínica se expresa en un tipo particular de unidades llamadas "unidades ratón", que representan la cantidad de toxina capaz de matar al 50% de un tipo particular de ratones<sup>1</sup>. Hasta el día de hoy, si bien se han hecho intentos de establecerlas<sup>3-5</sup>, no se dispone de equivalencias definidas entre las unidades ratón de los distintos productos comerciales, ni se ha estandarizado una definición de unidades internacionales para estos productos. De esta forma, tanto la Agencia de Medicamentos de Estados Unidos, FDA, como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, han establecido muy claramente que las unidades de toxina botulínica no son intercambiables entre los distintos medicamentos que la contienen<sup>6,7</sup>. Esta misma condición se recoge en los registros sanitarios aprobados en Chile que contienen toxina *Clostridium Botulinum* Tipo A<sup>8</sup>. A lo anterior, se suma que los distintos productos podrían tener diferentes tasas de difusión en los tejidos, lo cual podría incidir en su perfil de seguridad<sup>9</sup>. Ya en una resolución emitida por este Instituto el año 2009, se señalaba que con el uso de este producto podrían producirse, raramente, efectos adversos relacionados con la diseminación de la toxina a puntos distantes del lugar de administración; efectos que podrían manifestarse como debilidad muscular excesiva, dificultad para tragar, neumonía por aspiración, trastornos del habla y problemas para respirar, con desenlace mortal en algunos casos<sup>10</sup>.

Por lo expuesto, esta Agencia llama a tener presente esta situación cuando, por cualquier razón, se deba cambiar de producto en pacientes en tratamiento con toxina botulínica. En tales casos, los profesionales de la salud a cargo deben seguir las siguientes recomendaciones:

- Ser precavidos al interpretar los diferentes factores de conversión propuestos por la literatura, pues los rangos de dosis pueden variar entre toxinas botulínicas obtenidas de distintos fabricantes.
- Seguir las técnicas de administración recomendadas y las instrucciones posológicas específicas para cada producto e indicación aprobada.
- Comenzar con la dosis más baja efectiva y titular individualmente la dosis requerida por cada paciente.
- Estar muy atento a la respuesta clínica del paciente.
- Advertir a los pacientes sobre los efectos adversos que podrían experimentar con el uso de este medicamento, los que también podrían aparecer luego del cambio del producto. En estos casos, es importante que el paciente busque ayuda profesional inmediata.
- Notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia cualquier sospecha de reacción adversa asociada a toxina botulínica, señalando marca comercial, número de lote y dosis, de la manera más completa posible.

Es importante, además, que los sistemas de abastecimiento y distribución de productos farmacéuticos que contienen toxina botulínica, tomen las medidas necesarias para que los profesionales de la salud estén adecuadamente informados acerca del producto que está disponible, tanto al momento de prescribirlo como de administrarlo, como también, de aquellas situaciones en las cuales, por cualquier razón, se produzca la sustitución en el suministro de un producto determinado por otro diferente.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido sólo 1 notificación de sospecha de reacción adversa relacionada con toxina botulínica desde el año 1995<sup>11</sup>.

El Instituto de Salud Pública recuerda a los profesionales de la salud que deben notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia, cualquier sospecha de reacción adversa, tanto de toxina botulínica como de cualquier otro medicamento, especialmente si se trata de reacciones adversas graves.



**DR. RICARDO FABREGA LACOA**  
**DIRECTOR (TP)**  
**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
DIRECTOR

## Referencias:

1. R. Calderón-González, R.F. Calderón-Sepúlveda. Tratamiento de la espasticidad en parálisis cerebral con toxina botulínica. *Rev Neurol* 2002; 34 (1): 52-59.
2. María Victoria Morales, Kelly Payares, Andrés Zuluaga. Conocimientos básicos sobre la toxina botulínica para una utilización terapéutica segura. *Rev Col Med Fis Rehab* 2013; 23(2): 147-159.
3. Poulain B, Trevidic P, Clave M et al. Clinical equivalence of conventional OnabotulinumtoxinA (900 KDa) and IncobotulinumtoxinA (neurotoxin free from complexing proteins - 150 KDa): 2012 multidisciplinary French consensus in aesthetics. *J Drugs Dermatol*. 2013 Dec;12(12):1434-46.
4. Brown M1, Nicholson G, Ardila MC, Satorius A, Broide RS, Clarke K, Hunt T, Francis J. Comparative evaluation of the potency and antigenicity of two distinct BoNT/A-derived formulations. *J Neural Transm*. 2013 Feb;120(2):291-8. doi: 10.1007/s00702-012-0854-3.
5. Karsai S, Raulin C. Current evidence on the unit equivalence of different botulinum neurotoxin A formulations and recommendations for clinical practice in dermatology. *Dermatol Surg*. 2009 Jan;35(1):1-8. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34375.
6. FDA. Information for Healthcare Professionals: OnabotulinumtoxinA (marketed as Botox/Botox Cosmetic), AbobotulinumtoxinA (marketed as Dysport) and RimabotulinumtoxinB (marketed as Myobloc). Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174949.htm>. (Consultado 17.06.2014).
7. AEMPS. Nota informativa sobre toxina botulínica: (Botox®, Dysport®, Neurobloc®, vistabel®): riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/ql/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI\\_2007-11\\_toxina-botulinica.htm](http://www.aemps.gob.es/ql/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI_2007-11_toxina-botulinica.htm). (Consultado 17.06.2014).
8. ISP. Base de datos institucional GICONA, [Consultada: 07/04/2014].
9. Matthew A. Brodsky, David M. Swope & David Grimes. Diffusion of Botulinum Toxins. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012;2. pii: tre-02-85-417-1. Epub 2012 Aug 6.
10. ISP. Resolución exenta N°794/2009. Establece incluir información en los folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen Toxina Botulínica tipo A o Toxina Botulínica tipo B como principio activo. Disponible en <http://www.ispch.cl/resolucion/medicamentos/establece-incluir-informacion-en-los-folletos-de-informacion-al-profesional>
11. ISP. Base de datos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, subdepartamento de Farmacovigilancia. [Consultada:17/06/2014].