



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Carrera de Medicina**

**Año 2021  
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Impacto del uso de la toxina botulínica tipo A en  
el tratamiento de la migraña crónica en adultos.**

Impact of the use of botulinium toxin type A in the  
current treatment off chronic migraine in adults.

**Alumno:**

***Goulart Appel, Tiago***

*tiago.goulartappel@alumnos.uai.edu.ar*

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud*

*Universidad Abierta Interamericana*

**Tutor:**

***De Oliveira Neto, João Francisco***

*joaofrancisco.deoliveiraneto@uai.edu.ar*

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud*

*Universidad Abierta Interamericana*

# Impacto del uso de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la migraña crónica en adultos .

## Impact of the use of botulinum toxin type A in the current treatment off chronic migraine in adults

Autores: Goulart Appel, T; De Oliveira Neto, J.

### Resumen

**Introducción:** La migraña es un trastorno neurológico complejo que cursa con cefalea recurrente, localizada y esta asociada a la hiperestimulación de la musculatura de la región frontal, temporal, occipital y del trapecio. La toxina botulínica actúa en la placa motora bloqueando la acción de la acetilcolina y como consecuencia generando un efecto analgésico en estos pacientes. **Material y métodos :** Se analizarán en forma de Revisión sistemática en base de datos electrónicos PubMed, Scielo. Los criterios de búsqueda fueron estudios y revisiones publicadas entre 2014 y Abril de 2020 para identificar investigaciones transicionales enfocadas en el uso de la toxina botulínica en pacientes con migraña crónica. **Resultados:** Se incluyó a 9 artículos que cumplían los criterios para evaluar la eficacia del tratamiento de migraña crónica utilizando Onabotulinumtoxin A. Se realizó un promedio de 3 ciclos de protocolo PREEMPT de tratamiento. La edad media fue de 47 años, el 82,5% mujeres. La frecuencia de días/mes de cefalea y su intensidad se redujeron de forma significativa de 30 a 50% y esta mejora se mantuvo a lo largo del tiempo. **Conclusión:** Los estudios aleatorizados demostraron que la terapia de inyección intramuscular de dosis fija y de sitio fijo de toxina botulínica A, a largo plazo, es un procedimiento seguro y efectivo con complicaciones insignificantes en pacientes adecuadamente seleccionados.

**Palabras Clave:** BotulinumToxins, Type A/therapeutic use; MigraineDisorders/prevention& control; MigraineDisorders/drugtherapy; ChronicDisease; SystematicReviews as Topic.

### Abstract

**Background:** Migraine is a complex neurological disorder that presents with recurrent, localized headache and is associated with hyperstimulation of the musculature of the frontal, temporal, occipital, and trapezius regions. Botulinum toxin acts on the motor plate blocking the action of acetylcholine and as a consequence generating an analgesic effect in these patients. **Material and methods:** Systematic review in PubMed, Scielo database to identify transitional investigations focused on the use of botulinum toxin in patients with chronic migraine. **Results:** 9 articles were included that met the criteria to evaluate the effectiveness of the treatment of chronic migraine using Onabotulinumtoxin A. An average of 3 cycles of the PREEMPT treatment protocol were performed. The average age was 47 years, 82.5% women. The frequency of headache days / month and their intensity were significantly reduced from 30 to 50% and this improvement has been maintained over time. **Conclusion:** The randomized studies showed that long-term fixed-dose, fixed-site intramuscular injection therapy of botulinum toxin A is a safe and effective procedure with insignificant complications in properly selected patients.

**Keywords:** BotulinumToxins, Type A/therapeutic use; MigraineDisorders/prevention& control; MigraineDisorders/drugtherapy; ChronicDisease; SystematicReviews as Topic.

## Correspondencia:

De Oliveira Neto, João Francisco.  
 Joaofrancisco.deoliveiraneto@uai.edu.ar  
 Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
 Universidad Abierta Interamericana  
 Av. San Juan 951. C1147 AAH. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina  
 Tel.: 43002147 Int: 1142/114

### INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno neurológico complejo que afecta en alrededor 15% de los adultos y está descrita como la séptima enfermedad más incapacitante a nivel mundial. (1). Es caracterizado por el dolor de cabeza intenso, localizado y síntomas asociados como náuseas, sensibilidad al ruido, vómitos, fotofobias(2), clasificado entre formas episódicas y crónicas de la enfermedad.

Según The International Headache Society's la migraña crónica es caracterizada por 15 días de dolor de cabeza mensualmente causado por el resultado de la hipersensibilidad neuronal por mediadores pro inflamatorios, al aumento de la regulación de los receptores y las consiguientes respuestas del dolor desadaptativo con sensibilización periférica y central.(3)

Estudios muestran que la migraña surge de la activación de los nociceptores meníngeo y de los vasos sanguíneos, junto con un cambio en la modulación central del dolor mediada por el nervio trigémino.(4)

La FDA aprobó en 2011 el uso de la toxina botulínica como terapia alternativa a pacientes tolerantes al tratamiento convencional específicamente para la prevención de dolores de cabeza en adultos con migraña.(3)(5)

La toxina botulínica utilizada de forma intramuscular localmente actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina en la placa motora, la placa como consecuencia generando un efecto analgésico(6) en estos pacientes, además interfiere en los neurotransmisores moduladores del dolor como la bradiquinina y sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).(6) sobretodo la toxina botulínica puede inhibir la sensibilización de las neuronas trigémino, que se cree que es clave para el desarrollo y mantenimiento de la migraña.(4)

En el año 2010, el programa PREEMPT (Phase III ResearchEvaluating MigraineProphylaxisTherapy

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.(7)

En los estudios se utilizó una dosis inicial de 155 U administrada en puntos fijos. Se contemplaba la posibilidad de utilizar, a elección del investigador y en función de la localización del dolor, una dosis adicional de 40 U en la zona temporal, occipital o del trapecio hasta una dosis máxima de 195 U separados en ciclos de tratamiento. **Figura 1**

A partir de los datos del programa PREEMPT, aproximadamente 15% de los pacientes se inicia su respuesta clínica en el segundo ciclo de tratamiento. (8)

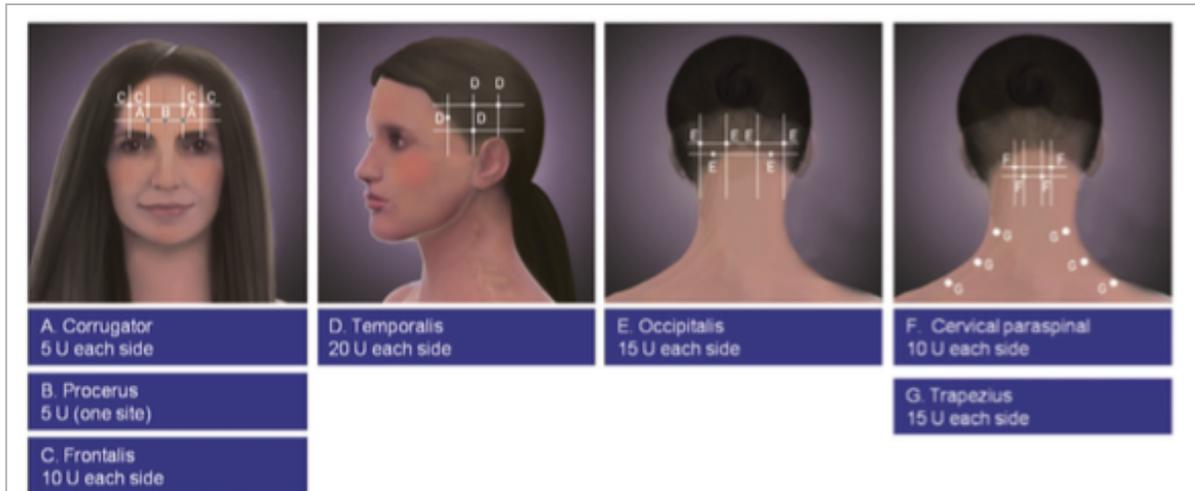
Alrededor de dos tercios de los pacientes lograron una respuesta clínica importante del 50% a la BT-A dentro del tercer ciclo de tratamiento, manteniendo positiva a lo largo del tiempo.(9)(10)

El objetivo de este estudio es analizar, describir y evaluar los efectos y la eficacia de la toxina botulínica basado en el conocimiento de los resultados para la prevención y reducción de la frecuencia de la migraña crónica en Adultos.

Por lo tanto se hace necesaria su revisión y actualización como aporte a la comunidad científica con el objetivo final de poder ofrecerles el mejor tratamiento posible y aumentar la probabilidad de lograr una respuesta clínica sostenida.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la Base de datos PubMed, MEDLINE, Scielo, en un periodo entre 2014 y 02/2020 utilizando los términos MESH combinados entre si con la estrategia de búsqueda "AND" [BotulinumToxins, Type A/therapeutic use;](#) [MigraineDisorders/prevention& control;](#) [MigraineDisorders/drugtherapy;](#) [ChronicDisease;](#)

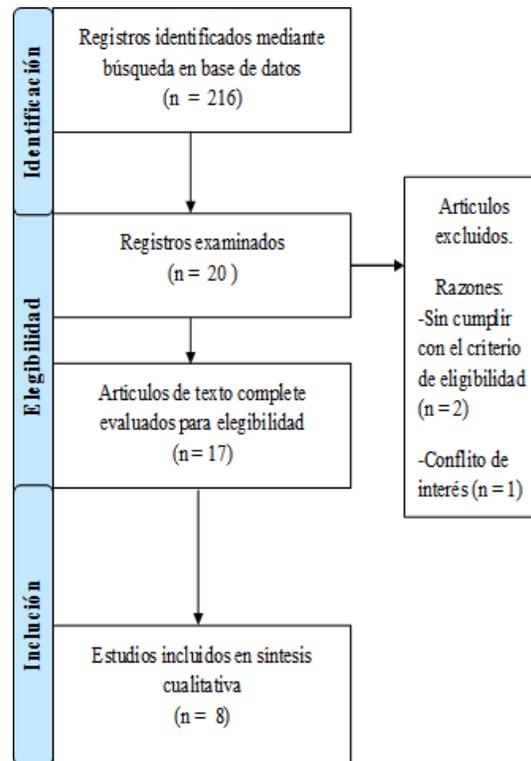


**Figura 1:** PREEMPT. Sitios de inyección recomendados para migraña crónica. (13)

[SystematicReviews as Topic](#) donde se buscó los resultados que unifiquen su contenido, para terminar produciendo una única publicación que responde la pregunta PICO.

Se excluyeron los estudios retrospectivos con informes insuficientes de criterios diagnóstico, resultado y revisiones con conflicto de interés con Allergan o cuando la información relacionada con los criterios de inclusión no estaban descritas en los artículos.

Fueron seleccionados un total de 20 artículos entre los años de 2014-1/2020, 2 citan los criterios de la Sociedad Internacional de Dolor de cabeza (IHS) para diagnosticar la migraña Crónica, 2 sobre las propiedades, perfiles de difusión entre los diversos serotipos de toxina botulínica, 14 de los artículos seleccionados relatan el uso de la toxina botulínica como medio terapéutico, 2 sobre las propiedades, perfiles de difusión entre los diversos serotipos de toxina botulínica, 14 de los artículos seleccionados relatan el uso de la toxina botulínica como medio terapéutico. **Figura 2.**



**Figura 2.** Diagrama PRISMA

## Diseño del Estudio

Se realizó una revisión sistemática cualitativa observacional retrospectiva, con búsqueda de colección de datos primarios y secundarios para evaluar la respuesta y la eficiencia de los tratamientos disponibles actualmente.

Los criterios de inclusión utilizados para ingresar al estudio incluyo artículos que describen el uso de la toxina botulínica tipo A en el

tratamiento de la migraña crónica con diseños experimentales en pacientes:

- Edad 18-65 años.
- relataran una frecuencia por  $\geq 15$  días continuo de dolor de cabeza mensualmente conforme los criterios de International Headache Society.
- $\geq 4$  episodios de dolor de cabeza que duraran  $\geq 4$ h
- Antecedentes de fracaso del tratamiento convencional.
- Criterios de Exclusión.
- Condiciones que causan dolor facial crónico, como trastorno temporomandibular y fibromialgia.
- Pacientes embarazadas o amamantando.
- Paciente con alergia o riesgo la exposición de Botox.

### Descripción operacional de las variables

- Número de migrañas por mes.
- Medidas de intensidad del dolor de cabeza, generalmente informadas como "severidad" de la migraña, medicas de escala verbal o numérica.
- Duración de la migraña en horas.
- Rentabilidad medida utilizando la relación costo-efectividad.
- Impacto del tratamiento en la cualidad de vida .

### Instrumento/s para recolección de los datos

Utilizó herramientas electrónicas para la recolección de datos como Microsoft Excel con la finalidad de generar una muestra representativa utilizando una tabla.

## RESULTADOS

Se tomó un acorte de 9 artículos, para evaluar la eficacia del tratamiento de migraña crónica utilizando Onabotulinumtoxin A.

En el año 2014 Khalil et al. publicaron un estudio prospectivo llevado a cabo con 254 pacientes (78% mujeres) que cumplían criterios de MC, siguiendo el protocolo de inyecciones PREEMPT 155U. 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.

Delia Szok en el año de 2015, realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de Pubmed hasta 20/05/2015 de artículos relacionados con la seguridad y tolerabilidad de Onabotulinumtoxin A a largo plazo. Los estudios se demostraron eficaz y seguro con una reducción  $>50\%$  de día/mes de MC.

En el año 2016 Kollwe K, Escher C, estudiaron 27 pacientes (92% mujeres) con la edad média de 45.6 que sufrirán MC recibieron al menos cuatro ciclos de inyección de TBA. Se observó una reducción significativa de 54.1% los días de migraña, con náuseas/vómitos así como también se observó una disminución en los síntomas depresivos

En otro estudio Castrillo Sanz et al. Publicaron en el mismo año, en el que trataron a 69 pacientes (88,4% mujeres) 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%.

En el Año de 2017, Gabo-veiga et al publicaron en la revista Neurologia un planeamiento de 12 preguntas para evaluar la evolución del tratamiento con uso de bótox en MC. Analizaron pacientes con un promedio de edad de 45 años, donde los pacientes presentaran una respuesta positiva y relato de mejora de  $>50\%$  utilizando las 155U por ciclo propuesto por el protocolo PREEMPT.

Dominguez en el 2018, realizó un estudio con 725 pacientes (85,8% mujeres, con edad média de 47,8, observo una significativa reducción  $>50\%$  con el número de MC mes, la intensidad y del consumo de triptanes.

Un año después Schiano Di Cola 2019, presento un estudio en Italia con 84 pacientes (48% mujeres) que presentaron una mejora  $>30\%$  al día/mes con la aplicación de 3 ciclos de protocolo PREEMPT.

En un estudio realizado por Rafael Ornelo en el año 2020, incluyó 115 pacientes (84,3 mujeres, promedio de edad 50 años), lograran en el presente estudio una respuesta sostenida  $> 50\%$  a BT- dentro del tercer mes en relación día/mes con MC.

Ver **tabla 1** – Datos de los artículos.

Autor-Año	% Mujeres	Edad Mediana	Frecuencia de MD mes	Dosis BT-A	Definición de respuesta a BT-A
Raffaele Ormelo 2020	84%	84%	84%	NR	> 50% reducción de numeros/días de MC mes
Domiguez 2018	85%	mediana 46.8	ND	NR	> 50% reducción de numeros/días de MC mes
Schiano di Cola 2019	72%	mediana 48	22.5 días	155U	> 30% reducción de numero/días de MC mes
Gavo-Veiga 2017	ND	mediana 45	25 días	155-195U	> 50% reducción de numeros/días de MC mes
Khalil Modar 2014	78%	mediana 44.6	>20 días	155U	> 50% reducción de numeros/días de MC mes
Castriilo Sanz et all 2016	88,40%	mediana 43	20,6 días	155U	> 48% reducción de numeros/días de MC mes
Delia Szok 2015	83%	ND	ND	155-195U	> 50% reducción de numeros/días de MC mes
Kollewe K 2016	92%	mediana 45.6	23. días	155U	55.1% reducción de numeros/días de MC mes

**Tabla 1** - ND: No declarado; DM: días de migraña por mes; BT-A: toxina botulinica A; MC: migraña crónica.

## DISCUSIÓN

La migraña crónica es un trastorno muy complejo es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo según la Organización Mundial de la Salud. Afecta en promedio al 15% de la población, con clara predominancia femenina(3.1). Se presenta con cefalea recurrente, en general pulsátil, acompañada por síntomas autonómicos y de aumento de la sensibilidad a estímulos como luz y sonido, lo que condiciona una gran discapacidad e impacto en la calidad de vida de aquellos pacientes que la presentan. Es una enfermedad infradiagnosticada e infratratada, o caracterizado por la persistencia del dolor y refractariedad a los tratamientos preventivos.

La OnabotA fue aprobada en 2010 para el tratamiento preventivo de la Migraña Crónica, basando en los resultados de un ensayo clínico multicéntrico doble ciego, controlado con placebo (Programa PREEMPT) y llevando a cabo en 2 fases consiguió demostrar la seguridad, tolerabilidad y principalmente la eficacia en el tratamiento preventivo en la MC en adultos.

En cuanto a la frecuencia, las publicaciones nos revelan que las aplicaciones entre 155U- 195U en intervalos que varían con 3 meses.

En pacientes adecuadamente seleccionados, tras la inyección de Toxina Botulinica A 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, estos tenían una respuesta más eficaz.(15) A partir de los datos del programa PREEMPT, sabemos que aproximadamente 15% de los pacientes inicia su respuesta clínica en el segundo ciclo del tratamiento y que un tercer ciclo del tratamiento consigue rescatar hasta un 10% de los pacientes aparentemente refractarios. La limitación más común reportada entre los estudios son las fluctuaciones como respuestas satisfactorias e insatisfactorias al tratamiento, factores desencadenantes sean internos o externos bien como prever el beneficio sostenido a largo plazo.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Herd CP., Tomlinson Cl., Rick C., ScottonWj., Edwards J., Ives N., et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2018;(6).
2. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
3. Whitcup SM, Turkel CC, Degryse RE, Brin MF. Development of onabotulinumtoxinA for chronic migraine. Ann N Y Acad Sci. 2014;1329(1):67–80.
4. Silberstein SD. The Use of Botulinum Toxin in the Management of Headache Disorders.Semin Neurol. 2016;36(1):92–8.

5. Frampton JE, Silberstein S. OnabotulinumtoxinA: A Review in the Prevention of Chronic Migraine. *Drugs* [Internet]. 2018;78(5):589–600. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0894-6>
6. Menezes C, Rodrigues B, Magalhães E, Melo A. Botulinumtoxin type a in refractory chronic migraine: An open-label trial. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3 A):596–  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.008>
7. Green, M.W., Rothrock, J.F., An academic debate: OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: PREEMPT-derived vs “customized” dosing/injection paradigm, *Toxicon* (2018)
8. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Guerrero L, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidence and experience with onabotulinumtoxinA in chronic migraine: Recommendations for daily clinical practice. *Neurologia* [Internet]. 2019;34(6):408–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.008>
9. Ornello et al. *The Journal of Headache and Pain* (2020) 21:40
10. Finkel AG. Botulinumtoxin and the treatment of headache: A clinical review. *Toxicon* [Internet]. 2015;107:114–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.09.008>
11. Szok D, Csáti A, Vécsei L, Tajti J. Treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: Mode of action, efficacy and safety. *Toxins (Basel)*. 2015;7(7):2659–73.
12. Ornello R, Guerzoni S, Baraldi C, Evangelista L, Frattale I, Marini C, et al. Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: real-life data. *J Headache Pain*. 2020;21(1):1–10.
13. Hay E, Dhe L, Se O. Tratamiento farmacológico de la migraña. :54–8.
14. 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
15. 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.
16. 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.
17. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Leira Y, Leira R (2018) El dolor unilateral y la menor duración de la migraña crónica son predictores significativos de la respuesta a la onabotulinumtoxin A. *Eur J Neurol* 25 (4): e48
18. Schiano di Cola F, Caratozzolo S, Liberini P, Rao R, Padovani A (2019) Response Predictors in Chronic Migraine: Medication Overuse and Depressive Symptoms Negatively Impact Onabotulinumtoxin-A
19. Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Rick, C., Scotton, W. J., Edwards, J., Ives, N. J., ... Sinclair, A. (2019). *Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine*. *BMJ Open*, 9(7)/
20. Frampton, J. E., & Silberstein, S. (2018). *OnabotulinumtoxinA: A Review in the Prevention of Chronic Migraine*. *Drugs*, 78(5), 589–600. doi:10.1007/s40265-018-0894-6.