



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

PARA: PROFESIONALES DE LA SALUD

**DE: MAGÍSTER ERIC CONTE
DIRECTOR NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS**

ALERTA 2009
**REACCIONES ADVERSAS SISTÉMICAS ASOCIADAS A LA DISEMINACIÓN DE LA TOXINA
BOTULÍNICA TIPO A, A LUGARES DISTANTES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN**

La toxina botulínica es una neurotoxina, elaborada por la bacteria *Clostridium botulinum*, que actúa impidiendo la liberación de acetilcolina (neurotransmisor necesario para producir contracción muscular) en las uniones neuromusculares o en otras uniones colinérgicas y produce una denervación parcial reversible de los músculos donde se inyecta o de las glándulas ecrinas. Por lo que el efecto farmacológico esperado a nivel local es debilidad muscular.

EN ATENCIÓN AL ANÁLISIS DE ALERTAS E INVESTIGACIONES DESARROLLADAS POR AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS HOMÓLOGAS Y EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERAMOS PERTINENTE PRESENTAR A USTEDES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN.

Ámbito Internacional

El grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado los datos disponibles sobre el riesgo de aparición de efectos adversos graves debidos a la diseminación de la toxina botulínica. Se han notificado casos graves de debilidad muscular, disfagia o neumonía por aspiración, supuestamente relacionados con la diseminación de la toxina botulínica tras el uso de medicamentos que la contienen. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Hasta el momento en el Sistema Español de Farmacovigilancia se han recibido 12 notificaciones de casos graves relacionados con medicamentos que contienen toxina botulínica. Ocho de estos pacientes tuvieron uno o varios de los siguientes síntomas relacionados con la diseminación de la toxina: disfagia (5), debilidad muscular (6) y neumonía (2). Del total de casos graves seis ocurrieron en niños menores de 13 años, uno de ellos tuvo un desenlace mortal.

Posteriormente, la agencia regulatoria de medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration -FDA), recibió reportes de reacciones adversas sistémicas incluyendo compromiso respiratorio y muerte, tras el uso de las toxinas botulínicas tipo A y B. Estos efectos adversos fueron reportados tanto con los usos aprobados como no aprobados por la FDA.

Las reacciones reportadas son sugestivas de botulismo, el cual ocurre cuando la toxina botulínica se disemina en el cuerpo más allá del sitio donde fue inyectada.

Los casos más serios han incluido: hospitalización y muerte, los cuales se produjeron principalmente en los niños tratados con parálisis cerebral asociada a espasticidad de las extremidades.

El uso de las toxinas botulínicas en el tratamiento de la espasticidad de las extremidades en niños y adultos no es un uso aprobado en los Estados Unidos.

Estas reacciones adversas sistémicas graves se produjeron tras el tratamiento de una variedad de condiciones usando un amplio rango de dosis de toxina botulínica.

La FDA está consciente de que la literatura describe el uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad de extremidades en niños y adultos. La seguridad, eficacia y dosificación de las toxinas botulínicas no han sido establecidas para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades en niños con parálisis cerebral o su uso en cualquier condición en niños menores de 12 años de edad.

La sección de advertencias de las monografías de estos productos resalta la importancia de las reacciones adversas sistémicas, incluyendo la severa dificultad para tragar y respirar que han ocurrido en pacientes con alteraciones neuromusculares después de la inyección local de una dosis tónica de toxina botulínica.

Ámbito Nacional

Al Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se han reportado 12 notificaciones de sospechas de reacciones adversas, 7 nacionales y 5 internacionales. De los 7 casos reportados a nivel nacional, 5 reportaban efectos adversos sistémicos en niños menores de 10 años con el uso de toxina botulínica para el tratamiento de Espasticidad. Entre los efectos sistémicos reportados se destacan: parálisis flácida generalizada, disfagia y disfonía.

Consideraciones para los profesionales de la salud

- Cuando la toxina botulínica es utilizada como se indica, se espera que actúe a nivel local, paralizando temporalmente un músculo o un grupo de varios músculos. La diseminación distante de la toxina ocurre cuando la toxina botulínica se dispersa más allá de los músculos diana a un área distante del cuerpo desde el sitio de la inyección. De acuerdo a la literatura consultada, las situaciones que causan diseminación de la toxina son las administraciones demasiado profundas o mal puestas y las dosis excesivas.
- Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables entre los distintos productos que la contienen.
- Estar alerta ante la posibilidad de efectos sistémicos tras la administración de toxinas botulínicas como: disfagia, disfonía, debilidad, disnea o dificultad respiratoria. Estos efectos se han reportado tan pronto como un día y tan tarde como después de varias semanas de tratamiento.
- Proporcionar a los pacientes y a los cuidadores la información que necesitan para ser capaces de identificar los signos y síntomas de efectos sistémicos después de recibir una inyección de toxina botulínica y advertirles que soliciten asistencia médica de inmediato si aparecen trastornos respiratorios, del habla o de la deglución.
- Los medicamentos a base de toxina botulínica sólo deben ser administrados por médicos con la experiencia suficiente, incluyendo el uso del equipo necesario.
- Deben seguirse las técnicas de administración recomendadas y las instrucciones posológicas específicas de cada medicamento e indicación autorizada (incluida la recomendación de usar la dosis mínima eficaz y la de ajustarla teniendo en cuenta las necesidades individuales).
- Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes o con dificultades para deglutir presentan un mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas, por lo que en estos pacientes sólo debería administrarse toxina botulínica después de una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo en cada caso individual, prestando especial atención a la vigilancia de estos pacientes tras la administración. Se extremarán las precauciones en pacientes con antecedentes de disfagia o aspiración.

Toxinas botulínicas tipo A Registradas en Panamá (revisión marzo de 2009):

| Nombre Comercial | Registro Sanitario | Indicaciones Aprobadas |
|--|--------------------|--|
| Siax 100 U U/vial polvo liofilizado para solución inyectable IM/SC | 66469 | Blefaroespasmos, estrabismo, distonía cervical, espasmo Hemifacial |
| Botox polvo secado al vacío para solución inyectable I.M. | Permiso Especial | Distonía cervical, blefaroespasmos, estrabismo, espasticidad asociado a parálisis cerebral infantil, hiperhidrosis y líneas faciales |

Fuente: Base de Datos de Departamento de Registro Sanitario y Otros Productos Farmacéuticos

Fuentes de Información Consultadas:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/toxinaBotulinica.htm>
http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/botulinium_toxins.htm
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/103000s5050lb.pdf>
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2000/botelan120800lb.pdf>
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/alertas/alertas/ALERTA0502.pdf>
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2008/2008_32_e.html
<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm>
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/b/botoxinj.htm>
<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=112>
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63194&formato=pdf&formulario=FICHAS>