

Redacción: CADIME  
 Escuela Andaluza de Salud Pública.  
 Cuesta del Observatorio, n.º 4  
 Aptdo. 2070. 18080 Granada, España.  
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505  
[www.easp.es](http://www.easp.es)  
 e-mail: [cadime.easp@juntadeandalucia.es](mailto:cadime.easp@juntadeandalucia.es)

## -EN ESTE NÚMERO ...

### 1 • Utilización de medicamentos

#### Toxina botulínica: Usos clínicos

*La repercusión médica del uso cosmético de la toxina botulínica parece haber dejado en un segundo plano sus múltiples aplicaciones en la clínica*

### 2 • Tribuna terapéutica

#### Clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones: interacción

*Se considera establecida la existencia de una interacción farmacológica entre clopidogrel y omeprazol, recomendándose evitar la utilización concomitante de inhibidores de la bomba de protones en los pacientes tratados con clopidogrel. Cuando resulte imprescindible la gastroprotección podría utilizarse un antiulceroso anti-H<sub>2</sub>, distinto de cimetidina, o un antiácido.*

## 1 Utilización de medicamentos

# Toxina botulínica: Usos clínicos

### RESUMEN

La toxina botulínica es una neurotoxina elaborada por *Clostridium botulinum* de la que se distinguen siete tipos, que fue aprobada por primera vez en 1989 para el tratamiento de diversas situaciones clínicas. De los siete tipos existentes, están comercializadas las A y B, con diferentes nombres comerciales que no son intercambiables ya que sus unidades de actividad no son equivalentes.

La toxina botulínica actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, bloqueando la conducción neuromuscular y originando parálisis o disminución de la secreción glandular. Se trata de un medicamento de uso hospitalario del que se han realizado diversos estudios que avalan su empleo en numerosas situaciones clínicas. Los usos en los que dispone de mayor experiencia son: espasmo hemifacial, diversas distonías focales (blefarospasmo, tortícolis, etc.), espasticidad, hiperhidrosis, y estrabismo; así como, su uso en cosmética. No obstante, hay que tener en cuenta que las indicaciones oficiales varían de unos países a otros.



### INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica (TB) es una neurotoxina elaborada por diversas especies del género *Clostridium*, preferentemente por *C. botulinum*. Se identificó en 1897 y, en los años 40, se purificó y aisló la tipo A. En el año 1989 la FDA en los EE.UU. aprobó su uso en el tratamiento de varias situaciones clínicas (estrabismo, blefarospasmo y espasmo hemifacial); que, posteriormente, se ampliaron al tratamiento de la espasticidad, hiperhidrosis y al uso cosmético (ver tabla 1). Actualmente ha mostrado beneficios potenciales en más de 30 situaciones clínicas (dolor pélvico, adenoma prostático, vejiga hiperactiva, fisura anal, prevención de migrañas, dolor refractario, etc.), si bien, no todas constituyen indicaciones autorizadas, ni disponen de la misma experiencia clínica (1-4).

### MECANISMO DE ACCIÓN, TIPOS DE TOXINAS Y DISPONIBILIDAD

La TB bloquea la conducción neuromuscular inhibiendo la liberación de acetilcolina en las terminaciones del sistema nervioso motor y autónomo, produciendo una denervación parcial reversible que induce debilidad muscular y parálisis o disminución de la secreción glandular (1,2).

Se distinguen siete tipos diferentes de neurotoxina (de la A a la G) que, en su estado natural, se unen a proteínas no tóxicas (hemaglutininas u otras) formando un complejo que mejora su estabilidad molecular creando la denominada toxina bacteriana (3). La potencia de los preparados de TB se expresa en unidades de actividad, relacionadas con la dosis letal en ratones. Dichas unidades no son equivalentes entre diferentes preparados, por lo que se consideran como no intercambiables. Dado que la actividad biológica de cada preparado es única, se recomienda establecer la dosis de manera individualizada cuando sea necesario emplear productos diferentes en un mismo paciente (1,5).

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

Boletín Terapéutico  
ANDALUZ

**MEDICAMENTOS CON TOXINA BOTULÍNICA DISPONIBLES EN ESPAÑA**  
Indicaciones y dosis autorizadas

Indicación	Nombre comercial (fecha comercialización)				
	Toxina Botulínica Tipo A (TB-A)			Toxina Botulínica Tipo B (TB-B)	
	Dysport® (dic 1997)	Botox® (jun 2000)	Xeomin® (sep 2007)	Vistabel® (ene 2004)	Neurobloc® (may 2001)
Blefarospasmo	Dosis inicial: 120 U por ojo, repartida en 4 puntos de inyección	Dosis inicial en cada punto de inyección: 1,25-2,5 U; sin exceder 25 U por ojo. La dosis total no deberá exceder 100 U cada 12 semanas	Dosis inicial en cada punto de inyección: 1,25-2,5 U; sin exceder 25 U por ojo. La dosis total no deberá exceder 100 U cada 12 semanas	no indicado	no indicado
Espasmo hemifacial			no indicado	no indicado	no indicado
Tortícolis espasmódica (distonia cervical)	Dosis inicial: 500 U, divididas entre los puntos de inyección  En administraciones posteriores: 250-1.000 U	Se han empleado diversos regímenes posológicos. Actualmente la dosis media aproximada es de 240 U. No exceder una dosis total de 300 U por sesión ni más de 50 U por punto de inyección	Ajuste de dosis individualizada. En la práctica, la dosis máxima total no supera las 200 U, aunque pueden administrarse hasta 300 U. No exceder más de 50 U por punto de inyección	no indicado	Dosis inicial recomendada: 5.000-10.000 U, dividida entre los 2-4 músculos más afectados
Espasticidad de brazo tras un ictus	Dosis inicial: 1.000 U, distribuidas entre 5 puntos de inyección	no indicado	no indicado	no indicado	no indicado
Espasticidad de pierna tras un ictus	Dosis inicial $\leq$ 1.500 U, distribuidas entre los puntos de inyección	no indicado	no indicado	no indicado	no indicado
Espasticidad de muñeca y mano tras un ictus	no indicado	En ensayos clínicos se administraron dosis entre 200 y 240 U en cada sesión de tratamiento, distribuidas entre los músculos seleccionados	no indicado	no indicado	no indicado
Espasticidad por deformidad dinámica del pie equino en niños con parálisis cerebral	Dosis recomendada: 10 U/kg en los músculos de cada pantorrilla  La dosis total no deberá exceder las 1.000 U por paciente	Dosis inicial recomendada: a) En hemiplejía: 4 U/kg en el miembro afectado; b) En diplejía: 6 U/kg dividida entre los miembros afectados. La dosis total no deberá exceder las 200 U	no indicado	no indicado	no indicado
Hiperhidrosis de axila grave y persistente	no indicado	Se inyectan 50 U repartidas en los distintos sitios de inyección	no indicado	no indicado	no indicado
Tratamiento cosmético de las arrugas del entrecejo	no indicado	no indicado	no indicado	4 U en cada uno de los 5 puntos de inyección	no indicado

**Tabla 1.** Modificada de 6,11,22-25.

Se dispone de diferentes productos con TB para usos clínicos y cosméticos. Entre las de tipo A (TB-A) se distinguen: Dysport®, de origen británico, que contiene un complejo con hemaglutinina; y, Botox®, desarrollada en EE.UU, que es un complejo purificado de neurotoxina. Recientemente se ha comercializado otro medicamento con TB-A denominado Xeomin® sin complejo proteico asociado (1,6). En cuanto a la de tipo B (TB-B), está comercializada como Neurobloc® (1,7). Con respecto al uso cosmético, se encuentran comercializadas Vistabel® (correspondiente a Botox®); y

Azzalure® (correspondiente a Dysport®, no disponible en España) (7).

Entre los medicamentos con TB-A utilizados en clínica parece que Dysport® presentaría mayor eficacia y duración de acción, aunque produciría efectos adversos con mayor frecuencia que Botox®. Se estima que la proporción de conversión entre las dosis de Botox® y de Dysport® es 1:3 (5), siendo menor para los correspondientes productos de uso cosmético (1:2,5), y quizás aún menor en el tratamiento de la hiperhidrosis (7). Por su parte, Neurobloc® y Xeomin® parecen ligeramente menos eficaces que

Botox® (7), aunque no se han realizado comparaciones directas entre Neurobloc® y preparados de TB-A (8).

## INDICACIONES

### Blefarospasmo y espasmo hemifacial

El blefarospasmo se caracteriza por contracciones involuntarias de los músculos orbiculares del ojo que causan el cierre prolongado de los párpados (9). A diferencia del blefarospasmo, el espasmo hemifacial no

es una distonía y cursa con contracciones involuntarias unilaterales de los músculos inervados por el nervio facial (10).

La TB-A se administra por inyección subcutánea en los músculos orbiculares del ojo. Cuando los espasmos interfieren con la visión, puede aplicarse también en la región de las cejas. En general, el efecto se manifiesta en los tres días siguientes, alcanzando su máximo en 1-2 semanas y manteniéndose alrededor de tres meses, tras los cuales puede repetirse el tratamiento (11).

Entre los riesgos se incluyen, la exposición corneal prolongada (al reducirse el parpadeo), sequedad ocular, edema local, glaucoma agudo de ángulo estrecho (debido al efecto anticolinérgico), diplopía y ptosis (1,9).

La mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios abiertos realizados en pacientes con blefarospasmo; no obstante, en los estudios controlados llevados a cabo el tratamiento con TB-A mostró una eficacia adecuada y una baja incidencia de efectos adversos. Al no disponerse de otros tratamientos eficaces, la TB-A se considera una opción de tratamiento recomendable en esta situación clínica. De forma adicional, tras realizar el correspondiente ajuste de dosis, se consideran equivalentes los preparados de TB-A disponibles (Botox®, Xeomin® y Dysport®), sin considerar diferencias en eficacia o efectos adversos entre las diferentes formulaciones (4,6,9).

En el tratamiento del espasmo hemifacial, de acuerdo con los resultados de una revisión de la colaboración Cochrane, la TB-A ha mostrado ser segura y eficaz, pese al reducido número de estudios controlados de calidad disponibles. No obstante, resulta necesario investigar algunos aspectos (intervalos óptimos de tratamiento, dosis, tipos de TB, etc.) así como comparaciones frente a otros tratamientos como la descompresión quirúrgica (9,10). De acuerdo con algunas comparaciones indirectas de los resultados obtenidos con Botox®, Dysport® y Neurobloc® en esta indicación, no parecen existir diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre los tres productos. No obstante, en nuestro medio la TB-B (Neurobloc®) no está autorizada en el tratamiento del espasmo hemifacial (11).

### **Distonía cervical (tortícolis espasmódica)**

Está causada por la contracción involuntaria de los músculos del cuello y hombros, produciendo una postura anormal, sostenida y dolorosa. Dependiendo de la posición de la cabeza, la TB-A se aplica en diferentes músculos del cuello (esternocleidomastoideo, esplenio, paravertebral, trapecio, escaleno, etc.), variando el número de inyecciones según el tamaño del músculo. La mejoría clínica suele aparecer en las 2 semanas posteriores a la inyección, alcanzándose el máximo beneficio a las 6 semanas, no recomendándose repetir el tratamiento hasta pasadas 10 semanas (1,11).

Se han realizado alrededor de 80 estudios con TB, 14 de los cuales fueron controlados (7 de ellos con buena calidad metodológica), pudiendo concluirse que la TB supone un tratamiento seguro y eficaz en esta situación clínica, dada además su amplia utilización y la ausencia de alternativas (4,9).

En cuanto a los distintos preparados de TB-A, se han realizado dos ensayos en fase III entre Botox® y Xeomin®, en los que se observó una eficacia semejante en pacientes tratados previamente con Botox® (6).

Se estima que en más del 50% de los pacientes los síntomas mejoran significativamente, siendo la disfga el efecto adverso

más notificado que, en casos graves, puede provocar neumonía por aspiración (1). Para reducir la incidencia de disfga se recomienda no aplicar la TB-A en los dos esternocleidomastoideos al mismo tiempo (11). Asimismo, también se ha descrito debilidad del cuello, dolor y xerostomía (9).

### **Distonía focal de miembros superiores**

Puede afectar a personas que realizan movimientos repetitivos durante periodos prolongados (escribir, tocar instrumentos de música, etc.). El objetivo del tratamiento con TB-A es reducir la postura distónica y mejorar su funcionalidad, aunque cuando se pretende mejorar una función motora compleja (caso de los músicos) los resultados no son tan satisfactorios. La administración de la TB-A se suele realizar bajo control de electromiografía o estimulación eléctrica, ya que la correcta aplicación en el músculo a tratar es de importancia para obtener un buen resultado (1).

Dado que no se dispone de otras alternativas (médicas o quirúrgicas) bien establecidas en el tratamiento de esta distonía, la utilización de TB-A podría mejorar la sintomatología, si bien precisa de una técnica de administración cuidadosa que permita conseguir un bloqueo neuromuscular adecuado sin causar debilidad muscular excesiva. No obstante, parece que son necesarios más estudios para establecer recomendaciones definitivas en este uso (9).

### **Distonía laríngea (disfonía espasmódica)**

Habitualmente se presenta como de tipo aductor y con menos frecuencia la de tipo abductor (9,13). En esta indicación la TB-A se aplica mediante laringoscopia (de forma uni o bilateral) en el músculo vocalis, bajo control electromiográfico. Los efectos beneficiosos del tratamiento se mantienen de 6 a 12 semanas, observándose su inicio a los 2 días. El efecto adverso más frecuente (comunicado hasta en el 44% de los pacientes) es la aparición voz jadeante o sofocada (que puede persistir 8-10 días); también se han notificado la aparición de disfga y sensación de ahogo que, en raras ocasiones precisó de traqueostomía de urgencia (13).

La evidencia que sustenta el empleo de la TB-A en el tratamiento de la distonía laríngea se considera limitada, al no disponerse apenas de ensayos clínicos controlados. No obstante, y dada la ausencia de otros tratamientos eficaces, se considera como una opción de tratamiento en la disfonía espasmódica tipo aductor. Por el contrario, en la de tipo abductor, no se dispone de evidencia suficiente que apoye su utilización (1,9).

### **Espasticidad focal pediátrica**

La parálisis cerebral constituye la principal indicación para el uso de la TB-A en los pacientes pediátricos (1). Estos pacientes presentan un grado de afectación y sintomatología muy variada que comprende desde alteraciones faciales leves hasta trastornos graves de la postura y el movimiento. Junto a la espasticidad, otros síntomas característicos son la presencia de alteraciones en la marcha, del equilibrio, y la atrofia de la masa muscular (3).

La utilización de TB-A en la parálisis cerebral ha mostrado su eficacia para reducir las alteraciones de la marcha asociadas al "pie equino", mejorar la función de los miembros superiores y reducir el dolor y la necesidad de cirugía ortopédica (1). La

mejoría clínica suele aparecer 2 semanas tras de su administración y puede repetirse cuando disminuya el efecto, nunca antes de los 3 meses, aconsejándose un intervalo de 6 meses (11).

Aunque existen resultados contradictorios en cuanto a la eficacia de la TB-A en el tratamiento de la espasticidad muscular frente a los tratamientos clásicos (3,4), la evidencia acumulada sugiere que la TB-A a dosis altas es una intervención segura y eficaz (3); sin olvidar que su uso se asocia a reacciones adversas sistémicas, incluyendo dificultades respiratorias, que pueden desembocar en hospitalización y muerte, especialmente en casos de espasticidad de miembros superiores (4). Un reciente metanálisis realizado en niños con hemiplejía congénita, que incluía 12 estudios y 7 revisiones sistemáticas, concluye que existen diversos tratamientos entre los que la TB-A parece ofrecer un beneficio suplementario favoreciendo las técnicas de rehabilitación de los miembros superiores (14).

### **Espasticidad focal en adultos**

La espasticidad en adultos puede deberse a diversas causas: ictus, esclerosis múltiple, traumatismo cerebral o de médula espinal (1). La administración de TB-A se suele realizar con la ayuda de electromiografía, estableciendo la dosis y el número de puntos de aplicación según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, gravedad, presencia de debilidad muscular y la respuesta del paciente a los tratamientos previos. La mejoría del tono muscular suele producirse en las 2 semanas siguientes observándose el efecto máximo a las 4-6 semanas. No se debe aplicar de nuevo antes de que hayan transcurrido 12 semanas (11).

En los estudios realizados, la administración de TB-A, ha mostrado una eficacia variable (15). Así, mientras que en el tratamiento de pacientes con hemiplejía o hemiparesia tras accidente cerebrovascular ha mostrado reducir la discapacidad y la necesidad de un cuidador (1), en algunos ensayos frente a placebo la mejoría observada fue subjetiva o sólo mostró una eficacia significativa frente a variables secundarias (4).

Una revisión sistemática de 11 ensayos aleatorizados a doble ciego frente a placebo, incluyendo 782 pacientes con espasticidad por ictus, concluye que la TB-A reduce significativamente la espasticidad de los miembros superiores, aunque los datos eran insuficientes para establecer su eficacia sobre los miembros inferiores, quedando también por establecer la mejoría de la capacidad funcional, especialmente en el contexto del tratamiento multidisciplinar de los pacientes (16).

En la práctica, la utilización de TB-A en el tratamiento de la espasticidad constituye una opción de tratamiento a considerar en caso de fallo de los tratamientos por vía oral (miorrelajantes), en el marco de un tratamiento multidisciplinar dentro de un plan de rehabilitación funcional global. Utilizada por personal experto, su administración se asocia a efectos adversos de carácter moderado y transitorio, debidos en su mayoría a la difusión de la toxina fuera de los músculos en los que se ha inyectado (15).

### **Hiperhidrosis axilar**

La administración del preparado por vía intradérmica se administra en distintos puntos del área hiperhidrótica. Suele observarse mejoría durante la primera semana tras la inyección, pudiendo volver a realizarse el tratamiento transcurrido un mínimo de

16 semanas (11); siendo poco frecuente la aparición de efectos adversos (1).

Se dispone de más de veinte estudios con TB-A en esta indicación, tres de los cuales son a doble ciego frente a placebo y en los que la duración de la anhidrosis axilar suele oscilar entre 4 y 10 meses. Junto con el cloruro de aluminio hexahidratado tóxico, la TB-A se considera como tratamiento de primera línea en hiperhidrosis axilar moderada o grave, especialmente en los casos que no responden a agentes tópicos; y, en algunos casos, también para la sudación excesiva en otras localizaciones (palmar, plantar y craneofacial), aunque los estudios son más escasos en esta situación (4,17).

### Estrabismo

El estrabismo consiste en una desviación del alineamiento ocular en el que un ojo gira de forma intermitente o constante, siendo más frecuente en las personas con parálisis cerebral (18).

Existen diversos tratamientos para alinear los ejes visuales: ejercicio ortóptico, cirugía y administración de TB. La TB se inyecta en los músculos extraoculares paralizándolos momentáneamente e induciendo un cambio de alineación ocular que revierte generalmente en 2-3 meses; durante este periodo de posición alterada del ojo, los ejes visuales pueden adoptar una alineación ocular que permite una visión simple binocular. El empleo de TB-A en el tratamiento del estrabismo no constituye una indicación autorizada en nuestro país, mientras que en otros está indicada para mayores de 12 años. Aunque se dispone de diversos estudios no controlados, en una reciente revisión Cochrane sólo se encontraron cuatro ensayos controlados con TB-A en el tratamiento del estrabismo, mostrando respuestas variables; no siendo posible establecer información sobre la eficacia de las diferentes dosis (18). No obstante, y a pesar de que la evidencia se basa en resultados controvertidos, se estima que, en la mayoría de los casos, el tratamiento se considera de utilidad (4).

### Uso cosmético

La frecuente contracción de los músculos faciales induce la alteración de la forma y estructura del tejido conectivo subyacente, lo cual se manifiesta externamente como arrugas y líneas de expresión (más profundas y que afectan a la dermis) (3).

La TB-A se ha empleado para tratar las líneas glabellares o del entrecejo (músculos superciliar y próceros), patas de gallo (fibras laterales del músculo orbicular de los párpados) y líneas de la frente (1), empleándose dosis muy inferiores a las utilizadas en otras indicaciones (3). Los efectos se aprecian 3-10 días después de la intervención y se mantienen durante 4 meses aproximadamente, periodo tras el cual puede volver a administrarse la TB. Con frecuencia, después de realizar 3 ó 4 aplicaciones los efectos suelen hacerse permanentes (3,4).

Entre los efectos adversos más frecuentes asociados al uso cosmético, se encuentran: cefalea, ptosis palpebral, edema y eritema en el lugar de inyección y náuseas. Los síntomas derivados de su aplicación (dolor, hematoma, contusión) pueden reducirse refrescando la piel antes y después de la administración de la TB. De forma poco frecuente puede producirse diseminación del producto induciendo blefarospasmo, por lo que se aconseja evitar su inyección en la proximidad de los ojos; y en la boca para evitar la aparición de diplopía, paresia y disartria (3,19).

Al igual que ocurre en otros países, el medicamento Vistabel® esta autorizado

para uso hospitalario, para ser administrado exclusivamente por licenciados en Medicina y Cirugía en establecimientos o centros sanitarios autorizados por las Comunidades Autónomas, no pudiendo dispensarse directamente a los pacientes en las oficinas de farmacia (19,20).

### ADMINISTRACIÓN

La TB debe diluirse antes de su empleo en 0,5-5 ml de suero salino por vial. El grado de dilución afecta la difusión de la TB, por lo que varía dependiendo de factores como: la condición a tratar, tamaño del músculo, riesgo de diseminación, efecto de inyecciones previas y de los métodos empleados para determinar el lugar de inyección (1).

Actualmente se considera que la palpación o la localización anatómica no son métodos válidos para localizar el músculo o glándula a inyectar, recomendándose con este fin, procedimientos tales como: estimulación eléctrica, electromiografía, ultrasonidos o su combinación. Dado que el tratamiento con TB requiere que el paciente permanezca inmóvil durante la administración de las múltiples inyecciones, en los niños puede ser necesaria la analgesia, sedación o incluso la anestesia (1).

### SEGURIDAD

Los efectos adversos suelen manifestarse 1-2 semanas después de la inyección de la TB. Habitualmente son transitorios, siendo el más frecuente la aparición de dolor localizado y, con menor frecuencia, erupción cutánea, prurito y reacciones alérgicas. Los niños pueden experimentar incontinencia transitoria y debilidad local o generalizada. Aunque la debilidad muscular local es el efecto farmacológico que se pretende conseguir con la administración de la TB-A, si es excesiva pasa a considerarse un efecto no deseado (1). En cuanto a la TB-B (Neurobloc®), induciría con mayor frecuencia efectos adversos autonómicos (sequedad de boca y mucosas, dificultades de acomodación, estreñimiento, irritación de la conjuntiva, reducción de la sudación, etc.), por lo que debería considerarse contraindicada en pacientes con alteraciones autonómicas en los que están contraindicados los anticolinérgicos. Por el contrario, la TB-A (Dysport® y Botox®) provoca marcados efectos motores y efectos autonómicos débiles (8,21).

Se han notificado casos graves –e incluso mortales– de debilidad muscular, disfagia o neumonía por aspiración, relacionados con la diseminación de la TB, que parece ser menor con la TB-B (Neurobloc®) que con los productos con TB-A. Se estima que los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, enfermedad cardiovascular o con dificultades para deglutir, presentan mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas, por lo que habrá que valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo y vigilar estrechamente su administración. Se ha de advertir al paciente que solicite asistencia médica urgente en caso de trastornos respiratorios o alteraciones en el habla o la deglución (1,2,8).

La TB-A está contraindicada en pacientes con miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert y embarazadas. Puede interactuar con otros medicamentos que afecten a la transmisión neuromuscular, como los amigolucósidos o curarizantes. Su sobredosis puede producir síntomas de botulismo, tales como: ptosis, diplopía, trastornos del lenguaje y la deglución, debilidad generalizada e insuficiencia respiratoria (1).

La falta de respuesta al tratamiento puede deberse al empleo de dosis o lugares de inyección inadecuados o al desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente a la TB (1). La TB-A puede inducir la formación de anticuerpos neutralizantes, lo que puede limitar su utilidad en pacientes que requieran un tratamiento prolongado, como es el caso de las distonias que suelen precisar la administración repetida (1,6). La TB-B (Neurobloc®) se ha asociado a una escasa incidencia de desarrollo de anticuerpos neutralizantes durante el primer año de tratamiento. Aunque los pacientes resistentes a la TB-A pueden beneficiarse del tratamiento con TB-B (8,22), el desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la TB-B favorece la producción de anticuerpos frente a la TB-A (21). Teóricamente el medicamento Xeomin®, por su ausencia de proteínas asociadas podría inducir anticuerpos en menor grado que otras TB, si bien esta hipótesis requiere de estudios clínicos a largo plazo que lo demuestren (6).

### CONCLUSIONES

- Actualmente están comercializados en nuestro país varios medicamentos con TB, distinguiéndose: TB-A y TB-B para uso clínico y TB-A para uso cosmético; cuyas unidades de potencia no son equivalentes por lo que no se pueden considerar intercambiables.
- Todos los medicamentos con TB precisan receta médica y están calificados como medicamentos de uso hospitalario debiendo ser administrados por médicos en centros sanitarios autorizados.
- Los usos clínicos de la TB se suelen reservar para procesos (habitualmente dolorosos o incapacitantes) para los que no se dispone de alternativas eficaces.
- La administración de TB suele requerir inyecciones repetitivas, debiendo respetarse el intervalo de tiempo mínimo indicado en la ficha técnica del medicamento. En caso de ausencia de respuesta es importante que el médico valore la posible aparición de anticuerpos neutralizantes.
- Los efectos adversos asociados a la TB suelen ser moderados y transitorios, aunque puede implicar riesgos graves (dificultad para tragar o respirar), que pueden estar causados por la diseminación a los músculos próximos a la zona de administración. Es importante valorar cuidadosamente el índice beneficio/riesgo en cada paciente y vigilar estrechamente la administración.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1- Scheinberg A. Clinical use of botulinum toxin. *Aust Prescr* 2009; 32(2): 39-42.
- 2- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Toxina botulínica (Botox®, Dysport®, Neurobloc®, Vistabel®): riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento 2007; 2007/11 (6 de julio).*
- 3- Koussoulakos S. Botulinum neurotoxin: the ugly duckling. *Eur Neurol* 2009; 61: 331-42.
- 4- Botulinum Toxin Type A (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. *Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 142. Edition expires [12/2009]).*
- 5- Rosales RL et al. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol* 2006; 13(Suppl 1): 2-10.
- 6- Botulinum toxin type A (Xeomin). LNDG APC/DTC Brief Doc 2008; (Dec). Disponible en URL: <http://www.nelms.nhs.uk/en/NelM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/>
- 7- Beylot D. Les différentes toxines botuliques et leurs spécificités. *Ann Dermatol Venerol* 2009; 136(Suppl 4): S77-S85.

8- Figgitt DP et al. Botulinum toxin B. A review of its therapeutic potential in the management of cervical dystonia. *Drugs* 2002; 62(4): 705-22.

9- Simpson DM et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review); report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70(19): 1699-706.

10- Costa J et al. Tratamiento con toxina botulínica tipo A para el espasmo hemifacial (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

11- Ficha técnica de Botox®. Laboratorios Allergan Pharmaceuticals Ireland, 2007 marzo. Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es>.

12- Frei K et al. Botulinum toxin therapy of hemifacial spasm: comparing different therapeutic preparations. *Eur J Neurol* 2006; 13(Suppl 1): 30-5.

13- Singer C. Indicaciones y manejo de la toxina botulínica. *Rev Ecuat Neurol* 2000; 9(1/2). Disponible en

URL: [http://medicosecuador.com/revuecuatneurol/vol9\\_n1-2\\_2000/indicaciones\\_y\\_manejo\\_de\\_la\\_toxaia.htm](http://medicosecuador.com/revuecuatneurol/vol9_n1-2_2000/indicaciones_y_manejo_de_la_toxaia.htm)

14- Sakzewski L et al. Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia. *Pediatrics* 2009; 123(6): 1111-22.

15- Toxine botulique de type A (Botox®, Dysport®). Indication étendue à la spasticité des membres: une efficacité variable. *Rev Prescr* 2007; 27(282): 257-1/4.

16- Elia AE et al. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review. *Mov Disord* 2009; 24(6): 801-12.

17- Grunfeld A et al. Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10(2): 87-102.

18- Rowe FJ et al. Toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no. CD006499. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

19- Toxine botulique de type A (Vistabel®). Usage cosmétique: effacement temporaire des rides frontolabellaires. *Rev Prescr* 2003; 23(240): 405-6.

20- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular informativa sobre condiciones de prescripción, dispensación y utilización de Vistabel®: Toxina botulínica de tipo A con indicación estética. Circular nº 3/2004 (16 de febrero). [Corrección de errores: 2004; (20 de septiembre)].

21- Dressler D et al. Clinical use of non-A botulinum toxins: botulinum toxin type B. *Neurotox Res* 2006; 9(2-3): 121-5.

22- Ficha técnica de NeuroBloc®. Laboratorios Eisai Farmaceutica, 2006 enero. Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es>.

23- Ficha técnica de Dysport®. Laboratorios Ipsen Pharma, 2007 junio. Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es>.

24- Ficha técnica de Xeomin®. Laboratorios Merz Pharma España, 2008 enero. Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es>.

25- Ficha técnica de Vistabel®. Laboratorios Allergan Pharmaceuticals Ireland, 2008 febrero. Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es>.

2

Tribuna terapéutica

## Clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones: interacción

RESUMEN

*El clopidogrel es un antiagregante plaquetario indicado en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. Puede causar síntomas gastrointestinales e incrementar el riesgo de hemorragia digestiva, especialmente cuando se usa concomitantemente con ácido acetilsalicílico, por lo que con frecuencia se utiliza junto a omeprazol u otro inhibidor de la bomba de protones. El metabolismo a través de la isoenzima CYP2C19, común para ambos medicamentos, daría lugar a una inhibición competitiva del metabolismo de clopidogrel, que reduce su efecto antiagregante plaquetario. Las evidencias sobre las consecuencias clínicas de esta interacción son contradictorias; no obstante, las recomendaciones de diversas agencias reguladoras desaconsejan la utilización de inhibidores de la bomba de protones en pacientes tratados con clopidogrel.*



### INTRODUCCIÓN

El clopidogrel (CL) es un antiagregante plaquetario indicado para la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio, infarto cerebral, y de la enfermedad arterial periférica establecida. Está indicado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (1).

Según distintas recomendaciones, el AAS constituye el tratamiento de primera elección en prevención cardiovascular, utilizándose el tratamiento con CL solamente en pacientes con intolerancia gastrointestinal al AAS. El tratamiento dual con CL y AAS se recomienda sólo en pacientes con síndrome coronario agudo y con moderado o elevado riesgo de infarto o muerte (2,3).

El uso de CL se asocia a síntomas gastrointestinales y aumenta el riesgo de hemorragia digestiva, especialmente cuando se usa concomitantemente con AAS, por lo que es frecuentemente prescrito junto a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) como gastroprotector (4).

En los últimos tiempos han parecido diversas evidencias advirtiendo sobre la existencia de una interacción entre CL y los IBP que conllevaría una menor actividad antiagregante de CL, y un mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombótico. Aun-

que el aumento de dicho riesgo parece moderado en términos relativos, podría tener una gran relevancia dada la alta prevalencia de este tipo de eventos y las elevadas tasas de utilización del CL y de los IBP, siendo CL y omeprazol los dos medicamentos de mayor consumo en España (5,6).

### MECANISMO

El CL es un profármaco que se transforma en su metabolito activo, con acción antiagregante, mediante la acción del isoenzima CYP2C19 del citocromo P450. Dicha isoenzima también es responsable del metabolismo de los IBP, pudiendo producirse una inhibición competitiva del metabolismo del CL, con un menor grado de conversión en su metabolito activo y la consiguiente reducción de su efecto antiagregante plaquetario (1).

Existen otros factores que pueden disminuir la eficacia clínica de CL. Así, la presencia de un polimorfismo en la isoenzima CYP2C19 bastante frecuente, conlleva una disminución en su actividad enzimática, al resultar menos eficaz la conversión de CL en su metabolito activo (5,7,8). En un estudio realizado en 2.208 pacientes tratados con CL como prevención secundaria tras un infarto, se observó un mayor riesgo de muerte o de accidente cardiovascular entre los pacientes que presentan este polimorfismo (5,7-10).

### EVIDENCIAS DISPONIBLES

Diversos estudios han mostrado la existencia de una interacción entre CL y los IBP, especialmente con omeprazol, (11-13). No obstante, existe cierta controversia sobre sus consecuencias clínicas, al presentar las evidencias disponibles resultados contradictorios. Los primeros datos proceden de estudios observacionales no publicados, realizados en pacientes a los que se les había implantado un *stent*. Así, en el estudio de cohortes *MEDCO*, se observó una incidencia significativamente mayor de eventos cardiovasculares entre los pacientes tratados con CL y un IBP frente a la observada en los no tratados con IBP. Por el contrario, los resultados del otro pequeño estudio, no mostraron diferencias entre los grupos tratados con CL, asociado o no a un IBP (14).

Recientemente se han publicado dos estudios observacionales en los que se ha puesto de manifiesto una reducción del efecto terapéutico del CL y un aumento en el riesgo de eventos coronarios en los pacientes tratados con CL y omeprazol y otros IBP (15,16).

Por el contrario, en otros estudios no se ha observado que la utilización de IBP influya en la respuesta clínica al CL (1,9,14,17). Así, en los resultados preliminares del estudio *COGENT*, suspendido prematuramente, no se observó un aumento de los eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con CL +

omeprazol (14). En este mismo sentido, según los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (*PRINCIPLE-TIMI 44* y *TRITON-TIMI 38*), no parece necesario evitar el uso de IBP en pacientes tratados con CL o prasugrel (18).

### ¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LOS IBP?

Los estudios realizados para investigar la existencia de esta interacción con otros IBP distintos a omeprazol son relativamente escasos y muestran resultados contradictorios. Algunos estudios no muestran diferencias significativas en el grado de interacción de CL con omeprazol, lansoprazol, esomeprazol o pantoprazol (9,14); mientras que otros sugieren la existencia de diferentes grados de interacción entre los IBP, observándose interacción con omeprazol pero no con pantoprazol (11,15,17,19).

### POSICIÓN DE LAS AGENCIAS REGULADORAS

Tanto la *Food and Drug Administration (FDA)* de los EE.UU., como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), han emitido en los últimos meses diversas notas informativas advirtiendo sobre esta posible interacción y desaconsejando el uso de IBP en pacientes tratados con CL, a menos que resulte estrictamente necesario. Considerando que por el momento, no es posible concluir que cualquiera de los IBP pueda estar exento de este posible efecto sobre la actividad antiagregante del CL, e instando a la realización de nuevos estudios (5-8).

Más recientemente, en noviembre de 2009, la FDA ha hecho pública una nueva alerta de seguridad en la que se considera establecida la interacción de CL con omeprazol, recomendando evitar la combinación de CL con omeprazol y esomeprazol, además de con cimetidina, fluconazol, ketoconazol, fluoxetina, fluvoxamina, y ticlopidina. Para los pacientes en tratamiento con CL que precisen terapia frente a la secreción ácida, la FDA

propone como alternativa la utilización de ranitidina, famotidina, nizatidina o antiácidos (20).

### CONCLUSIONES

- Las evidencias disponibles hasta la fecha resultaban insuficientes para establecer las consecuencias clínicas de la interacción CL con los distintos IBP. No obstante, la FDA ante el resultado de nuevos estudios facilitados por el laboratorio fabricante, considera establecida la interacción con omeprazol, y recomienda evitar la utilización de omeprazol y también de esomeprazol en pacientes tratados con CL.
- En los pacientes en los que resulta imprescindible la gastroprotección, podría utilizarse un antiulceroso anti H<sub>2</sub>, distinto de cimetidina, o un antiácido.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1- Clopidogrel and proton pump inhibitors: interacción. *Drug Saf Up* 2009; 2(12): 2-3.
- 2- Lapetra Peralta J et al. Riesgo vascular: proceso asistencial integrado. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud, 2003.
- 3- Interaction between clopidogrel and PPIs. *Me-rec Extra* 2009; 41.
- 4- Bhatt DL et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing The Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID use: A report of The American College of Cardiology Foundation task Force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1502-17.
- 5- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones. Disponible en URL: <http://www.agemed.es/>
- 6- Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2008. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 2009; 33(3): 93-4.
- 7- US Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix®). Disponible en URL: <http://www.fda.gov/DrugSafety/InformationforHealthcareProfessionals>
- 8- Public statement on possible interaction bet-

- ween clopidogrel and proton pump inhibitors. EMEA/328956/2009 (29/09/2009). Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>
- 9- Simon T et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 363-75.
  - 10- PPI interactions with clopidogrel revisited. *Med Lett Drugs Ther* 2009; 51(1306): 13-4.
  - 11- Sibbing D et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101(4): 714-9.
  - 12- Gilard M. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin [letter]. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (11): 2508-09.
  - 13- Gilard M. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(3): 256-60.
  - 14- SCAI Statement on "A National study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: The Clopidogrel Medco Outcomes Study". Disponible en URL: [http://www.scai.org/drlt1.aspx?PAGE\\_ID=5870](http://www.scai.org/drlt1.aspx?PAGE_ID=5870)
  - 15- Juurlink DN et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Can Med Assoc J* 2009; 180(7): 713-8.
  - 16- Ho PM et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301(9): 937-44.
  - 17- Siller-Matula JM et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157(1): 148/1-5.
  - 18- O'Donoghue ML et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374(9694): 989-97.
  - 19- Cuisset T et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150 mg clopidogrel maintenance dose. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(13): 1149-53.
  - 20- Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). (11/17/2009). Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>

### Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

#### Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

#### CONSEJO DE REDACCIÓN

**REDACTOR JEFE:** José María Recalde Manrique.  
**SECRET. REDACCIÓN:** Antonio Matas Hoces.  
**REDACCIÓN CADIME:** Diego Barbero Barbero, Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

**CONSEJO DE REDACCIÓN:** Joaquín Alanís López, Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, Rafael Gálvez Mateos, Fernando Gamboa Antinolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.ª Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Teresa Molina López, M.ª Dolores Murillo Fernández, José María Navarro Marí, Pablo Panero Hidalgo, Julio Romero González, Mónica Saldaña Valderas, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre y Juan Tormo Molina.  
**DISEÑO GRÁFICO:** Pablo Gallego. Córdoba.  
**FOTOCOMPOSICIÓN:** Portada, S. L. Granada.  
**IMPRESIÓN:** Gráficas Alhambra. Granada.



Escuela Andaluza de Salud Pública  
CONSEJERÍA DE SALUD