

Medicamentos bioterapéuticos: uso de toxinas botulínicas en la era de biosimilares

José David Martínez^{1, 2}  , Paula Cavanzo³ , Fidel Sobrino⁴ , Sergio Ramírez⁵ , Gabriel Arango^{6, 7} , Andrés F Zuluaga⁸ , María Victoria Morales^{9, 10} , Laura Rendón⁹ 

Resumen

Introducción: las toxinas botulínicas son medicamentos bioterapéuticos con grandes aplicaciones en el campo de la neurología, como la cefalea y los movimientos anormales. Debido a la importancia médica y al incremento de las indicaciones terapéuticas de la toxina botulínica, este artículo pretende hacer claridad acerca de la terminología básica con respecto a la naturaleza de este medicamento, a las diferencias estructurales con medicamentos convencionales y aspectos importantes en relación con su potencia biológica e inmunogenicidad, para así comprender las potenciales diferencias entre las toxinas disponibles y conceptualizar en torno a la no intercambiabilidad o sustitución de una toxina por otra.

Materiales y métodos: revisión no sistemática, según lo recomendado en la Escala para la Verificación de los Artículos Revisiones Narrativas (Sanra).

Conclusiones: los medicamentos biológicos no son intercambiables entre sí, aunque demuestren bioequivalencia. No se pueden evaluar como medicamentos genéricos intercambiables porque son biológicos; no existen estudios comparativos cabeza a cabeza; son diferentes, debido al proceso individual de manufactura.

Palabras clave: biosimilares farmacéuticos, inmunogenicidad, intercambiabilidad de medicamentos, toxinas botulínicas tipo A.

Biotherapeutic medicines: use of botulinum toxins in the era of biosimilars

Abstract

Introduction: Botulinum toxins are biotherapeutic drugs with great applications in the field of neurology such as headache and abnormal movements. Due to the medical importance and the increase in therapeutic indications of botulinum toxin, this article aims to clarify the basic terminology regarding the nature of this drug, the structural differences with conventional drugs and important aspects in relation to its biological potency and immunogenicity in order to understand the potential differences between the available toxins and conceptualize regarding the non-interchangeability or substitution of one toxin for another.

Materials and methods: Non-systematic review as recommended in the Scale for the Verification of Narrative Review Articles (SANRA).

Conclusions: Biological drugs are not interchangeable with each other, even if they demonstrate bioequivalence. They cannot be evaluated as interchangeable generic drugs because they are biologics. There are no head-to-head comparative studies. They are different due to the individual manufacturing process.

Keywords: Biosimilar pharmaceuticals, Immunogenicity, Interchange of drugs, Botulinum toxins, type A.

- 1 Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia
- 2 Neuromédica, Medellín, Colombia
- 3 Centro Médico Dalí, Bogotá Colombia
- 4 Hospital Occidente de Kennedy, Bogotá, Colombia
- 5 Hospital Universitario de San José, Bogotá, Colombia
- 6 Clínica de Marly, Bogotá, Colombia
- 7 Clínica Zerenia, Bogotá, Colombia
- 8 Hospital Alma Mater de Antioquia, Medellín, Colombia
- 9 Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia
- 10 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Correspondencia/Correspondence

José David Martínez, Clínica Universitaria Bolivariana, Carrera 72A #78b-50, Medellín, Colombia.
Correo-e: josedav-martinez@upb.edu.co

Historia del artículo

Recibido: 9 de febrero, 2023
Evaluado: 15 de mayo, 2023
Aceptado: 23 de mayo, 2023
Publicado: 26 de junio, 2023

Citación: Martínez JD, Cavanzo P, Sobrino F, Ramírez S, Arango G, Zuluaga AF, Morales MV, Rendón L. Medicamentos bioterapéuticos: uso de toxinas botulínicas en la era de biosimilares. *Acta Neurol Colomb.* 2023;39(2):e867. <https://doi.org/10.22379/anc.v39i2.867>



Objetivo

Revisar información con respecto al uso de toxinas botulínicas en neurología, su práctica segura, el impacto de la no diferenciación, la intercambiabilidad y el *switch* no médico.

Metodología

Esta revisión no sistemática siguió lo recomendado en la Escala para la Verificación de los Artículos Revisiones Narrativas (Sanra), recientemente creada y validada por editores expertos de revistas científicas (1). Dicha escala valora los siguientes ítems metodológicos:

- 1. Justificación de la importancia del artículo para el lector.** Aunque la toxina botulínica se prescribe con frecuencia por diferentes especialidades médicas, como la neurología y la fisioterapia, su seguridad no solo depende de la técnica de administración, sino del conocimiento profundo de las características del medicamento. Debido a que para los productos biológicos se reconoce que el proceso determina el producto, es factible que se comercialicen toxinas botulínicas para uso médico que en principio no son idénticas, por lo que su potencia y su dosis serían específicas de cada preparado. Reconocer las diferencias puede favorecer un uso más seguro y responsable de dicho medicamento.
- 2. Declaración de objetivos concretos o formulación de preguntas.** Con base en la literatura disponible, ¿cuáles son las diferencias entre las toxinas botulínicas de diferentes fabricantes que pueden limitar la intercambiabilidad o la sustitución automática de una toxina por otra?
- 3. Descripción de la búsqueda de la literatura.** La búsqueda se hizo en Medline/PubMed y Google Scholar, usando como descriptores la combinación de los siguientes términos en español e inglés: *botulinum toxin*, *biosimilars*, *guidelines*, *interchangeability*, *immunogenicity*. Para el análisis de los documentos relacionados con el tema se escogieron aquellos que estuvieran en texto completo disponible, sin distinción por el tipo de artículo. De los 101 resultados obtenidos se seleccionaron preferiblemente aquellos que se concentraban específicamente en toxina botulínica como producto biológico y no solo en el tema de biológicos y biosimilares.
- 4. Referenciación.** Cada sentencia considerada punto clave dentro del paso a paso fue soportada en las referencias encontradas.
- 5. Razonamiento científico.** Con el fin de fortalecer los argumentos, los artículos revisados se compartieron entre los autores, quienes se reunieron a discutir la información disponible, para lo cual utilizaron una presentación realizada por alguno de ellos como guía de discusión de cada tema descrito en este manuscrito. De esta manera, la revisión resume las conclusiones claves que se derivaron de la disertación de los expertos sobre el tema. Cuando una sentencia clave estuvo soportada por un estudio clínico, se mencionó el tipo de estudio (p. ej., estudio clínico aleatorizado) y su calidad. Aunque se contó con más de cinco expertos en el tema, el grupo de autores no encontró en la literatura en español información científica ni posicionamientos sobre el tema, por tanto, optó por empezar con esta revisión narrativa para generar unos conceptos básicos aplicables a nuestra práctica, esperando que este trabajo estimule a las asociaciones científicas latinoamericanas a desarrollar posteriormente paneles de expertos bajo la metodología Delphi, que puedan aumentar la evidencia en el tema.
- 6. Presentación apropiada de los datos.** Cuando aplicó, los datos relevantes de los artículos obtenidos de la búsqueda se presentaron resumiendo la conclusión o el desenlace principal, y si fue posible, el tamaño del efecto se acompañó de un intervalo de confianza. En otros casos, el resumen de los datos obtenidos se presentó como resultados absolutos.

Introducción

Los medicamentos son el pilar de la terapia médica, pueden ser moléculas pequeñas de bajo peso molecular (< 5 kDa) que se manufacturan mediante síntesis química, o moléculas grandes que se obtienen o se extraen de recursos biológicos mediante procesos biotecnológicos, por lo cual preferiblemente se denominan "bioterapéuticos".

Debido a la importancia médica y al incremento de indicaciones terapéuticas de la toxina botulínica, este artículo pretende hacer claridad acerca de la terminología básica con respecto a la naturaleza de este medicamento, a las diferencias estructurales con medicamentos convencionales, y aspectos impor-

tantes en relación con su potencia biológica e inmunogenicidad, para así comprender las potenciales diferencias entre las toxinas disponibles y conceptualizar en torno a la no intercambiabilidad o sustitución de una toxina por otra.

Aspectos generales

Los productos biológicos se utilizan para diagnosticar, prevenir, tratar y curar enfermedades y condiciones médicas. Son una categoría diversa de productos y generalmente son moléculas grandes y complejas. Se pueden obtener mediante biotecnología en un sistema vivo, como un microorganismo, una célula vegetal o una célula animal, y suelen ser más difíciles de caracterizar que los fármacos de molécula pequeña. Hay muchos tipos de productos biológicos aprobados para su uso clínico, incluidas proteínas terapéuticas (como filgrastim), anticuerpos monoclonales (como adalimumab) y vacunas (como las de la influenza y el tétanos) (2).

La naturaleza de los productos biológicos, incluidas las variaciones inherentes que pueden resultar del proceso de fabricación, puede presentar desafíos en la caracterización y fabricación de estos productos que a menudo no existen en el desarrollo de fármacos de molécula pequeña. Ligeras diferencias entre lotes fabricados del mismo producto biológico (es decir, variaciones aceptables dentro del producto) son normales y esperadas dentro del proceso de fabricación. Como parte de su revisión, las agencias reguladoras como la FDA en los Estados Unidos, evalúan el proceso de fabricación y la estrategia del fabricante para controlar las variaciones dentro del producto. Estas estrategias de control se implementan para ayudar a garantizar que los fabricantes elaboren productos biológicos con un rendimiento clínico constante (2).

Una vez vence el periodo de protección por patente de un medicamento de referencia, surge la oportunidad de desarrollar competidores. En todo el mundo, la competencia de medicamentos se promueve como una manera de obtener productos más económicos, y la aprobación de estos competidores tiende a seguir estándares definidos que permiten obtener productos genéricos de moléculas pequeñas y biosimilares de productos biológicos.

Un medicamento genérico es un medicamento bioquímicamente idéntico que tiene los mismos ingredientes activos y brinda los mismos beneficios

clínicos que un medicamento de referencia de una molécula pequeña o de síntesis química. Está creado para tener una forma de dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso previsto idénticos. Sin embargo, los biosimilares no son una versión genérica de los biológicos, ya que no es factible demostrar identidad con certeza absoluta entre moléculas grandes de origen vivo. Por ello, se prefiere usar el término altamente similar, debido principalmente a la complejidad inherente de las proteínas y los carbohidratos terapéuticos, incluida su naturaleza tridimensional, así como sus específicos procesos de fabricación (3).

En ocasiones, el fabricante de un medicamento genérico también busca demostrar que su producto es bioequivalente con respecto al medicamento de referencia. Sin embargo, los fabricantes de biosimilares deben demostrar comparativamente que el producto es muy similar al producto de referencia, en términos analíticos, funcionales, preclínicos y clínicos, aceptando diferencias menores en los componentes clínicamente inactivos (2).

A diferencia de los biosimilares, los genéricos no requieren estudios clínicos extensos. Hasta el momento, con este ejercicio comparativo se han aprobado al menos 29 biosimilares para diversas indicaciones en los Estados Unidos, y 64 biosimilares en Europa. La Agencia Médica Europea (EMA) fue la primera en aprobar un biosimilar (en el 2006) y en brindar orientación para el desarrollo y la aprobación de biosimilares (4-7).

En la tabla 1 se puede apreciar una comparación resumida de las características estructurales, farmacocinéticas, farmacodinámicas, económicas y de perfil de seguridad entre los productos de síntesis química y los biológicos (8).

Mecanismo de acción de las toxinas botulínicas

El mecanismo original propuesto de BoNT era un simple bloqueo de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, que se producía mediante la escisión y la inhibición de las proteínas implicadas en la fusión de vesículas presinápticas en la sinapsis, lo cual debilita la contracción muscular. Modos de acción adicionales y factores modificadores están implicados por la disociación entre debilidad, alivio del dolor y eficacia en la distonía. La BoNT

Tabla 1. Caracterización de productos de síntesis química versus biológicos y biotecnológicos

Característica	Químicos	Biológicos y biotecnológicos
Químicas y estructurales		
Naturaleza	Sustancias inorgánicas u orgánicas básicas	Péptidos y proteínas (mezclados con azúcares en algunos casos)
Peso molecular (kDa)	< 5	5-900
Obtención	Reacciones químicas estándar	Ingeniería genética (recombinación ADN, hibridoma)
Ruta de administración	Oral e inyectable	Inyecciones parenterales (subcutáneas, intramusculares)
Almacenamiento	Vida media larga	Muy corta (requiere refrigeración)
Estabilidad	Alta	Inestables
Farmacocinéticas y farmacodinámicas		
Criterio de comparación	Área bajo la curva (AUC) y concentración máxima del producto test (genérico) sobre el de referencia (innovador)	Estudios comparativos preclínicos (incluyendo modelos animales) y clínicos (fase 1, fase 2, fase 3) más farmacovigilancia activa
¿Aplica el monitoreo terapéutico del medicamento (nivel sérico)?	Sí	Rara vez (es muy difícil determinar niveles séricos)
¿Aplica la bioequivalencia?	Sí	No
Denominación para versiones no innovadoras	Genérico	Biosimilar, medicina biológica similar o <i>follow-on protein product</i>
Seguridad		
Riesgo de inmunogenicidad	Bajo	Muy alto
Anticuerpos bloqueadores del efecto	No	Generalmente

Fuente: elaboración propia con base en Kresse (8).

es captada preferentemente por axones más altamente activos y también inhibe las motoneuronas gamma aferentes de las fibras musculares de estiramiento intrafusales y los aferentes del huso que conducen al reflejo tónico de estiramiento. Finalmente, la BoNT se transporta retrógradamente en su estado activo, lo que puede producir una acción central tanto a nivel de la médula espinal como del cerebro (9-15).

En el caso de la migraña crónica, el mecanismo de acción de BoNT aún no está completamente dilucidado, pero sí se reconoce que puede incluir el transporte axonal a los ganglios del trigémino y de la raíz dorsal, la modulación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la sustancia P y otros neurotransmisores, así como la modulación de la expresión superficial de receptores nociceptivos y citocinas (9, 16-18).

Generalidades de la manufactura de las toxinas botulínicas

El complejo de BoNT se envasa en viales estandarizados y se seca al vacío (en el caso de onabotulinumtoxin A) o se liofiliza (en el caso de abobotulinumtoxin A e incobotulinumtoxin A), lo que requiere una reconstitución con solución salina normal sin conservantes, o en solución lista para usar (en el caso de rimabotulinumtoxin B). Los prospectos de cada vial proporcionan instrucciones específicas, pero vale la pena destacar algunos puntos. Al reconstituir hay que tener en cuenta que la falta de vacío puede indicar una pérdida de la esterilidad. El "botulínico desecado" es difícil de visualizar, y la solución salina debe inyectarse y agitarse suavemente hasta el fondo del vial. Después de mezclar, se debe evitar invertir el vial al aspirar en una jeringa de administración, ya que pequeños volúmenes del "botulínico recons-

tituido" pueden atascarse a lo largo de las paredes o la tapa del vial (9,19).

Tipos de toxinas botulínicas

Hay 7 serotipos de la bacteria anaerobia gram positiva *Clostridium botulinum* (A, B, C, D, E, F y G), cada uno de los cuales produce una neurotoxina única, también designada de la A a la G, que se distingue por antisueros animales. Los serotipos A y B se utilizan habitualmente en la práctica médica. El análisis de secuenciación más reciente ha identificado muchos genes que codifican nuevas BoNT con secuencias de aminoácidos variables; estos "subtipos" se organizan bajo los serotipos tradicionales seguidos de números (p. ej., BoNT / A1, BoNT / A2). Cada serotipo se dirige a diferentes componentes del complejo proteico de unión a vesículas presinápticas. Estas diferencias mecánicas conducen a una conversión de dosis no lineal de un serotipo al siguiente (9,19).

Sin embargo, existen intentos aproximados y empíricos en la literatura para guiar los rangos de las proporciones de "conversión" (por ejemplo, en comparación con la onabotulinumtoxin A [OnaA], las proporciones estimadas son 1:1 para la incobotulinumtoxin A [IncoA], 1:2,5 a 4 para la abobotulinumtoxin A [AboA], y 1:50 a 100 para rimabotulinumtoxin B [RimaB]) (9,20,21).

Potencia biológica (el proceso es el producto, la relación potencia-dosis es específica de un producto)

A la luz de la evidencia actual existen varios argumentos que justifican que las unidades de potencia NO son equivalentes entre las diferentes toxinas, entre las que se resaltan las siguientes:

- Las diferencias en la fabricación, en la formulación y en la forma de evaluación de las toxinas botulínicas tipo A mediante ensayos específicos pueden afectar características clínicas como la dosis, la duración, la eficacia y la inmunogenicidad.
- Cada fabricante utiliza sus propios métodos de ensayo y estándares de referencia patentados, lo que da lugar a diferencias en las dosis unitarias que no son intercambiables.

Es importante recalcar que las formulaciones químicas de las toxinas, su potencia clínica, su dosis y su

perfil de seguridad son diferentes. Las marcas individuales de BoNT / A no deben tratarse como intercambiables, debido a los diferentes métodos de purificación y las diferencias en el producto final, las diferentes formas de evaluar la actividad, así como las diferentes unidades en las que se expresa su actividad (22-24).

En otras palabras, la potencia de diferentes BoNT se mide en Unidades (U), en algunos casos derivadas de un ensayo de protección en ratones (*mouse protection assay* o MPA, por sus siglas en inglés): 1U es la cantidad de toxina inyectada por vía intraperitoneal capaz de matar el 50% (LD50) de un grupo de ratones. La dosis de producto para el tratamiento de pacientes está determinada por cada resultado del ensayo de potencia LD50 del fabricante. Estos ensayos utilizan diferentes diluyentes y estándares, por lo que la unidad de medida para las preparaciones de BoNT / A disponibles comercialmente son exclusivas para cada fabricante. Ninguna fórmula predice de forma fiable qué dosis de una marca producirá efectos idénticos en un paciente ya tratado con otra marca (23,25-30).

Concepto de biosimilaridad e intercambiabilidad

Un biosimilar es un producto biológico que es muy similar y no tiene diferencias clínicamente significativas con respecto a un producto de referencia existente (conocido como el biológico original o producto de referencia). Los biosimilares se elaboran con los mismos tipos de fuentes naturales que el medicamento original con el que se compararon, se administran de la misma manera, tienen la misma concentración y dosis, y tienen los mismos efectos secundarios potenciales. Un biosimilar proporciona los mismos beneficios de tratamiento que el biológico original.

Un producto intercambiable es un biosimilar que necesita información adicional para demostrar que produce el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente dado. Además, para productos administrados a un paciente más de una vez, se habrá evaluado el riesgo en términos de seguridad y eficacia reducida de alternar entre un intercambiable y uno de referencia (2).

Un producto intercambiable puede ser sustituido de forma segura por el producto de referencia, sin la participación del prescriptor. Pero ello, debe estar

soportado en evidencia aportada por los mencionados estudios adicionales (2).

Implicaciones de la no intercambiabilidad

Debido a las diferencias en el rendimiento clínico (duración, dosis, eficacia, inmunogenicidad, etc.) y a la ausencia de estudios de intercambiabilidad, en la actualidad los productos BoNTA no pueden considerarse intercambiables. Estas diferencias clínicas son el resultado de diferencias subyacentes en los procesos de fabricación básicos, la formulación y los métodos de prueba de potencia que dan como resultado distintas potencias unitarias y curvas de respuesta a la dosis para cada producto (22,31–33).

La no intercambiabilidad tiene implicaciones directas para la eficacia clínica y la seguridad del paciente. Estas dos dimensiones entrelazadas no son independientes, ya que cada producto establece un perfil riesgo–beneficio específico. Estos factores también están influenciados por la calidad del producto (22,34–36).

La propuesta de riesgo–beneficio de un producto no se puede aplicar a otro producto. Por ejemplo, si un producto con menor actividad biológica se administrara en dosis unitarias basadas en un producto más potente, los pacientes no experimentarían una reducción adecuada de los síntomas. Por tanto, los productos utilizados en dosis subóptimas pueden no cumplir con las expectativas del paciente, lo que podría generar insatisfacción. Además, los pacientes pueden necesitar visitas al consultorio más frecuentes para la reinyección, lo que puede ser un inconveniente y aumentar los costos. La frecuencia del tratamiento es una dimensión que contribuye a la formación de anticuerpos para las proteínas en general, con inyecciones más frecuentes que aumentan el potencial para neutralizar la formación de anticuerpos. Igualmente importante, si se administrara un producto con más actividad biológica en dosis unitarias basadas en un producto menos potente, los pacientes podrían experimentar un perfil de seguridad inaceptable (22).

Intercambiabilidad de las toxinas en migraña crónica

OnabotulinumtoxinA (OnaBoNTA) es la preparación que se ha utilizado en los estudios pivotaes de migraña crónica y es la única preparación de BoNTA

que ha sido aprobada para el tratamiento de esta condición por los organismos reguladores (37,38).

Existen estudios con otras toxinas que no han demostrado eficacia en el control de la migraña crónica. Hay un estudio aleatorizado doble ciego de 12 semanas de AboBoNTA (120 o 240 unidades) en seis centros en Tailandia, para evaluar la eficacia, la seguridad y la dosis óptima para la profilaxis de la migraña. Se incluyeron 127 pacientes. Los resultados no fueron concluyentes y los pacientes de AboBoNTA informaron una mejora en la intensidad de la cefalea, pero ningún cambio en la frecuencia general de la migraña comparada con placebo (39).

En la actualidad, onabotulinumtoxinA es la única toxina botulínica recomendada para los pacientes con migraña crónica por la Academia Americana de Neurología, y es la única que tiene los estudios que respaldan su uso después de varios años de aprobación por los organismos reguladores (40–43).

Inmunogenicidad con el uso de toxina botulínica

Es importante conocer algunos conceptos, y con base en estos, como también en la práctica clínica, tener una guía de uso adecuado de toxina botulínica. El primer concepto es el de *primary non response* (PNR), o respondedor no primario, que se refiere al paciente que no presenta ningún tipo de respuesta clínica desde la primera aplicación ni después de las posteriores. Los no respondedores primarios son casos raros clínicamente, y por ello es importante revisar otras explicaciones que se mencionan más adelante.

Algunos estudios han considerado como PNR aquellos pacientes con respuesta inferior al 25% desde la primera aplicación.

Secondary non response (SNR), o no respondedor secundario, es cuando el paciente se beneficia al menos de una inyección, pero pierde ese beneficio en los ciclos posteriores. La pérdida de la respuesta puede ser parcial o completa. Existen muchas razones para que esto ocurra, una de las cuales es el desarrollo de anticuerpos neutralizantes o NAbs (44).

En general, las inyecciones de toxina botulínica introducen una proteína extraña, capaz de actuar como antígeno, por lo cual la formación de anticuerpos ha sido una preocupación constante desde la introducción de esta terapia en la década de 1980. Las in-

yecciones repetidas de toxina botulínica tipo A conllevan el riesgo de inducción de NAb. La incidencia de NAb durante el tratamiento continuo de distonía o espasticidad con BoNT oscila entre 0,5 y 1,5% por año. Esto indica que hasta un 15% de los pacientes pueden desarrollar NAb después de 10 años de tratamiento, pero su presencia no garantiza que esta sea la causa de la falla terapéutica. Es importante la evaluación de otras causas, antes de clasificar a un paciente como no respondedor, ya sea primario o secundario.

Además de la presencia de anticuerpos, se deben considerar cambios en el patrón de la enfermedad, dosis insuficientes de medicamento, esquema de aplicación inapropiado, mala técnica de aplicación, o incluso mala conservación de la toxina (45–48).

En algunos pacientes, la progresión natural de su enfermedad puede explicar la pérdida de beneficio de la terapia con BoNT, lo que se ha confirmado en múltiples series de pacientes con SNR, que muestran que solo una parte de estos pacientes tienen NAb. En los pacientes con SNR debido a NAb, el 81% comienza con una pérdida parcial del efecto antes de progresar a una pérdida total, en un promedio de 2,5 inyecciones (49).

En un metaanálisis de 8525 pacientes informado en 61 estudios, la prevalencia de NAb fue del 3,5% entre los pacientes con respuesta clínica y del 53,5% en pacientes con SNR, pero la mitad de los pacientes con SNR no tenían NAb (50).

Todos los serotipos de BoNT pueden inducir tanto anticuerpos neutralizantes como no neutralizantes, lo que puede disminuir la eficacia del tratamiento. Los anticuerpos no se miden de forma rutinaria en la práctica clínica, pero las muestras de sangre se pueden analizar si existe una preocupación por la inmunidad adquirida.

Los factores relacionados con el tratamiento y el paciente para la existencia de NAb son:

- La frecuencia de las inyecciones
- La dosis acumulativa
- Aplicaciones en intervalos cortos (menos de 12 semanas)
- Dosis altas por aplicación
- Antecedentes genéticos (pacientes propensos a inducir producción de anticuerpos)

- La exposición previa
- Hipertiroidismo o hipotiroidismo y algunas condiciones autoinmunes
- El lugar y el músculos de la inyección.

Sin embargo, la relación precisa entre los anticuerpos neutralizantes y la resistencia a la neurotoxina no está clara, ya que un título positivo no indica directamente falta de respuesta o fracaso del tratamiento. Se necesita más investigación para determinar la asociación de la formación de anticuerpos con la respuesta clínica (9,51).

Si definitivamente se sospecha que el paciente es un SNR por causa de NAb, existen pruebas *in vivo* e *in vitro* para realizar la medición de NAb; las más utilizadas por seguridad y ética son las pruebas *in vitro* como las técnicas de Elisa. En un artículo de Srinoulprasert y Wanitphakdeedecha (52), publicado en el 2019, se propone un algoritmo de manejo con el objetivo de evitar la reexposición a BoNT/A en los pacientes y disminuir los efectos adversos.

Los autores en mención (52) utilizan dos técnicas, una de inhibición de Elisa para detectar anticuerpos contra todos los sitios activos de BoNT/A. Si el resultado de la inhibición es positivo, significa que hay niveles significativos de sitios antiactivos de BoNT/A en el suero del paciente, por lo que se sugiere que este último se someta a una prueba Elisa de inhibición en los próximos 6 meses. Si el resultado es negativo, cualquier formulación de BoNT/A (como BoNT/A complejada con proteínas accesorias) podría ser aplicada y evaluar respuesta clínica.

Si no hay respuesta clínica se recomienda la realización de Elisa de absorción, que detecta anticuerpos contra proteínas accesorias o complejantes. Si el resultado es positivo, significa que existe una presencia significativa de anticuerpos contra la BoNT/A completa; en este caso escoger su formulación es un desafío. Si el resultado es negativo, quiere decir que la mayoría de los anticuerpos en el suero del paciente son anticuerpos contra proteínas accesorias o complejantes, por lo que se recomienda la administración con la formulación pura de BoNT/A (BoNT/A sin proteínas accesorias) y evaluar la respuesta.

Algunos estudios han demostrado que alcanzar un estado negativo o indetectable de NAb en el paciente previamente diagnosticado podría tardar hasta 5 o 6 años (52).

En Colombia, infortunadamente, no contamos con este tipo de pruebas. Es necesario tener en cuenta que aun cuando la probabilidad de formación de NABs es baja se puede presentar y se debe sospechar.

Conclusiones

La manufactura de productos biológicos es compleja y difícil de replicar. Requieren un control de calidad estricto durante el proceso de manufactura que va a incidir en el producto final, así como en los resultados clínicos en eficacia y seguridad.

Para que un biológico se considere biosimilar debe pasar por estándares previamente definidos por las entidades regulatorias de cada país. Se necesitan estudios comparativos de calidad, estudios de farmacodinámica, farmacocinética, inmunogenicidad, eficacia y seguridad. En la actualidad no hay productos biosimilares para las toxinas disponibles.

Las toxinas botulínicas no son intercambiables entre sí, aunque demuestren bioequivalencia. Esto se explica por varias razones: no cumplen con la definición de biosimilar de la FDA; no se pueden evaluar como medicamentos genéricos intercambiables, porque son biológicos; no existen estudios comparativos cabeza a cabeza. Son diferentes, debido al proceso individual de manufactura.

Las unidades de potencia no son equivalentes entre las diferentes toxinas. La potencia depende del tipo de prueba, el procedimiento realizado y el estándar utilizado.

La evidencia médica demuestra que la única molécula que se debe utilizar para el tratamiento de la migraña crónica es oinabotulinumtoxin A. No existe evidencia

acerca del *switch* médico y no médico en esta condición.

Los desenlaces clínicos más importantes del *switch* no médico son cambios en la efectividad, inadecuada equivalencia de las dosis, mayor posibilidad de generar anticuerpos, errores en la dosificación y administración.

Contribución de los autores. José David Martínez, Paula Cavanzo, Fidel Sobrino, Gabriel Arango, Andrés F Zuluaga, María Victoria Morales y Laura Rendón: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Sergio Ramírez: participó activamente en la búsqueda de referencias bibliográficas y en la redacción del manuscrito.

Implicaciones éticas. Los autores declaran que no hay implicaciones éticas en la elaboración del manuscrito.

Financiación y conflictos de interés. Se recibió un apoyo del laboratorio Abbvie para la impresión de los ejemplares en los que va a estar publicado este documento. Los autores declaran que han recibido honorarios por parte del laboratorio Abbvie por charlas académicas, pero no para la elaboración de este documento.

Agradecimientos. Los autores agradecen la participación del doctor Mauricio Rueda Acevedo, quien estuvo presente durante la elaboración del proyecto Biofocus, el cual sirvió como iniciativa para la elaboración de este artículo.

Referencias

1. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA – a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019;4:5. <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>
2. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Biosimilar and interchangeable products [consultado el 19 de junio del 2022]. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products#generic>
3. Verrill M, Declerck P, Loibl S, Lee J, Cortes J. The rise of oncology biosimilars: from process to promise. *Future Oncol.* 2019;15(28):3255–65. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0145>
4. Biosimilars info sheet. Generics and biosimilars. <https://www.fda.gov/media/154912/download>
5. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Biosimilar product information [consultado el 19 de abril del 2021]. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information>
6. European Medicines Agency. Medicines type-biosimilars [consultado el 26 de abril del 2021]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar
7. Gherghescu I, Delgado-Charro MB. The biosimilar landscape: an overview of regulatory approvals by the EMA and FDA. *Pharmaceutics.* 2021;13(1):48. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010048>
8. Kresse GB. Biosimilars – science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;72(3):479–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.02.014>
9. Chiu SY, Burns MR, Malaty IA. An update on botulinum toxin in neurology. *Neurol Clin.* 2021;39(1):209–29. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.09.014>
10. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, Manack Adams, A, Brin MF. Mechanism of action of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a narrative review. *Headache.* 2020;60:1259–72. <https://doi.org/10.1111/head.13849>
11. Davletov B, Bajohrs M, Binz T. Beyond Botox: Advantages and limitations of individual botulinum neurotoxins. *Trends Neurosci.* 2005;28(8):446–52. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.06.001>
12. Chen R, Karp BI, Goldstein SR, Bara-Jimenez W, Yaseen Z, Hallett M. Effect of muscle activity immediately after botulinum toxin injection for writer's cramp. *Mov Disord.* 1999;14(2):307–12. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199903\)14:2<307::AID-MDS1016>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199903)14:2<307::AID-MDS1016>3.0.CO;2-3)
13. Eleopra R, Tugnoli V, De Grandis D. The variability in the clinical effect induced by botulinum toxin type A: The role of muscle activity in humans. *Mov Disord.* 1997;12(1):89–94. <https://doi.org/10.1002/mds.870120115>
14. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve.* 1996;19(4):488–96. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199604\)19:4<3C488::AID-MUS9%3E3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199604)19:4<3C488::AID-MUS9%3E3.0.CO;2-8)
15. Trompetto C, Currà A, Buccolieri A, Suppa A, Abbruzzese G, Berardelli A. Botulinum toxin changes intrafusal feedback in dystonia: a study with the tonic vibration reflex. *Mov Disord.* 2006;21(6):777–82. <https://doi.org/10.1002/mds.20801>
16. Ramachandran R, Lam C, Yaksh TL. Botulinum toxin in migraine: Role of transport in trigemino-somatic and trigemino-vascular afferents. *Neurobiol Dis.* 2015;79:111–22. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.04.011>
17. Pellett S, Yaksh TL, Ramachandran R. Current status and future directions of botulinum neurotoxins for targeting pain processing. *Toxins.* 2015;7(11):4519–63. <https://doi.org/10.3390/toxins7114519>
18. Zhang X, Strassman AM, Novack V, Brin MF, Burstein R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: Are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia.* 2016;36(9):875–86. <https://doi.org/10.1177/0333102416636843>
19. Smith TJ, Hill KK, Raphael BH. Historical and current perspectives on Clostridium botulinum diversity. *Res Microbiol.* 2015;166(4):290–302. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.09.007>
20. Dashtipour K, Chen JJ, Espay AJ, Mari Z, Ondo W. Onabotulinumtoxin A and abobotulinumtoxin A dose conversion: a systematic literature review. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(2):109–15. <https://doi.org/10.1002/mdc3.1223>
21. Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. *Toxins (Basel).* 2016;8(3):65. <https://doi.org/10.3390/toxins8030065>
22. Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics.* 2014;8:227–41. <https://doi.org/10.2147/BTT.S65603>
23. Car H, Bogucki A, Bonikowski M, Dec-Ćwiek M, Drużdż A, Kozirowski D, et al. Botulinum toxin type-A preparations are not the same medications – basic science (part 1). *Neurol Neurochir Pol.* 2021;55:133–40. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0027>

24. Becker WJ. Botulinum toxin in the treatment of headache. *Toxins (Basel)*. 2020;12(12):803. <https://doi.org/10.3390/toxins12120803>
25. Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, Ialongo T, Ricciardi L. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon*. 2015;107(Pt A):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.08.001>
26. Fonfria E, Maignel J, Lezmi S, Martin V, Splevins A, Shubber S, et al. the expanding therapeutic utility of botulinum neurotoxins. *Toxins*. 2018;10(5):208. <https://doi.org/10.3390/toxins10050208>
27. Allergan I. Package insert, Botox (botulinum toxin type A purified neurotoxin complex). Madison, NJ: Irvine Allergan; 2019.
28. Merz Pharmaceuticals. Package insert, Xeomin (incobotulinumtoxin type A). Frankfurt: Merz Pharmaceuticals GmbH; 2018.
29. Solstice Neurosciences. Package Insert, Myobloc (botulinum toxin type B injectable solution). Louisville (KY): Solstice Neurosciences, LLC; 2019.
30. Ipsen. Package insert, Dysport (abobotulinumtoxin A). Basking Ridge (NJ): Ipsen Biopharmaceuticals; 2019.
31. Field M, Splevins A, Picaut P, van der Schans M, Langenberg J, Noort D, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) Neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients. *Toxins (Basel)*. 2018;10(12):535. <https://doi.org/10.3390/toxins10120535>
32. Wenzel R, Jones D, Borrego JA. Comparing two botulinum toxin type A formulations using manufacturers' product summaries. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):387–402. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00835.x>
33. Rupp D, Nicholson G, Cauty D, Wang J, Rhéaume C, Le L, et al. OnabotulinumtoxinA displays greater biological activity compared to IncobotulinumtoxinA, demonstrating non-interchangeability in both in vitro and in vivo assays. *Toxins (Basel)*. 2020;12(6):393. <https://doi.org/10.3390/toxins12060393>
34. Hunt T, Clarke K. Potency evaluation of a formulated drug product containing 150-kd botulinum neurotoxin type A. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(1):28–31. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181692735>
35. Brown M, Nicholson G, Ardila MC, Satorius A, Broide RS, Clarke K, et al. Comparative evaluation of the potency and antigenicity of two distinct BoNT/A-derived formulations. *J Neural Transm*. 2013;120(2):291–8. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0854-3>
36. Hunt T, Clarke K, Rupp D, Shimizu G, Weidler J. 50-U incobotulinumtoxinA drug product demonstrates lower potency when compared to 50-U onabotulinumtoxinA drug product with concurrent lower light-chain activity and atypical substrate cleavage; Poster presented at 6th European Master's in Aesthetic and Anti-Aging Medicine; October 15–17, 2010; Paris, Francia.
37. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the Preempt 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793–803. <https://doi.org/10.1177/0333102410364676>
38. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the Preempt 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804–14. <https://doi.org/10.1177/0333102410364677>
39. Chankrachang S, Arayawichanon A, Pongvarin N, Nidhinandana S, Boonkongchuen P, Towanabut S, et al. Prophylactic botulinum type A toxin complex (Dysport®) for migraine without aura. *Headache*. 2011;51(1):52–63. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01807.x>
40. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818–26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>
41. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(16):1736–45. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.505>
42. Shamlivan TA, Kane RL, Taylor FR. Migraine in adults: preventive pharmacologic treatments. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
43. Tassorelli C, Sances G, Avenali M, De Icco R, Martinelli D, Bitetto V, et al. Botulinum toxin for chronic migraine: Clinical trials and technical aspects. *Toxicon*. 2018;147:111–5. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.08.026>
44. Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. *Toxins (Basel)*. 2019;11(9):491. <https://doi.org/10.3390/toxins11090491>
45. Albrecht P, Jansen A, Lee JI, Moll M, Ringelstein M, Rosenthal D, et al. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*. 2019;92(1):e48–54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006688>

46. Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, deGroot M, Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing?. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(4):213–8. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181914d0a>
47. Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, Zafonte R, Abu-Shakra S, et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (Botox(R)) across multiple indications. *Mov Disord*. 2010;25(13):2211–8. <https://doi.org/10.1002/mds.23254>
48. Gelb DJ, Yoshimura DM, Olney RK, Lowenstein DH, Aminoff MJ. Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis. *Ann Neurol*. 1991;29(4):370–6. <https://doi.org/10.1002/ana.410290407>
49. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord*. 2004;19 Suppl 8:S92–S100. <https://doi.org/10.1002/mds.20022>
50. Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM, Bhidayasiri R, Marti MJ, Colosimo C, et al. Neutralizing antibody and botulinum toxin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Neurotox Res*. 2016;29(1):105–17. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9565-5>
51. Brashear A, Bergan K, Wojcieszek J, Siemers ER, Ambrosius W. Patients' perception of stopping or continuing treatment of cervical dystonia with botulinum toxin type A. *Mov Disord*. 2000;15(1):150–3. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200001\)15:1%3C150::AID-MDS1024%3E3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200001)15:1%3C150::AID-MDS1024%3E3.0.CO;2-X)
52. Srinoulprasert Y, Wanitphakdeedecha R. Antibody-induced botulinum toxin treatment failure: A review and novel management approach. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(10):2491–6. <https://doi.org/10.1111/jocd.13637>