

## 1

# Uso de toxina botulínica en cefaleas

Rodrigo Isaza

## Introducción

El uso de toxina botulínica tipo A en forma inyectable, colocada en la musculatura pericraneal, ha sido utilizada para el manejo profiláctico de la migraña crónica, según los estudios clínicos de Silberstein.

Las dosis recomendadas oscilan entre las 25 y 75 unidades de toxina botulínica tipo A, inyectada en forma simétrica en la región frontal, glabellar y temporal en contacto con la musculatura del área descrita, demostrándose la efectividad cuando se compara con placebo, con una reducción del 50% de las crisis en frecuencia e intensidad, y una duración del efecto terapéutico de hasta 90 días. En los estudios mencionados el mejor resultado se obtuvo entre el segundo y el tercer mes, con muy pocos efectos colaterales.

La toxina botulínica ha sido utilizada con anterioridad en neurología y en otras áreas médicas con resultados esperanzadores para una serie de patologías de muy difícil manejo tales como distonías, blefaroespasmos, alteraciones de los músculos extraoculares causantes de estrabismo, espasmo hemifacial, algunas formas de temblor, parálisis cerebral y en otras patologías no neurológicas de las cuales se pueden mencionar alteraciones digestivas como la acalasia y trastornos de la motilidad esofágica, alteraciones de los esfínteres anal y vesical, al igual que para tratamientos de tipo estético y de la hiperhidrosis.

La toxina botulínica ha tenido un papel clínico importante. Luego del conocimiento de la enfermedad o mejor de la enfermedad transmitida por alimentos causada por el *Clostridium botulinum*, entidad descrita desde el siglo XIX. Su nombre proviene de la acepción latina de salchicha (botulus), al relacionarse la ingesta de salchichas con el botulismo. La toxina es producida por esta bacteria anaerobia, y se debe su aislamiento al científico Van Ermengen en 1897. La industria de alimentos casera es una de las fuentes de esta intoxicación, en los adultos también se han descrito intoxicaciones de tipo endógeno y en niños por la infección intestinal causada por la misma bacteria. Los signos más frecuentes consisten en parálisis flácida de gran parte de la musculatura de las extremidades, músculos extraoculares, de la deglución, articulación y respiratorios; afectando también la motilidad intestinal (íleo paralítico). Fue el Doctor Alan Scott quien tuvo la genialidad de utilizar la toxina en el manejo del estrabismo no quirúrgico con resultados excelentes, a finales de los años setenta.

## La toxina botulínica

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por el anaerobio *Clostridium botulinum*, es uno de los tóxicos más potentes conocidos. Se considera que la toxina

hace parte de siete sustancias biológicas, con características individuales y con antigenicidad propia, de las cuales hacen parte las toxinas tipo A, B, C1, D, E, F, y G. Tienen cualidades en común como su peso molecular, su capacidad de bloqueo de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas, siendo las toxina de tipo A, B y E las principales involucradas en los procesos neurotóxicos en los seres humanos. El hecho que varias cepas de *C. botulinum* no sean productoras de toxina, sugiere la infección viral de la bacteria

La toxina botulínica tiene su acción como se describió antes, sobre la liberación de acetilcolina sin afectar su almacenamiento, ni su síntesis. De hecho la toxina botulínica es una endopeptidasa dependiente del zinc al cual se une en forma reversible. La acción de esta enzima consiste en inhibir la liberación de acetilcolina al inactivar una o más de las proteínas neuronales que actúan en la exocitosis, alterando el transporte, la unión y la fusión vesicular. Dos de los tipos de toxina, la A y la E actúan a nivel molecular alterando la proteína del sinaptosoma (SNAP-25), y el funcionamiento de las vesículas sinápticas de la unión neuromuscular, mientras que los otros tipos como la B, C, F y G alteran las proteínas de membrana de la vesícula sináptica, causando bloqueo de la función.

Aunque la toxina botulínica no pasa la barrera hematoencefálica, se ha propuesto difusión por transporte axonal. También se comenta que otros grupos musculares pueden ser afectados a distancia, alterando el funcionamiento no sólo muscular sino en la motoneurona, causando atrofia muscular con disfunción autonómica por bloqueo simpático y parasimpático de las células ganglionares, y sólo parasimpático de las posganglionares: Se ha propuesto que la toxina puede desencadenar una respuesta refleja a distancia, debido a una disminución en conjunto de la actividad medular.

## Usos de la toxina botulínica en cefalea

Las toxinas botulínicas tipo A y B han mostrado utilidad clínica en varias clases de cefalea, desde la migraña, la migraña crónica, la transformada, la cefalea tipo tensión y la secundaria a trauma craneoencefálico; también se ha reportado su uso en la cefalea en salvas (cluster).

Se ha propuesto que la toxina botulínica tiene una acción no sólo muscular sino también en reducir la inflamación neurogénica de tipo central y periférico, con pocos efectos de tipo sistémico. Algunos estudios han sugerido que la toxina botulínica modifica la actividad autonómica en los síndromes dolorosos, y se ha propuesto que modifica la liberación de neuropéptidos.

En cefalea postraumática en la cual los mecanismos de dolor no sólo cervicales sino cefálicos son complejos y muchas veces desconocidos; con espasmos musculares aberrantes que perpetúan el dolor local, en forma de cefalea secundaria, la toxina botulínica ha mostrado utilidad al ser comparado su uso con otras medicaciones no exentas de efectos colaterales sistémicos.

En los casos de cefalea tipo tensión y en las alteraciones dolorosas de la articulación temporomandibular, que a veces coexisten en un mismo paciente, se ha usado la toxina botulínica aplicada a los músculos masticatorios; en un estudio abierto que incluyó 60 pacientes, en dosis de 50 unidades aplicadas en ambos músculos maseteros y 25 unidades en el músculo temporal, se obtuvo mejoría en 50% de los casos.

En los casos de cefalea cervicogénica los estudios basados en la evidencia descartan su uso. Sin embargo, los análisis de estudios en los cuales se incluye varias formas de cefalea tratadas con toxina botulínica muestran resultados contradictorios con evidencia tipo II y III. En migraña los estudios positivos y negativos muestran evidencia tipo I.

En otros trastornos como el dolor miofacial el uso de la toxina botulínica ha mostrado resultados positivos; sin embargo, el número de casos clínicos distan de ser el número ideal para una afirmación certera de su utilidad. En el dolor miofacial se postula que el espasmo de los músculos del cuello y de la región occipital, pueden ser agravantes de la cefalea tipo tensión y que su relajación contribuye a la mejoría de los síntomas dolorosos; estudios con resultados negativos en los que se incluye toxina botulínica vs placebo, contradicen los resultados positivos y se invoca que la dosis debe ser más alta.

Otros estudios con pocos pacientes, pero doble-ciego en cefalea tipo tensión en la cual el espasmo muscular puede ser un desencadenante importante, muestran (mediante la electromiografía) que la relajación muscular en los casos y controles de toxina botulínica tipo A y placebo, no presenta diferencias, lo que apoya aún más que la patología y la utilidad de la toxina botulínica en ciertos tipos de cefalea está mediada por mecanismos neuronales en donde el espasmo muscular no es el desencadenante importante. Se ha comentado que la fisiopatología de muchos de los dolores de cabeza, incluyendo la migraña y la cefalea tipo tensión tienen mecanismos comunes como suelen ser los impulsos nociceptivos de los músculos craneofaciales que llegan vía nerviosa involucrando las raíces cervicales y el núcleo *caudalis* del trigémino, y por comunicación directa de otros sitios con diferente inervación a la inervación cervical; esto es a través de nervios sensitivos que hacen parte del nervio trigémino. De acuerdo con este modelo se postula que los impulsos menores sirven de estímulo sensibilizador para estímulos dolorosos. La toxina botulínica tipo A actuaría mediante un mecanismo de quimiodenervación de los sitios en los cuales se producen los impulsos que son llevados vía nerviosa al sistema nervioso central.

El dolor crónico de cabeza puede ser una patología primaria o secundaria, se dice que afecta de 4% a 5% de la población general. Dentro de las cefaleas primarias son la cefalea tipo tensión crónica y la migraña crónica las de mayor incapacidad y difícil manejo, no sólo porque los pacientes se automedican y transforman estas cefaleas en cefalea por analgésicos, sino por la taquifilaxis frecuente asociada a la medicación profiláctica, sin contar con la interacción medicamentosa que suele empeorar la patología de base modificando su curso clínico y enmascarándolo con otros signos y síntomas. El uso de la toxina botulínica tipo A emerge como una medicación de gran utilidad para el neurólogo, sobre todo en aquellos pacientes con múltiples tratamientos instaurados o en aquellos con efectos colaterales indeseables. El doctor Ninan Mathew, condiciona el uso de este fármaco para aquellos pacientes migrañosos que no toleran los triptanes.

Varios estudios doble-ciego-placebo están en curso, pero la experiencia ha demostrado que la mejoría del dolor en su intensidad y en su frecuencia aporta evidencia en el sentido que la toxina botulínica es de utilidad en estos casos, reduciendo la necesidad de medicamentos para la fase aguda.

En migraña la toxina botulínica empieza a destacarse como una medicación útil; la utilidad es dosis dependiente y su acción no se basa en relajación muscular. Se

invoca que la toxina botulínica tiene un mecanismo antinociceptivo, al disminuir la acción de los husos musculares como un efecto directo hacia el sistema nervioso central. El Doctor Silberstein la cataloga como una medicación de primera línea en migraña y afirma que se necesitan más estudios clínicos para su mejor conocimiento y para definir la dosis óptima de la toxina botulínica, el mejor sitio de aplicación y los criterios de elección de los pacientes para predecir una respuesta clínica definida en los pacientes con migraña.

### **Presentación**

La toxina botulínica tipo A se encuentra en el mercado en forma de viales de 500 U de Dysport®, 100 u.r de Botox® mientras que la toxina botulínica tipo B se presenta en viales de 2.500, 5.000 y 10.000 u.r de Neurobloc® o Myobloc®.

La toxina en su presentación es inestable pero se logra estabilizar para su aplicación en forma liofilizada preparándose un complejo toxina-hemaglutinina, que necesita refrigeración, estabilizándose por un período de hasta 36 meses luego de su almacenamiento. Estando al medio ambiente su duración es de una a dos semanas; su inactivación ocurre rápidamente a una temperatura de 30°C. La toxina en su forma comercial se reconstruye por dilución con suero salino normal a 0.9%.

La recongelación luego de reconstituida la inyección de toxina botulínica reduce su eficacia y en muchos casos le hace perder completamente su efectividad. Al igual que sucede con la aplicación de la sustancia bien reconstituida si se utilizan bloqueadores de canales de calcio. Uno de los problemas con la pérdida de la efectividad de la toxina botulínica es la aparición de casos en los cuales se desarrollan anticuerpos neutralizantes contra la toxina. Las reacciones alérgicas son raras. El fracaso en el tratamiento puede ser porque la entidad no responde como se quiere, desde el primer momento de su aplicación y la observación en el tiempo, con respuesta negativa a la esperada. Una forma de fracaso secundario sería aquel en el cual se evidenció una mejoría clínica pero con las subsiguientes aplicaciones no se obtiene la respuesta obtenida al principio.

Los anticuerpos contra la toxina botulínica se estudian mediante varios tipos de tests o bioensayos : test de protección del ratón, test de la parálisis del hemidiafragma del ratón o por *ELISA*.

### **Dosis y sitios de aplicación en cefalea**

Las dosis oscilan entre 25 y 75 unidades, las mejores respuestas se obtienen con 25 unidades distribuidas en cuatro sitios simétricos de la frente y área temporal. En la cefalea tipo tensión, en los músculos occipitales. Los fracasos en distonías suelen ser de 5%, pero no hay datos hasta el momento aplicables a dolor de cabeza. La aparición de anticuerpos posiblemente esté relacionado con altas dosis en la aplicación de la toxina botulínica o por la frecuencia en su aplicación, al igual que el género femenino con respecto al masculino, factor importante puesto que las cefaleas primarias en su mayoría son de predilección por el género femenino.

La neutralización de los efectos de la toxina botulínica se hace con bloqueadores de canales del calcio en especial la 3,4 diaminopiridina. Los efectos secundarios

sistémicos son esencialmente raros, si se siguen las normas de su aplicación a las dosis habituales; podría obtenerse agotamiento y fatiga. En general si el paciente no toma otra medicación con efecto bloqueador neuromuscular o tiene una enfermedad de base como hipotiroidismo o miastenia gravis, las reacciones adversas a las dosis utilizadas en dolor de cabeza suelen ser muy raras. No se recomienda en embarazo ni lactancia a pesar que se conoce que la toxina no atraviesa la barrera placentaria.

## Lecturas recomendadas

- **Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW.** Treatment of headache with botulinum toxin A-a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002; 22: 699-710
- **Lang AM.** Botulinum toxin therapy for myofascial pain disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6: 355-360.
- **Loder E, Biondi D.** Use of botulinum toxins for chronic headaches: a focused review. *Clin J Pain* 2002;18 (Suppl):S169-176.
- **López del Val L, Castro A.** Toxina botulínica: aplicaciones terapéuticas. Masson: Barcelona. 2002.
- **Mathew NT, Kaup AO.** The Use of Botulinum Toxin Type A in Headache Treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4: 365-373
- **Molgio J, Lemeignan M, Thesleff S.** Aminoglycosides and 3,4 diaminopyridine on neuromuscular block caused by botulinum type A toxin. *Muscle and Nerve*. 1987; 10: 464-470.
- **Olesen J.** Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofacial inputs. *Pain* 1991; 46: 125-132.
- **Rollnik JD, Karst M, Fink M, Dengler R.** Botulinum toxin type A and EMG: a key to the understanding of chronic tension-type headaches? *Headache* 2001; 41: 985-989
- **Silberstein S.** Migraine clinical research group: Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000. 40:445-450.
- **Silberstein SD.** Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1649-1654