

Dr. Germán Kreis



Médico Especialista en Farmacología Clínica. Máster en Medicina Estética y del Bienestar.
Médico de Farmacovigilancia y Seguridad de Medicamentos para Almirall S.A.
Santa Amelia 20, Escalera A, ático 2. 08034, Barcelona. España.
E-mail: germankreis@gmail.com

Revisión comparativa de toxinas botulínicas tipo A de uso en medicina estética comercializadas en Españas

RESUMEN

R **Introducción.** Actualmente, se comercializan en España varios tipos de toxina botulínica (TB), de las que 3 son TB tipo A (TB-A) de uso exclusivo en medicina estética (ME). El objetivo del presente estudio es identificar las similitudes, diferencias y especificidades de las TB-A comercializadas en España de uso en ME.

Material y método. Revisión comparativa de las fichas técnicas (FT) de TB-A, disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, y destinadas a empleo médico-estético.

Resultados. Se identificaron 14 FT de productos que contienen TB, de éstas solo 3 (Azzalure, Bocouture y Vistabel) poseen autorización para uso en ME. Los tres productos tienen el mismo principio activo, forma farmacéutica, y comparten el riesgo de diseminación y la mayoría de reacciones adversas (RA). Las advertencias de uso, interacciones y falta de datos clínicos son similares en su mayoría. Todas demostraron superioridad frente a placebo; sin embargo, difieren en indicaciones, posología, modo de reconstitución, algunas advertencias de uso, número y tipo de RA.

Conclusiones. Las TB-A de uso en ME comercializadas en España pueden considerarse productos seguros. Las diferentes indicaciones de cada una se basan en los estudios clínicos realizados por cada compañía. Las RA se relacionan con el efecto farmacológico, la diseminación de la toxina y el modo o lugar de administración. A pesar de las diferencias observadas en las precauciones de uso o RA listadas, no se observa ninguna tendencia desfavorable en la severidad de las RA ni en del perfil de seguridad de estos productos.

Palabras clave. Toxina botulínica A, revisión comparativa, efectos adversos, medicina estética.

ABSTRACT

Introduction. Currently, several *botulinum toxin* (BT) types are commercialised in Spain, 3 of them are BT type A (BT-A) for exclusive use in aesthetic medicine (AM). The objective of the present review is to identify the similarities, differences and specificities of the BT-A marketed in Spain for use in AM.

Material and method. Comparative review of BT-A Summary of Product Characteristics (SmPCs) available on the Spanish Medicines Agency's website.

Results. Fourteen SmPCs of products containing BT were identified, 3 out of them (Azzalure, Bocouture and Vistabel) have authorisation for use in AM. All three products have the same active ingredient, pharmaceutical form, and share the risk of BT dissemination and the majority of the adverse drug reactions (ADR). The warnings and precaution for use, interactions and lack of clinical data are mostly similar. All of them have shown superiority against placebo; however, they differ in some indications, posology, reconstitution mode, some warnings for use, and the number and type of ADRs.

Conclusions. *Botulinum toxins* A marketed in Spain for aesthetic use can be considered safe products. Different indications among these products are based in clinical studies, performed by each Company. The ADRs are related to pharmacological effect, toxin dissemination and mode or place of administration. In spite of the differences observed in warnings and precautions for use and the list of ADRs, no unfavourable trend is observed in ADRs severity or safety profile for these products.

Keywords. Botulinum toxin A, comparative review, adverse effects, aesthetic medicine.

Tabla I. Tipos de TB-A de uso en ME comercializadas en España.

	Vistabel	Azzalure	Bocouture
Titular de comercialización	Allergan	Ipsen	Merz
Nombre genérico en EEUU	Onabotulinumtoxina	Abobotulinumtoxina	Incobotulinumtoxina
Tipo de toxina	A1	A1	A1
Peso molecular	900 kD	500 kD	150 kD
Proteínas complejantes	Si	Si	No
Excipientes	Albúmina humana Cloruro de sodio	Albúmina humana Lactosa	Albúmina humana Sacarosa
Presentaciones disponibles en España Unidad / vial	Vistabel 50 U	Azzalure 125 U	Bocouture 50 U Bocouture 100 U

INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica (TB) es una neurotoxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum*¹, la cual elabora diferentes serotipos de TB que pueden ser distinguidos antigénicamente (A, B, C, D, E,...)². Recientes investigaciones han descubierto nuevos subtipos de TB-A (TB-A1, TB-A2..., TB-B1, TB-B2...)³. Sin embargo, la importancia biológica de estos nuevos sub-serotipos no ha sido aún elucidada⁴. Todos los serotipos de TB-A muestran una arquitectura molecular similar, están compuestos por dos cadenas polipeptídicas, una cadena pesada de aproximadamente 100 kD y una cadena ligera de 50 kD, ambas unidas por un enlace disulfuro. Este complejo de TB está asociado a otras proteínas que, también, pueden tener propiedades hemaglutinantes⁵. En cuanto al mecanismo de acción, todos los serotipos interfieren con la transmisión neuromuscular mediante el bloqueo de la liberación de acetilcolina. Específicamente, la TB-A ejerce su acción interfiriendo con la función de la proteína SNAP 25, cuyo papel principal es facilitar la fusión de las vesículas de acetilcolina con la membrana celular para su liberación al espacio intersináptico a fin de realizar la consiguiente transmisión neuromuscular⁵, 6, 7. En la actualidad, la inyección con TB-A es uno de los tratamientos estéticos faciales más demandados en todo el mundo. De acuerdo con la Sociedad Internacional de Cirugía Plástica Estética (ISAPS) más de 4.9 millones de procedimientos con TB se notificaron en 2016⁶. Este procedimiento estético ha sido también el más utilizado en los últimos años en Estados Unidos. De acuerdo con la Sociedad Americana de Cirugía Plástica y Estética (ASAPS), en 2016 fueron registrados más de 4.5 millones de procedimientos estéticos con TB-A, a los que se suman más de 1.5 millones en 2017⁷. En España, así como en el resto del mundo, la inyección con TB es el procedimiento estético no quirúrgico más realizado, con más de 81.000 notificaciones en 2016, según la ISAPS⁹.

Actualmente, en España coexisten en el mercado diferentes marcas de TB-A para su uso en ME que son por orden alfabético Azzalure® (Ipsen Pharma, S.A. España)⁸ Bocouture® (Merz Pharma España S.L.)⁹, 10 y Vistabel® (Allergan Pharmaceuticals Ireland)¹¹. A pesar de que todos los productos contienen el mismo principio activo (TB-A), éstos no son intercambiables entre sí y la información de sus respectivas fichas técnicas (FT) son diferentes. La **Tabla I** muestra las principales características de cada una de ellas.

Las TB-A usadas en Medicina Estética (ME) deberían tener similares indicaciones, posologías y perfil de seguridad. No obstante, existen discrepancias en las indicaciones, posología y en los apartados de seguridad de las FT de estos productos. El objetivo de este trabajo es realizar un análisis comparativo de las TB-A de uso exclusivo en ME comercializadas en España e identificar las peculiaridades, similitudes y diferencias de las mismas. Además, se analizará el motivo de estas diferencias, y si éstas son relevantes desde el punto de vista de la seguridad de su uso en el paciente.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una última búsqueda, julio de 2018, en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) con el término "toxina botulínica". De todas las FT obtenidas, se seleccionaron solo aquellas que contenían TB-A autorizados para su uso médico-estético. Se realizó un análisis comparativo evaluando las similitudes, diferencias y peculiaridades de cada una de ellas, con principal énfasis en el perfil de seguridad de las mismas. Cabe tener en cuenta que las recomendaciones o advertencias referidas a sus posibles efectos adversos, cuando son del mismo grado de severidad y presentación clínica, deben ser consideradas similares, aunque el término empleado en las FT no sea exactamente el mismo.

Ejemplo: reacción alérgica se consideró similar a reacción de hipersensibilidad pero diferente a shock anafiláctico; disnea se consideró similar a dificultad para respirar pero diferente a broncoespasmo o insuficiencia respiratoria.

RESULTADOS

Se identificaron 14 FT diferentes de productos con TB; de éstas, once corresponden a productos con TB-A y tres a TB-B. De las 11 FT de productos que contienen TB-A, solo 4 están autorizadas para su uso en ME; por orden alfabético son: Azzalure 10 U Speywood / 0,05 ml⁸, Bocouture 50 U⁹, Bocouture 100 U¹⁰ y Vistabel 4 U / 0,1 ml¹¹. Las restantes 7 FTs que contienen TB-A son productos autorizados para otras indicaciones terapéuticas no médico-estéticas (Figura 1).

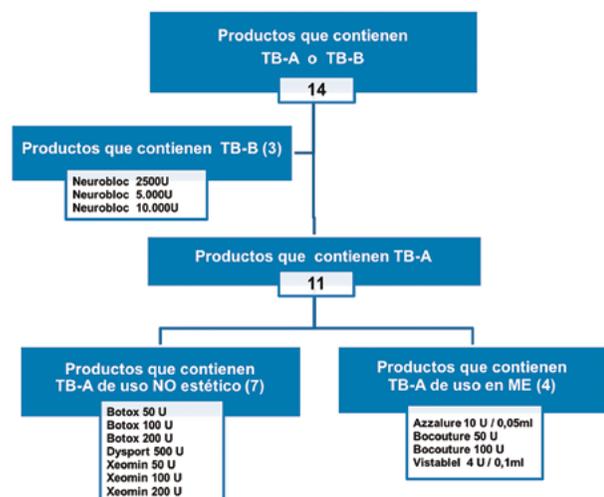


Figura 1. Productos con TB disponibles en la página web de la AEMPS según última revisión de julio de 2018.

Para la revisión y comparación de este trabajo, se seleccionaron las FT más actualizadas disponibles de Azzalure (noviembre 2017), Bocouture (enero 2018) y Vistabel 4U (diciembre de 2017).

Revisión comparativa entre FT que contienen TB-A de uso en ME en España. Las FT revisadas están alineadas y siguen el formato actual recomendado por las guías Europeas de la Agencia Europea del Medicamento¹².

Composición cualitativa y cuantitativa. Todas las FT especifican la cantidad total de unidades de TB-A por cada vial. Azzalure indica que cada vial contiene 125 U Speywood, Vistabel 50 U Botox y Bocouture 50 U o 100 U DL 50 por vial, según cada presentación. Respecto a su composición cualitativa, Azzalure contiene TB-A de *C. botulinum*-complejo hemaglutinina. Bocouture indica que su TB-A es de 150 kD y libre de proteínas complejantes (purificada de cultivos de *C. botulinum*, Cepa Hall). Vistabel

en cambio, no da detalles sobre este tema en su FT. No hay diferencias en la presentación de su forma farmacéutica; Azzalure, Bocouture y Vistabel se comercializan como polvo blanco para solución inyectable.

Indicaciones terapéuticas. Los 3 productos están indicados en adultos para la mejoría temporal del aspecto de líneas faciales de intensidad moderada a grave, cuando las líneas glabellares y/o las líneas del canto lateral son visibles en máximo fruncimiento y/o sonrisa y, también, cuando la severidad de estas líneas tiene un impacto psicológico negativo importante en el paciente. Además, Bocouture y Vistabel tienen la indicación para la mejoría temporal en el aspecto de líneas frontales horizontales, moderadas a graves, producidas en máxima elevación de las cejas. Azzalure y Bocouture restringen su indicación a pacientes adultos pero menores de 65 años.

Posología y forma de administración. Todas las FT describen con gráficos y por escrito, los puntos anatómicos de referencia donde administrar el producto reconstituido. Además, especifican las dosis recomendadas en unidades de TB-A en relación al volumen (expresado en ml) en cada inyección. Los gráficos y esquemas anatómicos, aunque parecidos, no son idénticos entre los 3 productos). Las FT de los 3 productos tienen especificaciones en común, y se resumen en la **Tabla II**.

Tabla II. Especificaciones comunes para las tres TB-A.

- Las unidades de TB-A son específicas y no intercambiables con las de otras preparaciones de TB-A.
- Deben ser administrados por médicos con cualificación y experiencia adecuadas en estos tratamientos y disponer del equipo necesario.
- Una vez reconstituido, el producto se debe administrar mediante inyección intramuscular en una sola sesión para un paciente.
- El intervalo de administración no debe ser inferior a 3 meses.
- No hay datos en población pediátrica (< de 18 años) y su uso no está recomendado.
- En casos de falta de eficacia, analizar causas posibles de fallo (p.ej.: técnica inadecuada, anticuerpos anti-TB-A,...).

La principal diferencia en este apartado son las dosis de unidades recomendadas de TB-A por volumen (ml) de solución reconstituida, así como la falta de instrucciones de uso en líneas frontales horizontales en la FT de Azzalure, ya que no tiene autorizada esta indicación. La **Tabla III** recoge dichas diferencias.

Contraindicaciones: Las 3 toxinas presentan similares contraindicaciones de uso:

- 1) Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tabla III. Reconstitución y dosis recomendadas de las TB-A de uso en ME.

Producto	Azzalure	Bocouture	Vistabel
Reconstitución	Vial 125 U en 0.63 ml de cloruro sódico al 0,9%	Vial 50 U en 1,25 ml de cloruro sódico al 0,9%	Vial 50 U en 1,25 ml de cloruro sódico al 0,9%
Líneas glabellares	50 U Speywood distribuidas en 5 puntos: 10 U (0,05 ml) por cada punto de inyección	20 U DL 50 distribuidas en 5 puntos: 4 U (0,1ml) por cada punto de inyección. La dosis puede aumentarse hasta 30 U	20 U Botox distribuidas en: 5 puntos: 4 U (0,1ml) por cada punto de inyección
Líneas del canto lateral externo del ojo	60 U (30 U por cada lado) distribuidas en 3 puntos: 10 U (0,05 ml) por cada punto de inyección y lado	24 U (12 U por cada lado) distribuidas en 3 puntos: 4 U (0,1ml) por cada punto de inyección y lado	24 U (12 U por cada lado) distribuidas en 3 puntos: 4 U (0,1ml) por cada punto de inyección y lado
Líneas frontales horizontales	No indicado	10 a 20 U distribuidas en 5 puntos de inyección en el músculo frontal, de 0,05ml (2 U), 0,075ml (3 U) o 0,1ml (4 U)	20 U distribuidas en: 5 puntos de inyección de 0,1ml (4 U)

2) Presencia de infección en los puntos en que se pretende inyectar.

3) Pacientes con trastornos generalizados de la actividad muscular, como miastenia grave o Síndrome de Eaton-Lambert.

Las discrepancias en este apartado son mínimas, Azzalure contraindica su uso en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, y Bocouture cuando hay inflamación en la zona a inyectar. Estas contraindicaciones adicionales, son advertidas en las FT de los otros productos en el siguiente apartado de precauciones de uso.

Advertencias y precauciones especiales de uso. Las advertencias y precauciones de uso comunes a las 3 toxinas se resumen en la **Tabla IV**.

Bocouture y Azzalure recomiendan precaución de uso en pacientes tratados con anticoagulantes o con tiempo de hemorragia prolongado, Vistabel no indica precaución alguna en esta población. Sin embargo, en la FT de Vistabel se detallan las potenciales reacciones de anafilaxia y la recomendación de disponer de epinefrina en el consultorio, así como reacciones que se relacionan con el modo de administración (cuadros vasovagales o síncope relacionados con el dolor o la ansiedad por la inyección), y efectos de TB-A a distancia (disfagia, debilidad muscular o disnea). Bocouture solo advierte de algunos de estos posibles riesgos, como hipersensibilidad y cuadros vasovagales. Azzalure no menciona ninguno de los anteriores.

Asimismo, Bocouture especifica que las 4-aminoquinolinas pueden reducir su efecto al interferir con la transmisión neuromuscular. También, Bocouture es la única que contempla su uso durante el embarazo, siempre que sea claramente necesario y cuando el beneficio potencial supere

al riesgo. Bocouture y Vistabel no están recomendados durante la lactancia, Azzalure solo especifica que no se puede recomendar su uso durante la lactancia.

Reacciones adversas: Dentro de las similitudes de este apartado, las FT de los 3 productos reflejan que las

Tabla IV. Advertencias y precauciones de uso comunes a las tres TB-A.

- El médico debe estar familiarizado con la anatomía del paciente o con alteraciones debidas a procedimientos quirúrgicos previos.
- Precaución de no inyectar la TB-A en un vaso sanguíneo.
- Riesgo de diseminación local o a distancia de la TB-A.
- Precaución de uso en pacientes con trastornos neuromusculares, músculos debilitados o atrofiados.
- Buscar asistencia médica en caso de que se presenten alteraciones en la deglución, en el habla o la respiración.
- No utilizar en pacientes con disfagia y riesgo de aspiración.
- Posible formación de anticuerpos anti-TB-A y fracaso de tratamiento.
- No se han realizado estudios de interacciones, y el efecto de la TB-A se puede potenciar por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p.ej.: antibióticos aminoglucósidos o fármacos curariformes).
- No existen suficientes datos de uso en embarazadas y se recomienda no utilizar la TB durante el embarazo.
- Se desconoce si la TB-A se excreta en la leche materna y no hay datos de fertilidad en humanos.
- Riesgo pequeño o moderado en la capacidad de conducir y usar máquinas asociado a que las TB-A pueden provocar astenia, debilidad muscular, mareos y trastornos visuales y/o caída de párpado.

reacciones adversas (RA) pueden estar relacionadas con la sustancia activa, con el procedimiento de inyección o con ambos. Además, todas especifican que las RA suelen aparecer en los primeros días después de la inyección y son en su mayoría transitorias. Las 3 FT especifican que raramente se han comunicado efectos de la TB-A en zonas alejadas del lugar de inyección, como debilidad muscular excesiva, disfagia, o neumonía por aspiración, con consecuencias fatales en algún caso.

Entre las diferencias de FT, destaca que Bocouture hace una introducción en la que explica y subdivide las reacciones en cuatro subgrupos: 1) *Reacciones adversas relacionadas a la aplicación*, 2) *Reacciones adversas relacionadas con la clase de sustancia, TB-A*, 3) *Diseminación de la toxina*, y 4) *Reacciones de hipersensibilidad*. En cambio, Vistabel y Azzalure introducen el porcentaje de la incidencia general de RA observadas en estudios clínicos controlados en comparación frente a placebo. Por el contrario, Bocouture solo describe los posibles efectos adversos sin cuantificar. Lo que se resume en la **Tabla V**.

Tabla V. Incidencia global de RA observadas en ensayos clínicos y recogidas en las FT.			
	Vistabel	Azzalure	Bocouture
Líneas glabellares	23,5 % Placebo: 19,2 %	22,3 % Placebo 16,6 %	No disponible
Líneas del canto lateral	6,2 % Placebo 2,9 %	6,2 -7,6 % Placebo 4.5 %	No disponible
Líneas frontales horizontales	14,3-20,6 % placebo 8,9 %	No disponible	No disponible

Las 3 FT presentan las RA, observadas en estudios clínicos, separadas por cada indicación. Vistabel además presenta una tabla adicional con RA notificadas después de la comercialización del producto. La **Tabla VI** contiene todas las RA listadas en las FT de los tres productos, independientemente de la indicación. Las RA observadas en más de una indicación solo se reflejan una vez.

Sobredosis. En cualquiera de las 3 TB-A, la sobredosis estaría relacionada con el efecto farmacológico a distancia, y se manifestaría como debilidad o parálisis neuromuscular. Los síntomas que pueden aparecer son: debilidad general, ptosis, diplopía, dificultades para respirar, dificultades en el habla, parálisis de los músculos respiratorios o dificultades en la deglución y neumonía por

aspiración. Las medidas a tomar en casos de sobredosis son comunes a las 3 toxinas; en todas se aconseja supervisión médica y tratamiento sintomático, además de considerar hospitalización y medidas de apoyo respiratorio en pacientes con síntomas de intoxicación por TB-A.

Propiedades Farmacológicas. Los tres productos están clasificados como relajantes musculares de acción periférica; con código ATC: M03AX01. Los datos en ensayos clínicos son también explicados brevemente en esta sección de la FT. Todas las toxinas presentan datos de ensayos clínicos en más de 1000 sujetos, demostrando superioridad frente a placebo en todas sus indicaciones. La **Tabla VII** resume y compara los datos presentados por los 3 productos.

Propiedades farmacocinéticas. No se han realizado estudios farmacocinéticos (absorción, distribución, biotransformación y eliminación) con ninguna TB-A en seres humanos. Vistabel describe que estudios realizados en ratas muestran que tras su inyección, el complejo marcado ^{125}I -TB-A se reduce hasta la mitad en unas 10 horas. A 24 horas post-inyección, el 60% de la radioactividad se excreta por orina. Bocouture explica que la TB-A sufre un transporte axonal retrógrado después de la inyección i.m. Sin embargo, no se ha encontrado el pasaje trans-sináptico retrógrado de la TB-A en el sistema nervioso central. Las moléculas de TB-A que circulan libres se degradan como cualquier otra proteína.

Datos preclínicos de seguridad. Se reflejan de manera diferente en las FT de estos productos, lo que hace difícil una comparación directa entre ellas. Todos los productos fueron estudiados al menos en dos especies (ratas y conejos), y se puede inferir (no asegurar) que no hay riesgo de embriotoxicidad a las dosis recomendadas en humanos.

Datos farmacéuticos. Los 3 productos contienen albúmina humana; se diferencian en que Vistabel además contiene cloruro sódico, Bocouture sacarosa y Azzalure lactosa. También se indica que no deben mezclarse con otros fármacos.

El producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente; aunque se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 h a temperaturas entre 2º C a 8º C. Una diferencia en cuanto a la conservación es que mientras que Vistabel y Azzalure se deben conservar en nevera (2º C a 8º C), Bocouture puede conservarse a temperatura no superior a 25º C.

DISCUSIÓN

Las 3 TB-A de uso en ME comercializadas en España tienen similar forma farmacéutica, polvo blanco para reconstituir con cloruro de sodio al 0,9% y obtener una solución inyectable. La única vía de administración recomendada es i.m., con un intervalo entre dosis no inferior a 3 meses. Todas comparten contraindicaciones

Tabla VI. Reacciones adversas correspondientes a las 3 TB-A según recogen las FT.			
SOC	Vistabel	Bocouture	Azzalure
Infecciones e infestaciones:	Síndrome gripal	Síndrome gripal (listado en síntomas generales)	
	Infección		
		Bronquitis, nasofaringitis	
Trastornos psiquiátricos:	Ansiedad	Ansiedad (relacionada con la aguja)	
Trastornos del sistema nervioso:	Cefalea	Cefalea	Cefalea
	Mareo, parestia		Parestia, mareo,
	Parálisis facial, hipoestesia, síncope	Parálisis facial, hipoestesia, síncope (en cuadro vasovagal)	
	Post-c*: plexopatía braquial, disfonía, disartria, miastenia gravis, neuropatía periférica, parestesia, radiculopatía		
Trastornos oculares:	Edema palpebral, visión borrosa, ptosis palpebral	Edema palpebral, visión borrosa, ptosis palpebral	Edema palpebral, visión borrosa, ptosis palpebral
		Sequedad ocular	Sequedad ocular
	Blefaritis, dolor de ojos Post-c*: lagofalmo, estrabismo, Glaucoma de ángulo cerrado (en el tratamiento de blefarospasmo)		
			Astenopatía, movimiento involuntario de ojos, lagrimeo
Trastornos del oído y laberinto:	Tinnitus	Tinnitus (en cuadro vasovagal)	
	Post-c*: hipoacusia, vértigo		
Trastornos gastrointestinales:	Náuseas	Náuseas	
	Post-c*: dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca vómitos, estreñimiento		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:	Eritema, erupción, dolor, molestias, hematoma, escozor	Eritema, erupción, dolor, molestias, hematoma, escozor	Eritema, erupción, dolor, molestias, hematoma, escozor
	Astenia, fiebre Post-c*: atrofia por denervación, malestar y fiebre (pirexia)		
Trastorno del sistema inmunológico:	Anafilaxia	Hipersensibilidad, anafilaxia	Hipersensibilidad
	Enfermedad del suero	Enfermedad del suero	
	Post-c*: angioedema		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Prurito, urticaria	Prurito, urticaria	Prurito, urticaria
	Fotosensibilidad, sequedad de piel Post-c*: alopecia, dermatitis psoriasiforme, eritema multiforme, hiperhidrosis, madarosis		
		Nódulos en la piel	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Post-c*: broncoespasmo, depresión e insuficiencia respiratoria		
Trastornos de la nutrición:	Post-c*: anorexia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	Post-c*: atrofia muscular, mialgia		
		Asimetría facial, sensación de pesadez	

*Post-c: Reacciones adversas notificadas post-comercialización

Tabla VII. Comparación de la eficacia clínica de según las investigaciones recogidas en las FT.			
	Vistabel	Bocouture	Azzalure
Líneas glabellares			
Variable principal (eficacia)	Ninguna o leves arrugas en fruncimiento máximo	Ninguna o leves arrugas en fruncimiento máximo	Ninguna o leves arrugas en fruncimiento máximo
Dosis utilizadas en estudios principales	No disponible	20 U	50 U Speywood
Eficacia: superioridad frente a placebo	Si	Si No inferioridad frente a OnabotulintoxinA (900 KD).	Si
Eficacia: (porcentaje % de respondedores) a 30 días de inyección, según investigador y/o pacientes	En fruncimiento máximo: Investigador: 80% Paciente: 89%	En fruncimiento máximo: Investigador: 52 % Paciente: no disponible Ver líneas frontales horizontales	En fruncimiento máximo: Investigador: 90% Paciente: 82% Investigador mejoría de 2 grados (77%)
Líneas del canto lateral del ojo			
Variable principal	Ninguna o leves arrugas en máxima sonrisa	Mejoría de 1 punto (escala de 4 puntos) en máxima sonrisa	Ninguna o leves arrugas en máxima sonrisa
Dosis utilizadas en estudios principales	24 - 44 U	24 U (12 U por cada lado)	50 U Speywood
Eficacia: superioridad frente a placebo	Si	Si	Si
Eficacia: (% de respondedores) a 30 días de la 1 inyección	Investigador: 55 - 67% Paciente: 46 - 58%	Evaluador independiente (fotografía): 69 a 70% Paciente: no disponible	Investigador: 47% Análisis post-hoc: mejora de al menos 1 grado: 75% Paciente: no disponible
Líneas frontales horizontales			
Variable principal	Ninguna o leves arrugas en fruncimiento máximo	Ninguna o leves arrugas en fruncimiento máximo.	No disponible
Dosis utilizadas en estudios principales	40 U a 64 U Tratamiento combinado líneas faciales superiores	54 U a 64 U Tratamiento combinado líneas faciales superiores	No disponible
Eficacia: superioridad frente a placebo	SI	SI	No disponible
Eficacia: (% de respondedores) a 30 días de la 1 inyección	Según investigador: Líneas frontales horizontales: 91 a 95% Paciente: 82 a 88 %	Escala Merz Aesthetics de 5 puntos según investigador: Horizontales frontales: 71% , glabellares: 83% canto lateral del ojo: 64%, combinado 54% Paciente: no disponible	No disponible
ND: datos no disponibles. Esta tabla no incluye datos de variables secundarias como datos de eficacia en poblaciones especiales, líneas en reposo, ni datos de eficacia a largo plazo (estudios abiertos de extensión).			

de uso lógicas, como no inyectar TB-A en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, si hay infección en los puntos de inyección y en pacientes con trastornos generalizados de la actividad muscular. Todas advierten sobre el potencial riesgo de diseminación local y a distancia, precaución en pacientes con trastornos neuromusculares pre-existentes. También recomiendan no administrar estos productos a pacientes con disfagia y/o en riesgo de aspiración y no inyectar en un vaso sanguíneo. Todas coinciden en el potencial riesgo que

poseen sobre la capacidad de conducir y usar máquinas debido a la astenia, debilidad muscular y trastornos visuales que potencialmente puedan ocurrir. Con ninguna TB-A se han realizado estudios de interacciones, pero todas advierten de que efecto de la TB-A se puede ver potenciado por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular. Dichas recomendaciones son lógicas y razonables si se considera la potencial sinergia farmacodinámica que ocurre con la administración concomitante de estos fármacos.

Dentro de la falta de datos clínicos con las TB-A de uso en ME también hay que destacar que ninguna posee estudios en sujetos menores de 18 años, ni se han realizado estudios farmacocinéticos, se carece de datos suficientes en mujeres embarazadas, se desconoce si se excreta por leche materna, y no existen datos de fertilidad en humanos.

Sin embargo, difieren en la composición cuantitativa y cualitativa; Azzalure contiene 125 U Speywood por vial, mientras que Bocouture y Vistabel emplean viales de 50 U, y 50 U o 100 U, respectivamente. Bocouture especifica que su molécula tiene un peso molecular de 150 kD, libre de proteínas complejantes, mientras que en Azzalure y Vistabel la TB-A está asociada a proteínas del complejo hemaglutinina y no hemaglutinina. En base a publicaciones existentes^{13,14} el peso molecular de Onabotulintoxina (Vistabel) es de 900 kD, y el de Azzalure de 500 kD; así que estas moléculas no se consideran intercambiables. A pesar de las diferencias moleculares, no se observan diferencias en el perfil de seguridad o tolerancia local. Las diferencias en cuanto a posología son debidas básicamente a que la reconstitución de unidades por volumen (U/ml) es específica para cada producto y a que las respectivas moléculas de TB-A no son iguales¹³. Bocouture y Vistabel tienen autorizada la indicación para mejora de líneas frontales horizontales (aunque no Azzalure). Esta indicación adicional es debida a que estas compañías han realizado estudios en el tratamiento combinado de las líneas faciales superiores (incluidas líneas frontales horizontales), demostrando ambas clara superioridad frente a placebo. Azzalure y Bocouture restringen su indicación a pacientes menores de 65 años; Vistabel no lo hace, aunque especifica que tiene datos limitados en esta población y que su eficacia es menor. Esta eficacia menor podría ser explicada, no por falta de efecto de la TB-A en estos sujetos, sino deberse al tipo de arrugas comúnmente observadas en esta población, combinación de arrugas dinámicas, junto a las causadas por la pérdida de elasticidad cutánea¹⁵, rotura cutánea (dermo-epidérmica), gesticulación excesiva y por el proceso natural de envejecimiento de cutáneo sumado a los cambios anatómicos asociados a la edad¹⁶. Dentro de las advertencias, Vistabel no indica precaución al emplearse en pacientes con tratamiento anticoagulantes o problemas de coagulación. Las advertencias y precauciones más relevantes de uso de los 3 productos constan en las FT. No existen diferencias importantes en este apartado entre las FT, más allá de su forma de redacción y la agrupación de los posibles riesgos. Solo Bocouture deja abierto su uso durante el embarazo en caso de que sea claramente necesario y que el beneficio potencial supere al riesgo. Esta recomendación sorprende, ya que no existen datos en embarazadas, y en el mismo apartado de la FT se expresa que los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Además, difícilmente el uso de esta sustancia se prevé estrictamente necesario durante el embarazo.

Dentro de las RA, éstas pueden relacionarse con el efecto farmacológico de la TB-A, procedimiento de inyección o ambos; en su mayoría, las RA son transitorias y ocurren en los primeros días o semanas después de la administración del fármaco. Las RA comunes a todas las FT son trastornos oculares (edema palpebral, visión borrosa, ptosis palpebral), seguidas de reacciones locales en el sitio de aplicación: eritema, erupción, dolor, molestias, hematoma, escozor, prurito, y urticaria. También se han descrito RA generales: cefalea, anafilaxia o hipersensibilidad. La incidencia de RA observada fue mayor cuando se trataron líneas glabellares, en comparación a las líneas del canto lateral del ojo; lo que podría relacionarse porque se requieren mayores dosis para tratar esta zona. Vistabel es el producto que tiene mayor número de RA registradas en órganos y sistemas. En este apartado, sorprende que Azzalure no informe de ninguna RA sobre el sistema musculoesquelético, siendo la TB-A una sustancia que ejerce su acción directamente sobre la unión neuromuscular; aunque podría deberse a que el criterio usado para incluir reacciones en esta sección no fuera el mismo para los tres productos. Estos criterios aunque siguen guías específicas¹² y unos parámetros generales, como son las frecuencias de RA observadas en ensayos clínicos, las diferencias frente a placebo y la valoración médica de relación de causalidad; los criterios finales utilizados para incluir o no cada RA los decide cada compañía. El listado final de RA se revisa y debe aprobarse por la autoridad sanitaria competente de cada país o región, lo cual no siempre es idéntico. Otra explicación podría ser a que la Onabotulinumtotoxina (Vistabel y Botox) es el producto que lleva mayor tiempo en el mercado, está comercializado en muchos países, y tiene mayor número de indicaciones aprobadas; por tanto, se presume que tiene más población expuesta y, en consecuencia, la mayoría de RA post comercialización se refieren solo en Vistabel (**Tabla IV**). Podría explicarse porque existe un número indeterminado de sujetos expuestos a TB-A en indicaciones no aprobadas (*off-label use*); también podrían estar sesgados los datos al incluir indicaciones aprobadas para Botox, ya que las dosis son mayores y los sitios de aplicación diferentes, dentro de estas se puede mencionar a modo de ejemplo el glaucoma de ángulo estrecho en tratamiento de blefarospasmo. Esta observación es consistente con lo que ocurre habitualmente en la vida de los fármacos, las RA raras (de baja incidencia) y las graves son generalmente detectadas u observadas en el período post comercialización cuando miles de pacientes son expuestos al producto; una revisión reciente¹⁷ avala estos datos. En las RA referidas en 2 de las 3 FT, las diferencias son sutiles; habría que distinguir las RA debidas al efecto farmacológico (parestesia, parálisis facial, sequedad ocular), de las que resultan por el modo de aplicación (ansiedad, síncope o tinnitus relacionados a cuadro vasovagal por temor a la aguja). Otras RA, frecuentes en la población general, como síndrome gripal o nasofaringitis, podrían

deberse a otras causas, pero son referidas por la dificultad para desvincularlas del posible efecto del fármaco. La falta de mención de alguna de estas RA en una de las tres FT no supone preocupación de seguridad, ya que se refieren en otras secciones de la FT o bien han sido descritas en publicaciones recientes. Por ejemplo, en revisiones sistemáticas sobre AbobotulinumtoxinA¹⁸ (Azzalure) se describen RA de tipo general como nasofaringitis, sinusitis o gripe y en el caso de IncobotulinumtoxinA¹⁹ (Bocouture) se ha descrito constipación. Cabe señalar que en el análisis global de RA en las FT y las descritas en revisiones recientes, no suponen una tendencia desfavorable en el perfil de seguridad.

Los datos de eficacia de ensayos clínicos descritos en las FT demostraron una clara superioridad frente a placebo. Sin embargo, comparar la eficacia entre estos productos es difícil, ya que el porcentaje de respondedores fue medido sobre las mismas variables (por ejemplo: ninguna o leves arrugas en máximo fruncimiento o máxima sonrisa), y las escalas utilizadas para considerar respondedor o no respondedor, no fueron uniformes entre los productos. Entre estas valoraciones se incluyeron las siguientes: interpretación del investigador, interpretación del paciente, evaluador independiente por terceros con fotografías, mejoría de 1 punto en escalas de 4 puntos o en escalas de 5 puntos, incluso se hicieron análisis adicionales de mejoría sobre estas escalas. Por ello resulta difícil hacer una comparación directa de eficacia entre las mismas y hacerlo puede llevar a errores de interpretación. No obstante, revisiones sistemáticas recientes concluyen que la eficacia entre las TB-A de uso en ME es comparable²⁰.

De los datos pre-clínicos de seguridad, descritos en las FT, solo se puede intuir (pero no asegurar) que utilizando

estos productos a dosis recomendadas en humanos en ME, no habría riesgo de embriotoxicidad ni de teratogenicidad.

Las 3 TB-A contienen albúmina humana en su composición, pero se diferencian en que Vistabel añade cloruro sódico, Bocouture sacarosa y Azzalure lactosa. Finalmente, Vistabel y Azzalure se deben conservar en nevera (entre 2º C a 8º C), mientras que Bocouture puede conservarse a temperatura no superior a 25º C. Estas diferencias de composición y conservación no presuponen problemas seguridad para los pacientes.

CONCLUSIONES

Las TB-A de uso en ME comercializadas en España pueden considerarse productos seguros si son utilizadas siguiendo las recomendaciones de sus FT. Debido a las diferencias moleculares, modo de reconstitución y dosis, no son intercambiables. Las indicaciones aprobadas están relacionadas con los estudios clínicos realizados por cada compañía. Todas tienen riesgo de diseminación local y denervación química de músculos contiguos no tratados. El riesgo de diseminación a distancia es descrito cómo poco frecuente cuando estos fármacos se utilizan a dosis recomendadas. Las diferencias en número y presentaciones de RA estarían relacionadas a la cuantía de población expuesta y a los criterios utilizados por cada compañía para denominarlos y/o incluirlos en la sección de RA. Los riesgos son predecibles y relacionados con el mecanismo de acción de la TB-A o el modo de administración, por inyección i.m. A pesar de las diferencias observadas en el listado y número de RA entre los productos, no se ha identificado ninguna tendencia desfavorable en cuanto al tipo y severidad de RA, ni en el perfil de seguridad entre las TB-A de uso en ME.

Conflicto de intereses: No hay ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev* 1992 Mar;56(1):80-99.
- (2). Smith TJ, Hill KK, Raphael BH. Historical and current perspectives on *Clostridium botulinum* diversity. *Res Microbiol* 2015;166(4):290-302.
- (3). Peck MW, Smith TJ, Anniballi F, Austin, J. W., Bano, L., Bradshaw, M. et al. Historical Perspectives and Guidelines for Botulinum Neurotoxin Subtype Nomenclature. *Toxins* 2017;9(1):38.
- (4). Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C, et al. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev* 2017;69:200-235.
- (5). Münchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ* 2000;320:161-165.
- (6). Sociedad Internacional de Cirugía Plástica Estética (ISAPS). Disponible en: <http://www.isaps.org/Media/Default/Current%20News/GlobalStatistics.WorldWide.Summary2016s.pdf>
- (7). ASAPS American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Disponible en: <https://www.surgery.org/media/statistics>
- (8). AZZALURE 10 UNIDADES SPEYWOOD/0,05 ml. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información de Medicamentos AEMPS (CIMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71300/FT_71300.html
- (9). BOCOUTURE 50 UNIDADES. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información de Medicamentos AEMPS (CIMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72709/FT_72709.html
- (10). BOCOUTURE 100 UNIDADES. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información de Medicamentos AEMPS (CIMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81177/FT_81177.html
- (11). VISTABEL 4 UNIDADES ALLERGAN/0,1 ml. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información de Medicamentos AEMPS (CIMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65837/FT_65837.html
- (12). A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). September 2009. Revision 2. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf
- (13). Brin MF, James C, Maltman J et al. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics* 2014;8:227-41.
- (14). Frevert, J. et al. Content of Botulinum Neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. *Drugs R D* 2010;10(2):67-73.
- (15). Sundaram H, Signorini M, Liew S, Trindade de Almeida AR, Wu Y, Vieira Braz A, et al. Global Aesthetics Consensus: Botulinum Toxin Type A--Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(3):518e-529e.
- (16). Bryan Mendelson, Chin-Ho Wong. Changes in the Facial Skeleton With Aging: Implications and Clinical Applications in Facial Rejuvenation. *Aesth Plast Surg* 2012;36:753-760.
- (17). Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. *Pharmacology* 2015;95:65-9.
- (18). Cohen JL, Scuderi N. Safety and Patient Satisfaction of AbobotulinumtoxinA for Aesthetic Use: A Systematic Review. *Aesthet Surg J* 2017;37(S1)32-44.
- (19). Santamato A. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA as a potential treatment for poststroke spasticity. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:251-63.
- (20). Prager W, Nogueira Teixeira D, Leventhal PS. IncobotulinumtoxinA for aesthetic Indications: A Systematic Review of Prospective Comparative Trials. *Dermatol Surg* 2017;43(7):959-966.