



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TOXINA BOTULÍNICA EN EL
TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA CRÓNICA**

Autor: ANA BELÉN ARANCÓN PARDO

Tutor: SOLEDAD FERNÁNDEZ ALFONSO

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA.....	8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
Características, indicaciones y mecanismo de acción de la toxina botulínica.....	8
Evidencias clínicas sobre el uso de la TBA.....	10
Dosis y sitios de inyección.....	13
Eficacia de la toxina a largo plazo.....	15
Seguridad y tolerabilidad.....	16
Otras preparaciones de TBA.....	16
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

La migraña crónica es una patología neurológica muy compleja que produce una gran discapacidad e impacto en la calidad de vida de los que la padecen. El abuso de la medicación sintomática, sus frecuentes efectos adversos y el fracaso del tratamiento profiláctico en un elevado porcentaje de los pacientes ha hecho que aumente la necesidad de buscar un tratamiento adecuado. En 2011 la FDA aprobó el uso de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la migraña crónica en pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los fármacos profilácticos de la migraña. Desde entonces, numerosos estudios han demostrado que la toxina botulínica es eficaz en la reducción de la frecuencia y severidad de las cefaleas en pacientes con migraña crónica, tanto a corto como a largo plazo. El tratamiento es bien tolerado por los pacientes, ya que los efectos adversos observados son de severidad leve a moderada, se resuelven sin secuelas y raramente conllevan a la finalización del tratamiento. No obstante, es necesaria más investigación para aclarar el mecanismo concreto de analgesia de la toxina. En el presente trabajo se presenta una revisión bibliográfica sobre el uso de la toxina botulínica en la migraña crónica, resumiendo las evidencias clínicas actuales sobre este tratamiento.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La migraña es un trastorno neurológico complejo que cursa con cefalea recurrente, asociada con síntomas neurológicos, gastrointestinales y disautonómicos. Presenta una elevada prevalencia y un enorme impacto socioeconómico y personal. De acuerdo con los informes más recientes de la Organización Mundial de la Salud, su diagnóstico y tratamiento distan mucho de ser óptimos.

Según la *International Headache Society* (IHS) (1), los ataques típicos de migraña duran entre 4 y 72 horas y se caracterizan por la existencia de cefaleas de carácter pulsátil, localización unilateral, intensidad moderada o severa y que empeoran con la actividad física. Todo esto puede venir acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz y al sonido. Además, la migraña puede ser de dos tipos: con o sin aura. Un aura típica incluye síntomas visuales, sensitivos y/o del lenguaje que tienen

lugar antes o durante el ataque de migraña. Son totalmente reversibles y duran entre 5 y 60 minutos.

En la práctica clínica es más relevante distinguir entre migraña crónica y migraña episódica. La migraña crónica (MC) se define como un mínimo de 15 días de cefalea al mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea de tipo migrañoso. Por su parte, la migraña episódica es aquella que no responde a las características típicas de la migraña crónica (1). En el [Cuadro 1] se resumen los criterios de diagnóstico de la MC según la IHS.

- A.** Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante 15 ó más días al mes, durante más de 3 meses, que cumple los criterios B y C.
- B.** Aparece en un paciente que ha sufrido al menos 5 ataques de migraña con o sin aura.
- C.** Durante un periodo de 8 o más días al mes, por espacio de más de 3 meses, que cumple cualquiera de los siguientes:
 - Migraña sin aura
 - Migraña con aura
 - En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos
- D.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de cefalea.

Cuadro 1: Criterios diagnósticos de la migraña crónica

La fisiopatología de la MC no se conoce en su totalidad. La concepción actual es que la migraña es un trastorno neurovascular asociado con un procesamiento anormal del dolor, sensibilización central, hiperexcitabilidad cortical e inflamación neurogénica. Existe evidencia de que estos pacientes presentan complejos cambios morfológicos, funcionales y químicos en el Sistema Nervioso Central que sugieren alteraciones en la modulación de la percepción del dolor. Algunos de estos cambios se han observado solo durante las crisis migrañosas agudas para desaparecer en la fase interictal, mientras que se observan en forma permanente en las personas con MC. Debido a la discapacidad que se asocia con la MC, estos conocimientos son trascendentes para orientar la terapia preventiva (2).

Un aspecto que no ha sido aclarado del todo es si la MC es la complicación de la migraña episódica o si representa una entidad aparte. Algunos estudios recientes han demostrado que cada año un 2,5% de los pacientes con migraña episódica evolucionan a

pacientes de MC (3). Dicha transformación se realiza de forma gradual, pasando por un período intermedio en el que los ataques de migraña aumentan claramente en frecuencia para, finalmente, dar lugar a una situación en la que el paciente va a tener más días con migraña que sin ella. Se han identificado varios factores que elevan significativamente el riesgo de cronificación, los cuales se pueden dividir en (4):

- Factores de riesgo no modificables: edad, ser mujer, caucásica, bajo nivel sociocultural y haber padecido un traumatismo craneoencefálico.
- Factores de riesgo modificables: frecuencia de los ataques, abuso de analgésicos, obesidad, abuso de cafeína, síndrome de apnea del sueño y roncopatía.
- Factores putativos/comorbilidades: alodinia cutánea, trastornos psiquiátricos, foramen oval permeable.

Afortunadamente, los pacientes de MC a menudo revierten a migraña episódica. Esto significa que, en algunos casos, la MC consiste en un estado “fluido” en el que los pacientes pueden fluctuar entre diferentes tipos de migraña a lo largo del tiempo. Algunos factores asociados con la reversión incluyen: menor frecuencia de cefaleas al mes, ausencia de alodinia, realizar ejercicio físico, adherencia a tratamientos profilácticos y menor abuso de medicación sintomática.

La MC es considerada el tercer trastorno más prevalente y la séptima causa de incapacidad en el mundo. Los estudios epidemiológicos realizados sobre ella establecen que presenta una prevalencia entre el 1,4 y el 2,2% (5). Además, destaca el hecho de que las mujeres son más propensas a sufrir esta patología que los hombres. La prevalencia aumenta tanto para hombres como para mujeres desde la adolescencia hasta la mediana edad y, posteriormente, disminuye a partir de los 50 años (6).

La MC produce una gran discapacidad e impacto en la calidad de vida de los que la padecen. Esto se ve reflejado en las siguientes observaciones: los pacientes faltan al trabajo, muestran una menor productividad, es menos probable que sean contratados a tiempo completo, tienen menos ingresos y pueden estar discapacitados en el trabajo. Además, el riesgo de sufrir otras patologías aumenta, siendo las más frecuentes asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad, infarto, depresión y ansiedad. Todo esto implica más visitas de Atención Primaria, Atención Especializada y Urgencias, así como más hospitalizaciones, contribuyendo a una pérdida sustancial de la calidad de vida (6).

El diagnóstico de la MC está basado en la historia clínica de los pacientes y en un examen neurológico. En algunos casos también es necesaria una resonancia magnética cerebral y una punción lumbar con el fin de descartar causas secundarias de cefalea (7). El principal objetivo del tratamiento es reducir el impacto de la migraña en la vida de los pacientes, para lo cual es necesario reducir la frecuencia y duración de los ataques de migraña. Existen algunas medidas no farmacológicas que son útiles para prevenir estos ataques: evitar algunos desencadenantes de las mismas (como cafeína, alcohol o estrés) o controlar los factores de riesgo (perder peso, modificar la respuesta a agentes estresantes o dormir lo suficiente).

El tratamiento farmacológico de la migraña está basado en dos pilares: el tratamiento sintomático de los dolores agudos y el tratamiento profiláctico. El tratamiento sintomático está indicado para los ataques episódicos de baja frecuencia (menos de 4 ataques al mes), mientras que el tratamiento profiláctico se utiliza para los casos de MC y de alta frecuencia.

Dentro del tratamiento sintomático, los triptanes (agonistas del receptor 5-HT_{1B/D}) son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la migraña. Sin embargo, a pesar de la evidencia clínica que apoya su eficacia en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes, los triptanes son eficaces solo en el 60% de los casos. Además, a menudo producen efectos adversos, incluyendo síntomas cardiovasculares que ocurren en el 10% de los sujetos, y están contraindicados en pacientes con hipertensión o en pacientes que han sufrido infarto o ictus (8). Por estas razones, en muchos casos se emplean otros fármacos sintomáticos inespecíficos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y otros analgésicos solos o en combinación, que a menudo contribuyen al alivio del dolor. Sin embargo, se ha demostrado que tanto los AINEs como los triptanes pueden derivar en un abuso de medicación. El sobreuso de fármacos para el tratamiento del dolor agudo es muy frecuente entre los pacientes de MC, pudiendo derivar en consecuencias graves para la salud como daño al sistema gastrointestinal, mayor riesgo de desarrollar eventos cardio-cerebrovasculares y daño renal (9). Por tanto, el desafío reside en restringir el uso de estos fármacos al mínimo posible. Esto pone de manifiesto la importancia de un tratamiento profiláctico para pacientes con MC.

La terapia preventiva es necesaria en pacientes que padecen una cronificación de la migraña. Los fármacos utilizados con este fin pertenecen a distintos grupos terapéuticos: antiepilépticos (topiramato, divalproato sódico), agentes antihipertensivos (β -bloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de la aldosterona) y antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) (10, 11). Actualmente, el tratamiento preventivo de la MC no es satisfactorio debido a su eficacia limitada, efectos adversos e interacciones con otros fármacos. Es por ello que estos fármacos solo deben ser utilizados como monoterapia y, además, la elección del tratamiento adecuado para el paciente ha de tener en cuenta la existencia de comorbilidades, habituales en pacientes de MC, con el fin de reducir la toma de medicación y de aumentar la eficacia de todos los tratamientos.

En el año 2010, el programa PREEMPT (Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) publicó los resultados de dos ensayos clínicos (PREEMPT I y PREEMPT II) que demostraron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la toxina botulínica tipo A (OnabotulinumtoxinA, Botox®) como tratamiento profiláctico de la MC en adultos (12, 13). Esto condujo a que la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobara el uso de la toxina para el tratamiento de la MC en EEUU en septiembre de 2011. A partir de entonces se produjo su aprobación en otras partes del mundo. En enero de 2012 se aprobó en España el uso de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la MC en pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los fármacos profilácticos de la migraña.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la migraña crónica, comenzando por una explicación del posible mecanismo de acción de la neurotoxina, y continuando con la exposición de evidencias científicas halladas en diferentes estudios, en los que se incluyan aspectos relacionados con su eficacia a corto y largo plazo, seguridad y tolerabilidad, entre otros. De esta manera se analizará si este tratamiento es adecuado en una patología tan prevalente como es la migraña crónica.

METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica sobre el uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la MC se llevó a cabo a lo largo de los meses de Febrero, Marzo, Abril y Mayo de 2017.

En primer lugar, se consultó la Clasificación Internacional de las Cefaleas (3ª edición, versión beta) elaborada por la IHS, para comprender la descripción y características de la MC. También se consultó la base de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), con el fin de analizar la Ficha Técnica de la toxina botulínica tipo A.

Para la recogida de información se utilizaron las bases de datos electrónicas PubMed y SciELO. Los criterios de búsqueda fueron estudios y revisiones publicadas preferiblemente entre 2000 y 2017, tanto en inglés como en castellano, a partir de palabras clave como “chronic migraine”, “botulinum toxin” y “onabotulinumtoxinA for chronic migraine”. Los artículos incluidos en la revisión fueron aquellos cuyos objetivos fueran demostrar la eficacia de la toxina botulínica, tanto a corto como a largo plazo, además de informar sobre otros aspectos como su mecanismo de acción, dosis y sitios de inyección, seguridad y tolerabilidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características, indicaciones y mecanismo de acción de la toxina botulínica

La toxina botulínica es un complejo proteico producido por la bacteria Gram-positiva anaerobia *Clostridium botulinum*. Hay al menos 7 serotipos diferentes de la toxina (desde la A hasta la G), de los cuales solo dos están actualmente aprobados para uso clínico: los serotipos A y B, siendo el serotipo A el único aprobado para el tratamiento de la MC.

La toxina botulínica tipo A (TBA) se ha usado en clínica para el tratamiento de patologías debidas a una sobreactividad del músculo liso o estriado. La forma farmacéutica en la que se presenta es polvo blanco para solución inyectable. Las indicaciones para las que está aprobado su uso en la actualidad se encuentran detalladas a continuación (14):

- ✓ Trastornos neurológicos:
 - Espasticidad focal asociada con la deformidad dinámica del pie equino producida por espasticidad en pacientes pediátricos ambulantes con parálisis cerebral, de dos o más años de edad.
 - Espasticidad focal de la muñeca y de la mano secundaria a un ictus en el adulto.
 - Espasticidad focal del tobillo secundaria a un ictus en el adulto.
 - Blefarospasmo, espasmo hemifacial y distonías focales asociadas.
 - Distonía cervical (tortícolis espasmódica).
 - Alivio de los síntomas en los adultos que cumplen los criterios de MC (cefaleas en ≥ 15 días al mes, de los que al menos ocho días corresponden a migraña), en los pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña.
- ✓ Trastornos vesicales:
 - Vejiga hiperactiva idiopática con síntomas de incontinencia urinaria, urgencia y frecuencia en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente que son intolerantes a los medicamentos anticolinérgicos.
 - Incontinencia urinaria en adultos con hiperactividad neurogénica del detrusor debida a vejiga neurógena por lesión medular subcervical estable o esclerosis múltiple.
- ✓ Trastornos de la piel y órganos anejos:
 - Hiperhidrosis primaria de la axila severa y persistente, que interfiere con las actividades de la vida cotidiana y es resistente a tratamiento tópico.

Después de la inyección intramuscular o subcutánea de TBA, ésta es internalizada en las neuronas motoras periféricas mediante la proteína de unión SV2. Una vez que pasa al citoplasma, la toxina escinde enzimáticamente la proteína SNAP-25, la cual media la fusión de las vesículas que contienen neurotransmisores con la membrana celular. Mediante este mecanismo, la toxina botulínica inhibe la liberación de neurotransmisores desde las terminaciones nerviosas presinápticas. Este efecto se ha estudiado mejor para la supresión de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular (15).

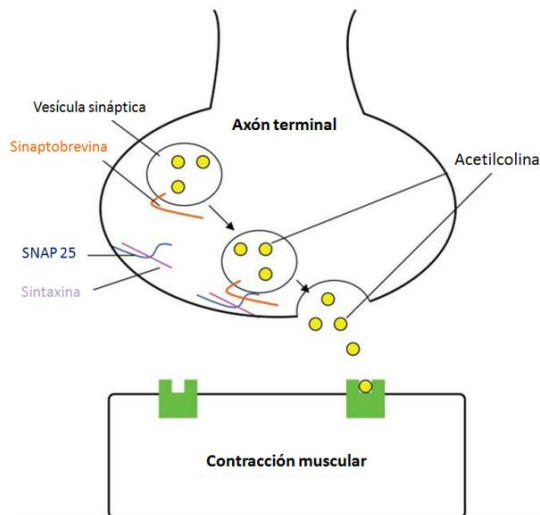


Figura 1: Liberación normal de neurotransmisores

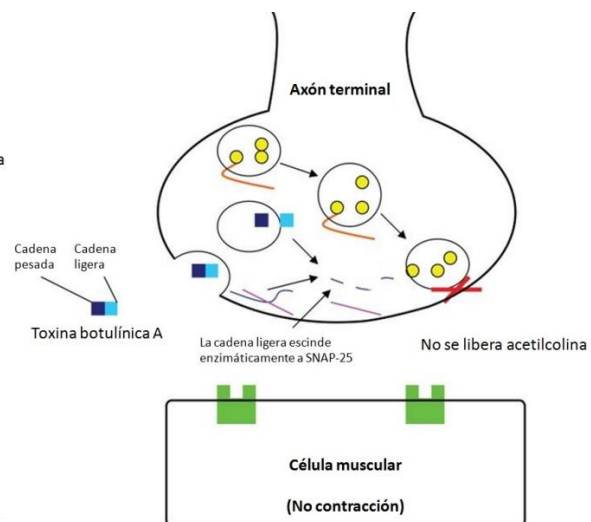


Figura 2: Mecanismo de acción de la TBA

Estudios recientes muestran que la TBA también modifica la liberación de neurotransmisores que son relevantes en la transducción del dolor, como la sustancia P o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. De esta manera, tras la inyección de TBA se produce una inhibición de la liberación de mediadores nociceptivos, que va a conducir a una inhibición de la sensibilización periférica, y esto finalmente deriva en una inhibición indirecta de la sensibilización central (15). Este es un posible mecanismo para explicar la eficacia de la neurotoxina en la MC ya que, como se explicó anteriormente, la migraña es un trastorno neurovascular asociado con sensibilización central. No obstante, el mecanismo de acción completo no ha sido descrito en su totalidad todavía, lo cual es complicado debido a la ausencia de un mecanismo fisiopatológico aceptado para la MC.

Evidencias clínicas sobre el uso de la TBA

Los efectos analgésicos de la TBA fueron observados hace 30 años en pacientes con tortícolis espasmódica (16). Este hecho fue atribuido a los efectos mio-relajantes de la toxina. Más tarde se observaron las primeras evidencias sobre el efecto de la toxina para la MC, cuando la aplicación cosmética de esta toxina para la corrección de líneas faciales en sujetos afectados de migraña produjo una notable mejoría de este trastorno tras el tratamiento.

El primer estudio abierto, no aleatorio (17), incluyó 106 pacientes de MC a los que se administró un tratamiento profiláctico con TBA. El 51% de los pacientes obtuvo

una respuesta completa al tratamiento, mientras que el 28% obtuvo una respuesta parcial. Silberstein et al. (18) llevaron a cabo el primer estudio doble ciego controlado por placebo en el año 2000, con 123 pacientes de migraña (entre 2 y 8 ataques de migraña al mes), que fueron divididos aleatoriamente en tres grupos y se les administró placebo, 25 U ó 75 U de TBA. El grupo que recibió 25 U fue superior al grupo placebo en cuanto a reducción del número de ataques de migraña al mes; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre el grupo placebo y el que recibió 75 U.

En los años siguientes se realizaron diversos estudios que no consiguieron demostrar los efectos positivos de la TBA para la migraña episódica y la cefalea tensional. Para la MC, los resultados de los ensayos clínicos fueron inconsistentes. En 2005 Mathew et al. (19) llevaron a cabo un estudio multicéntrico con 279 pacientes de cefalea diaria crónica. El resultado mostró que la TBA aumentaba el número de días sin cefalea en un periodo de 30 días tras la inyección, pero no hubo diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo control. En otro estudio multicéntrico, 702 pacientes de cefalea diaria crónica recibieron tres ciclos de inyección con placebo o diferentes concentraciones de TBA. Todos los grupos respondieron al tratamiento, pero la respuesta del grupo control no superó al placebo (20).

Los datos definitivos que confirmaron la eficacia de este tratamiento en MC se publicaron en 2010 debido a la realización de los ensayos clínicos PREEMPT I y PREEMPT II, que incluyeron un total de 1384 pacientes (PREEMPT I: 679, PREEMPT II: 705). Ambos estudios consistieron en un periodo de cribado de 28 días, un periodo doble-ciego de 24 semanas, grupo paralelo, una fase controlada por placebo (2 ciclos de inyección) y una fase abierta de 32 semanas (3 ciclos de inyección). El diseño de los estudios fue idéntico: multicéntricos, aleatorios, y controlados por placebo, pero ambos estudios llegaron a distintas conclusiones:

- Ensayo PREEMPT I (12): no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la variable principal “reducción de los episodios de cefalea” (cefalea con duración de más de 4 horas seguidas). Sí que hubo diferencias significativas en las variables secundarias “reducción de días de cefalea” (días en los que el paciente registró 4 o más horas continuas de cefalea) y “reducción de días de migraña” (días en los que el paciente registró 4 o más horas continuas de migraña). Además, en el grupo de pacientes tratados con TBA se redujo

considerablemente la frecuencia de toma de otra medicación (triptanes) y demostraron un descenso de la discapacidad y una mejoría en la calidad de vida, en comparación con el grupo placebo.

- Ensayo PREEMPT II (13): confirmó la eficacia de la TBA en la “reducción de días de cefalea” como criterio de variable principal. En este caso también se observó un descenso de la discapacidad y una mejoría en la calidad de vida.

Los resultados positivos de los dos ensayos PREEMPT condujeron a la aprobación de la TBA para el tratamiento preventivo de la MC en septiembre de 2011 por la FDA en EEUU y, posteriormente, en muchos otros registros de todo el mundo. Después de su aprobación, se han llevado a cabo diversos estudios en la vida real, cuyos resultados confirman la eficacia de la TBA en el tratamiento la MC.

En el año 2014 Khalil et al. publicaron un estudio prospectivo llevado a cabo con 254 pacientes que cumplían criterios de MC, siguiendo el protocolo de inyecciones PREEMPT. Los resultados mostraron que la TBA puede reducir eficazmente los días de cefalea y migraña al menos en un 50%. También se observó un aumento de la productividad en el trabajo en estos pacientes en comparación con la situación basal, ya que el número de días libres en el trabajo se redujo de 3,5 a 1 día al mes después del tratamiento (21). En otro estudio publicado en 2016, 27 pacientes con MC recibieron al menos cuatro ciclos de inyección de TBA. Se observó una reducción significativa de los días de migraña, días de cefalea, días con náuseas/vómitos así como de la toma de otra medicación sintomática, todo ello a partir del primer tratamiento y el efecto fue estable durante todo el periodo de estudio. Además, la calidad de vida mejoró después del tratamiento, y también se observó una disminución en los síntomas depresivos (22). Castrillo Sanz et al. (23) publicaron otro estudio en el mismo año, en el que trataron a 69 pacientes de MC con infiltraciones de TBA siguiendo el protocolo PREEMPT. Los resultados mostraron una reducción porcentual de días de cefalea del 48,5% y una reducción porcentual respecto a la intensidad del 20,7%, y estos efectos se mantuvieron a lo largo del tiempo en todas las infiltraciones. También se observó que existía una correlación negativa entre la reducción de la intensidad de los episodios y el número de tratamientos previos a la administración de la toxina, es decir, cuantos menos tratamientos se hubieran pautado al paciente antes del inicio de la TBA, mayor fue la reducción de la intensidad de los episodios de migraña.

Como se explicó anteriormente, el abuso de medicación es un problema importante en los pacientes de MC. Los datos obtenidos de los estudios PREEMPT revelan que la TBA es eficaz en la reducción de días de cefalea en pacientes con abuso de medicación concomitante. Sin embargo, en un estudio prospectivo realizado en 2015 se observó que no había diferencias de eficacia del tratamiento entre los pacientes de MC con y sin abuso de medicación (24).

Dosis y sitios de inyección

Los primeros estudios que se realizaron con inyecciones de toxina botulínica para la cefalea y la migraña empleaban distintas dosis, concentraciones y puntos de inyección de la toxina. Los ensayos clínicos del programa PREEMPT (12, 13) desarrollaron un paradigma que combina dos enfoques diferentes para la inyección de TBA: puntos de inyección fijos y puntos de inyección que dependen del foco de dolor. Para ello se diluyen 50 MU de TBA con 2,0 ml de solución salina, consiguiendo una concentración final de 5 MU/0,1 ml. En cada inyección intramuscular se administran 5 MU de la toxina, mediante una aguja recomendada de calibre 30 *gauge* y 1,25 cm de largo.

La guía de administración consiste en infiltraciones realizadas en 31 puntos fijos repartidos en los siguientes músculos [figura 3]: frontal 20 MU (en cuatro puntos), corrugador 10 MU (dos puntos), prócer 5 MU (un punto), occipital 30 MU (seis puntos), temporal 40 MU (ocho puntos), trapecio 30 MU (seis puntos), músculo cervical paraespinal 20 MU (cuatro puntos). En estos puntos de inyección se aplicó una dosis total de 155 MU. Además, existía la posibilidad de administrar 40 MU adicionales en los músculos temporal (dos puntos), occipital (dos puntos) o trapecio (dos puntos), recibiendo un máximo de 195 MU [figura 4]. La administración de estas dosis adicionales se tiene que realizar bajo la aprobación del investigador, en el caso de que los pacientes reportaran puntos dolorosos adicionales o acentuación unilateral del dolor (12-14).

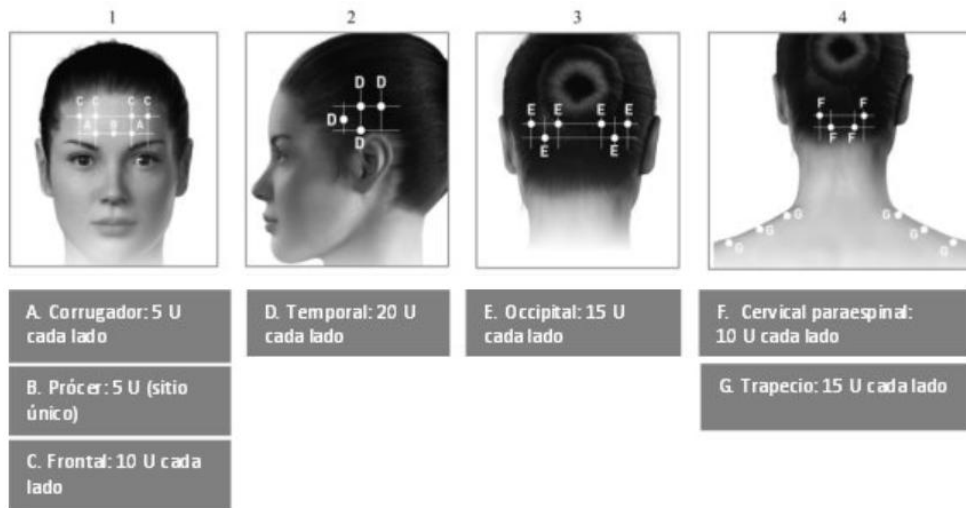


Figura 3: Puntos fijos de inyección

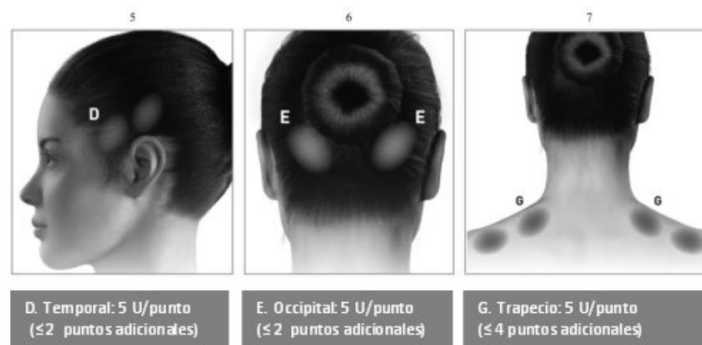


Figura 4: Grupos musculares recomendados para inyecciones adicionales opcionales

Se sabe poco sobre la duración de los efectos analgésicos de la TBA. Se supone que es similar a la duración de la parálisis que genera a nivel de la unión neuromuscular, es decir, normalmente la recuperación tras la inyección se produce a las 12 semanas, a medida que las terminales nerviosas se ramifican y conectan nuevamente con los músculos (15). Por ello, la mayoría de los estudios usan un intervalo fijo entre tratamientos de 12 semanas. La experiencia clínica en el uso de la toxina botulínica para otras indicaciones neurológicas muestra que puede ser útil adaptar individualmente los intervalos de tratamiento a las necesidades de los pacientes.

Los resultados de un estudio publicado en 2009 (25) indicaron que intervalos de tratamientos más cortos conllevan un mayor riesgo de formación de anticuerpos contra la toxina botulínica, resultando en un fallo del tratamiento. En este estudio se observó que menos de la mitad de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a la toxina botulínica, por lo que en más de la mitad de los casos la falta de eficacia no se debía a la formación de anticuerpos. Además, la proporción de pacientes que desarrollaron

anticuerpos fue mayor para las indicaciones que requieren mayor dosis de la toxina frente a las indicaciones que requieren menor dosis. También aumentó la formación de anticuerpos en aquellos casos en los que se redujo el intervalo entre ciclos de inyección. Por lo tanto, a pesar de que la formación de anticuerpos juega un papel importante en el fallo del tratamiento con toxina botulínica, ésta no es la causa en todos los pacientes.

Eficacia de la toxina a largo plazo

El tratamiento a largo plazo de la MC debe incluir tratamiento de las comorbilidades, profilaxis no farmacológica (incluyendo actividad física, terapia de conducta y relajación muscular progresiva), evitar los desencadenantes de la migraña y modificación de los factores de riesgo (pérdida de peso, evitar la cafeína, el alcohol y el estrés, así como dormir lo suficiente) (26).

En los estudios explicados anteriormente se ha demostrado la eficacia de la TBA en el tratamiento de la MC. Sin embargo, todos ellos tenían un periodo de estudio inferior a un año, de manera que no conseguían demostrar la efectividad de la toxina a largo plazo. Se han publicado varios estudios recientes con la intención de demostrar esta eficacia a largo plazo. En un estudio publicado en 2015 se trató a 132 pacientes y se observó que alrededor del 80% de los pacientes respondieron al tratamiento durante el primer año, en concordancia con los estudios PREEMPT. La TBA perdía su respuesta clínica después de un año en 1 de cada 10 pacientes. Algunas posibles explicaciones de esta pérdida de eficacia fueron: la respuesta placebo inicial, un empeoramiento intrínseco de la migraña o el desarrollo de anticuerpos. Otra conclusión de este estudio fue que el 90% de los pacientes tiene que continuar con los ciclos de tratamiento después del primer año para mantener bajo control los ataques de migraña (27).

En un estudio publicado en 2016 (28) se observó la mejoría de los parámetros evaluados (índice de cefalea y consumo de analgésicos) durante todo el periodo de estudio. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a razones legales empeoraron durante varias semanas y, a continuación, volvieron a mejorar después de recibir un nuevo tratamiento. Los pacientes que continuaron sin ninguna interrupción mostraron una mejoría progresiva sin reducción de eficacia, para los parámetros evaluados. La calidad de vida mejoró después de un año de tratamiento, lo cual sugiere que la mejoría real y la salida de las cefaleas diarias necesitan muchos meses para ser consolidados.

Otro estudio de 2016 obtuvo resultados similares, demostrando la eficacia después del primer año ya que el porcentaje de pacientes que no respondió al tratamiento fue entre el 10 y 15%. En este caso también se evaluó la posibilidad de terminar el tratamiento después del primer año en pacientes con buena respuesta al mismo, observándose que cuando el tratamiento finaliza, la calidad de vida de los pacientes empeora. Por ello, no es fácil interrumpir la terapia con TBA, ni siquiera temporalmente (29).

Seguridad y tolerabilidad

Los efectos adversos de la toxina botulínica generalmente están relacionados con la inyección, siendo los efectos sistémicos muy raros. En los ensayos PREEMPT se observó mayor frecuencia de efectos adversos en el grupo que recibió TBA en comparación con el grupo placebo. No obstante, la mayoría de los efectos adversos comunicados fueron de severidad leve a moderada, se resolvieron sin secuelas y raramente condujeron a la finalización del tratamiento. La incidencia de efectos adversos graves, así como las interrupciones del tratamiento debidas a efectos adversos, fueron bajas tanto en el grupo control como en el grupo placebo. Estos efectos se correspondían con el perfil de tolerabilidad de la toxina botulínica, de manera que no aparecieron nuevos eventos de seguridad (12, 13).

Entre los efectos adversos reportados en los ensayos PREEMPT se encuentran: dolor de cuello (4,3%), dolor en el sitio de inyección (2,1%), blefaroptosis (1,9%) y debilidad muscular (1,6%). En los estudios realizados con posterioridad a los ensayos PREEMPT se observaron los mismos efectos adversos que en éstos. Por tanto, se considera que el tratamiento con toxina botulínica tiene un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad (15).

Otras preparaciones de TBA

OnabotulinumtoxinA es la única preparación de TBA que ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la MC, y es la que se ha utilizado en todos los estudios explicados en el presente trabajo. Hasta ahora, no se ha publicado ningún estudio prospectivo usando otras preparaciones de la toxina. Solo hay un estudio retrospectivo (30) en el que se trató a 21 pacientes con IncobotulinumtoxinA (Xeomin®), observándose una mejoría importante de la frecuencia y severidad de la cefalea. Esto

demonstró la efectividad de esta preparación en una pequeña muestra de pacientes; sin embargo, IncobotulinumtoxinA no está aprobada por la FDA para el tratamiento de la migraña.

AbobotulinumtoxinA (Dysport®) es otra preparación que ha sido investigada en pacientes con migraña episódica, pero no se han observado beneficios en cuanto a frecuencia y severidad de las cefaleas. Hasta la fecha no existen datos sobre el uso de esta preparación en pacientes con MC.

CONCLUSIONES

La TBA (OnabotulinumtoxinA) es la sustancia que mejor ha sido estudiada en el tratamiento profiláctico de la MC. A partir de los ensayos clínicos realizados por el programa PREEMPT, numerosos estudios han seguido confirmando la eficacia de este tratamiento. Por lo tanto, hay buena evidencia científica que confirma que la toxina botulínica conduce a una reducción de la cefalea en pacientes de MC que no responden al tratamiento con otras terapias profilácticas.

Como se explicó anteriormente, la MC es considerada el tercer trastorno más prevalente y la séptima causa de incapacidad en el mundo, y por ello la existencia de un tratamiento profiláctico eficaz es de gran vitalidad en estos pacientes. La TBA ha demostrado serlo, contribuyendo en gran medida a mejorar la calidad de vida de los pacientes, además de contribuir en otros aspectos como son la reducción de la toma de otra medicación sintomática (lo cual en muchos casos conducía a un abuso de la medicación).

En la práctica clínica, la respuesta al tratamiento a largo plazo con la toxina se ha mantenido en la mayoría de los pacientes, ya que en solo 1 de cada 10 pacientes se pierde la eficacia de la toxina tras un año de tratamiento. Además, el tratamiento es bien tolerado por los pacientes, y esto se confirma por la existencia de numerosos estudios que confirman su perfil favorable de seguridad. Sin embargo, es necesaria más investigación para aclarar el mecanismo concreto de analgesia de la toxina botulínica en la MC.

El coste real del tratamiento con toxina botulínica puede ser una causa por la que no se use como tratamiento de primera línea. No obstante, esta debería ser la opción ofrecida a los pacientes que no han respondido adecuadamente al tratamiento con otros agentes profilácticos por vía oral, en lugar de usar otras opciones menos favorables y más invasivas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629–808.
- (2) Schwedt Todd J. Chronic Migraine. *BMJ* 2014;248:g1416.
- (3) Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 2011;76:711-8.
- (4) Sánchez-del-Río González M. Migraña crónica: fisiopatología. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl. 2):S13-S19.
- (5) Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L et al. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia* 2010;30:599–609.
- (6) Buse DC, Manack A, Fanning K, Serrano D, Reed M, Turkel C et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52:1456–1470.
- (7) Diener H, Solbach K, Holle D, Gaul C. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clin Med* 2015;15:344–350.
- (8) Loder E. Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med* 2010;363:63–70.
- (9) Straube A, Gaul C, Förderreuther S, Kropp P, Marziniak M, Evers S et al. Therapy and care of patients with chronic migraine: expert recommendations of the German Migraine and Headache Society/German Society for Neurology as well as the Austrian Headache Society/Swiss Headache Society. *Nervenarzt* 2012;83:1600–1608.
- (10) Lionetto L, Negro A, Palmisani S, Gentile G, Fiore MRD, Mercieri M, et al. Emerging treatment for chronic migraine and refractory chronic migraine. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012;17(3):393–406.

- (11) Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170–180.
- (12) Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. 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.
- (13) Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Results from the double blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804–814.
- (14) AEMPS: Ficha Técnica de la toxina botulínica tipo A [consultado 5 mayo 2017]. https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/70602/FichaTecnica_70602.html
- (15) Escher CM, Paracka L, Dressler D, Kollwe K. Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2017;10(2):127-135.
- (16) Tsui JK, Fross RD, Calne S, Calne DB. Local treatment of spasmodic torticollis with botulinum toxin. *Can J Neurol Sci* 1987;14(3 Suppl):533-535.
- (17) Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(6):669–676.
- (18) Silberstein S, Mathew NT, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000;40(6):445–450.
- (19) Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C, et al. Botulinum Toxin Type A (BOTOX®) for the Prophylactic Treatment of Chronic Daily Headache: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2005;45(4):293-307.
- (20) Silberstein S, Stark S, Lucas S, Christie S, DeGryse R, Turkel C. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80:1126–1137.
- (21) Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, Ahmed F. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, UK. *The Journal of Headache and Pain*. 2014;15(1):54.
- (22) Kollwe K, Escher C, Wulff D, Fathi D, Paracka L, Mohammadi B, et al. Long-term treatment of chronic migraine with onabotulinumtoxinA: efficacy, quality of life and tolerability in a real-life setting. *J Neural Transm* 2016;123:533–540.

- (23) Castrillo Sanz A, Morollón Sánchez-Mateos N, Simonet Hernández C, Fernández Rodríguez B, Cerdán Santacruz D, Mendoza Rodríguez A, et al. Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica. *Neurología* 2016.
- (24) Ahmed F, Zafar HW, Buture A, Khalil M. Does analgesic overuse matter? Response to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine with or without medication overuse. *SpringerPlus* 2015;4:589.
- (25) 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;32:213–218.
- (26) Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ* 2014;348:g1416.
- (27) Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia* 2015;35(10):864-868.
- (28) Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Pini LA. Increased efficacy of regularly repeated cycles with OnabotulinumtoxinA in MOH patients beyond the first year of treatment. *The Journal of Headache and Pain* 2016;17:48.
- (29) Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, et al. Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *The Journal of Headache and Pain*, 2016;17(1),112.
- (30) Kazerooni R, Lim J, Blake A, Lessig S. IncobotulinumtoxinA for migraine: a retrospective case series. *Clin Ther* 2015;37(8):1860–1864.