

TOXINA BOTULÍNICA EN EL TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA CRÓNICA: EXPERIENCIA EN UN SERVICIO DE CEFALÉAS DE ARGENTINA

NATALIA A. LARRIPA, MARIELA GRANDINETTI, DANIELA CALVO, VANESA NAGEL, M. TERESA GOICOCHEA

Clínica de Cefalea, Departamento de Neurología, FLENI, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Natalia A. Larripa, FLENI, Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina

E-mail: natalialarripa@gmail.com

Recibido: 9-IV-2025

Aceptado: 23-IX-2025

Resumen

Introducción: La migraña crónica (MC) es una de las enfermedades neurológicas más discapacitantes, con un marcado impacto en la calidad de vida y en la utilización de recursos sanitarios. En Argentina, no existen datos publicados de vida real sobre el uso de toxina botulínica tipo A; onabotulinumtoxinA (onabotA), en migraña crónica. El objetivo fue describir los resultados clínicos de pacientes con MC tratados con onabotA en un centro especializado en cefaleas de Argentina.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo mediante revisión de historias clínicas digitales de pacientes con MC tratados con onabotA en el servicio de cefaleas de la institución, entre enero y diciembre de 2021. Se registraron datos epidemiológicos, sobreuso de analgésicos, duración del tratamiento, respuesta clínica y eventos adversos.

Resultados: Se analizaron 394 pacientes (91% mujeres, edad media 46 años). El 66% presentaba sobreuso de analgésicos y el 40% refirió deterioro de fin de dosis. Entre quienes completaron el diario de cefaleas (n=162), el 65% alcanzó una reducción $\geq 50\%$ en los días de cefalea mensuales y el 34% revirtió el sobreuso de analgésicos. Los eventos adversos fueron poco frecuentes (4%) y no motivaron la discontinuación del tratamiento.

Conclusión: Nuestros resultados respaldan la eficacia y seguridad de onabotA en la prevención de la MC en la práctica clínica, en concordancia con los ensayos pivotaes y estudios internacionales de vida real. Este trabajo constituye el primer reporte de experiencia local en Argentina.

Palabras clave: onabotulinumtoxinA, migraña crónica, tratamiento preventivo, evidencia en vida real, Argentina

Abstract

Botulinum toxin type A in the preventive treatment of chronic migraine: experience in a headache center in Argentina

Introduction: Chronic migraine (CM) is one of the most disabling neurological diseases, with a marked impact on quality of life and the use of health resources. In Argentina, there is no published real-life data on the use of botulinum toxin type A; onabotulinumtoxinA (onabotA), in chronic migraine. The objective was to describe the clinical outcomes of patients with CM treated with onabotA at a specialized headache center in Argentina.

Materials and methods: We conducted a retrospective review of electronic medical records of all patients treated with onabotA between January and December 2021. Data collected included demographics, medication overuse, prior preventive therapies, headache diaries, treatment response, and adverse events.

Results: A total of 394 patients were analyzed (91% women; mean age 46 years). Medication overuse was present in 66% (n=241). Forty percent (n=160) reported end-of-dose deterioration. Adverse events were reported by 4% (n=15), none requiring discontinuation. Among the 162 patients who completed headache diaries, 65%

achieved $\geq 50\%$ reduction in monthly headache days, and 34% reversed medication overuse.

Conclusion: OnabotA was safe, well tolerated, and effective in reducing headache frequency and medication overuse in CM patients. Our findings are consistent with pivotal trials and real-world studies and represent the first published experience in Argentina.

Key words: onabotulinumtoxinA; chronic migraine; preventive treatment; real-world evidence; Argentina

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- El uso de toxina botulínica tipo A, onabotulinumtoxinA, como tratamiento preventivo en pacientes con migraña crónica cuenta con más de 12 años de experiencia en nuestro país. A nivel internacional, numerosos estudios clínicos y de vida real han demostrado su eficacia y seguridad, consolidándolo como una alternativa terapéutica de gran valor.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- El presente trabajo aporta evidencia de vida real sobre la efectividad y seguridad de onabotulinumtoxinA en pacientes con migraña crónica en Argentina, mostrando una elevada tasa de respuesta y buena tolerancia al tratamiento. Hasta nuestro conocimiento, se trata del primer reporte nacional y uno de los primeros en Latinoamérica, lo que lo convierte en una contribución relevante y contextualizada para la práctica clínica en la región.

La migraña es una enfermedad neurológica caracterizada por ataques recurrentes de dolor de cabeza de cualidad pulsátil, habitualmente unilateral, acompañados de náuseas y/o vómitos, fotofobia y/o fonofobia¹. En Argentina, la prevalencia estimada alcanza el 9.5%². De acuerdo con la tercera edición de la *Clasificación Internacional de Cefaleas* (ICHD-3), se define como migraña crónica (MC) aquella que se presenta en al menos 15 días al mes, ocho de los cuáles

cumplen criterios de migraña, y durante un período de al menos 3 meses¹. La MC afecta aproximadamente al 2% de la población mundial y se encuentra entre las cinco enfermedades neurológicas más discapacitantes, con un marcado impacto en la calidad de vida y con elevados costos directos e indirectos asociados³.

Todo paciente con diagnóstico de MC requiere tratamiento preventivo con el objetivo de reducir la frecuencia de días de cefalea, la intensidad del dolor, la necesidad de medicación aguda, la pérdida de días de actividad laboral o familiar y las consultas en los servicios de urgencia⁴. Entre los fármacos preventivos de administración oral se encuentran betabloqueantes, antidepresivos, anti-epilépticos y antagonistas cálcicos. De ellos, el único con nivel de evidencia A para la prevención de MC disponible en nuestro país es el topiramato⁵.

En la última década se han consolidado terapias preventivas de administración parenteral para la migraña crónica. La toxina botulínica tipo A (onabotulinumtoxinA, onabotA) cuenta con más de 10 años de experiencia clínica y grado de evidencia A para la prevención de la enfermedad. Más recientemente, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) han demostrado eficacia y seguridad, con aprobación tanto para migraña crónica como para migraña episódica⁶. En nuestro medio, la toxina botulínica se indica en pacientes con migraña crónica que han fracasado o no han tolerado al menos dos preventivos orales adecuados en dosis y duración (≥ 3 meses), o en quienes dichos tratamientos están contraindicados⁷.

El conocimiento del rol de neuropéptidos liberados en las terminaciones trigeminales meníngeas, como CGRP, sustancia P y el péptido activador de adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP), ha sido clave para el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas⁸.

El efecto antinociceptivo de onabotA se produce principalmente en las fibras nociceptivas A δ y C, donde inhibe la proteína SNAP-25 y bloquea la liberación de mediadores algógenos –como CGRP, sustancia P y glutamato– en la brecha sináptica, moléculas claves en la fisiopatología de la migraña⁹. El protocolo de aplicación actualmente utilizado deriva de los estudios pivotaes PREEMPT, que establecieron la adminis-

tracción de 155-195 U de onabotA en 31 sitios fijos por vía subdérmica, cada 12 semanas^{10,11} (Fig. 1).

El objetivo de este estudio fue analizar la evolución de pacientes con diagnóstico de MC tratados con onabotA en el Servicio de Cefaleas de nuestra institución.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo mediante revisión de historias clínicas digitales de la Clínica de Cefaleas de nuestra institución. Se incluyeron pacientes de 18 años o más que recibieron al menos una aplicación de onabotA entre enero y diciembre de 2021, de acuerdo con las dosis y puntos de inyección establecidos en el protocolo PREEMPT.

Se recopilaban datos epidemiológicos, presencia de sobreuso de analgésicos, duración del tratamiento (año de inicio y número de aplicaciones), número de preventivos orales previos utilizados, evolución clínica (días de cefalea al mes, días de consumo de analgésicos) y efectos adversos vinculados a onabotA.

Se consideró respondedor a aquel paciente que presentó una reducción $\geq 30\%$ en los días de cefalea mensuales tras tres ciclos de tratamiento, y no respondedor al que obtuvo $< 30\%$ de reducción. Se registraron también los eventos adversos y la presencia de deterioro de fin de dosis, definido como la pérdida del beneficio terapéutico antes de alcanzar el intervalo programado de 12 semanas entre aplicaciones.

Previo al procedimiento, y luego de una explicación detallada de la técnica y los posibles riesgos, todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional de FLENI. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 14.

Resultados

Se analizaron los registros clínicos de 394 pacientes con diagnóstico de migraña crónica. La mayoría eran mujeres (91%) y la edad media fue de 46 años (rango 18-85). El 82% (n=317) había recibido tres o más aplicaciones de toxina botulínica al momento del análisis. El 66% (n=241) presentaba sobreuso de analgésicos. Todos los pacientes habían recibido al menos un tratamiento preventivo oral previo, con una mediana de tres fármacos diferentes.

En relación con la duración del tratamiento, el 37% se encontraba en fase inicial (1-3 aplicaciones), el 43% llevaba aproximadamente dos años de tratamiento y el 20% restante se trataba desde hacía cinco o más años.

Entre los pacientes que completaron el diario de cefaleas (n=162), el 65% alcanzó una reducción $\geq 50\%$ en los días de cefalea mensuales, mientras que el 15% presentó una disminución de entre 30% y 49%. En total, el 80.3% de los pacientes presentó una reducción $\geq 30\%$ en la frecuencia de cefaleas (Fig. 2). El 34% logró revertir el sobreuso de analgésicos.

Los eventos adversos se presentaron en el 4% (n=15) y ninguno motivó la suspensión del tratamiento (Fig. 3).

Figura 1 | Protocolo de aplicación PREEMPT. 0.1 mL: 5 unidades, por punto de aplicación

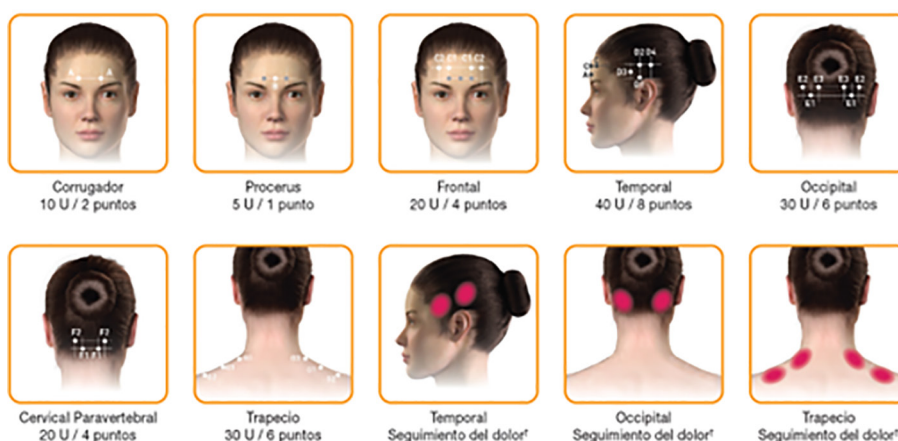


Figura 2 | Respuesta clínica a onabotulinumtoxinA en pacientes con migraña crónica que completaron el diario (n=162). El 65% alcanzó una reducción $\geq 50\%$ en los días de cefalea mensuales, el 15% entre 30–49% y el 20% $<30\%$. En conjunto, el 80.3% de los pacientes obtuvo al menos un 30% de reducción en los días de cefalea

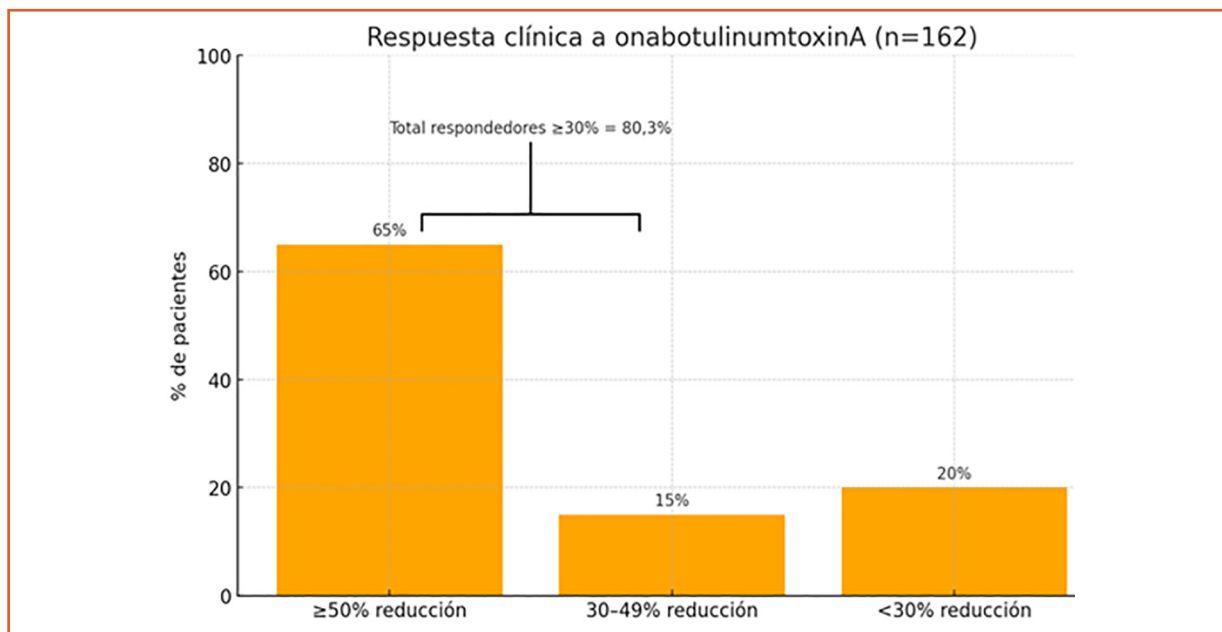
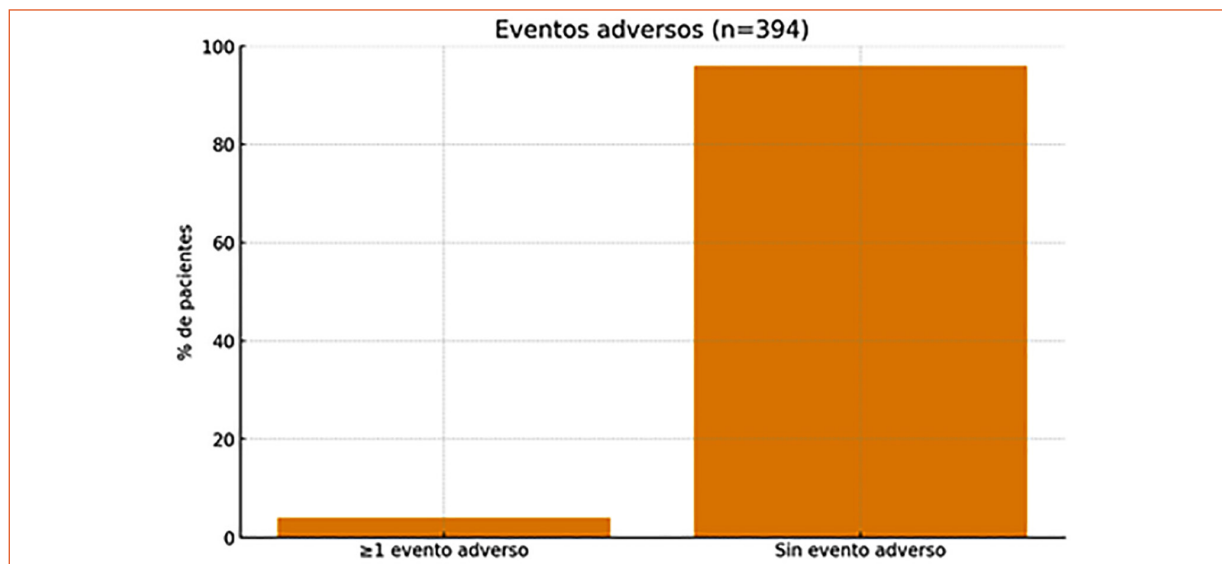


Figura 3 | Seguridad de onabotulinumtoxinA: proporción de pacientes con ≥ 1 evento adverso. Ningún caso requirió discontinuación



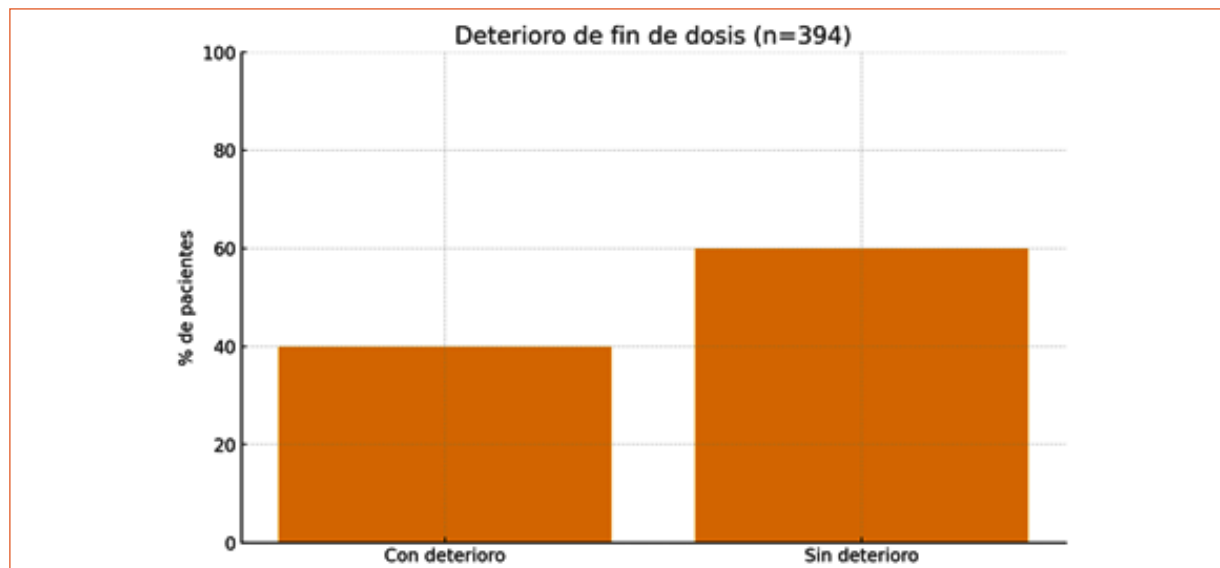
El 40% (n=160) de los pacientes refirió deterioro de fin de dosis, definido como la pérdida del beneficio terapéutico antes de completar el intervalo de 12 semanas entre aplicaciones (Fig. 4).

Discusión

En nuestra cohorte de 394 pacientes con migraña crónica tratados con onabotA, observa-

mos una elevada tasa de respondedores: el 65% de quienes completaron el diario de cefaleas alcanzó una reducción $\geq 50\%$ en los días de cefalea mensuales. Además, un 34% revirtió el sobreuso de analgésicos, reflejando un impacto clínico significativo. La seguridad y tolerabilidad fueron satisfactorias, con solo un 4% de eventos adversos, ninguno de ellos motivo de discontinuación.

Figura 4 | Deterioro de fin de dosis: porcentaje de pacientes que reportaron pérdida de eficacia antes de completar el intervalo de 12 semanas entre aplicaciones



Un hallazgo relevante fue el deterioro de fin de dosis, reportado por el 40% de los pacientes y definido como la pérdida de eficacia percibida antes de completar el intervalo de 12 semanas entre aplicaciones. Este fenómeno, también descrito en la práctica clínica internacional, sugiere la necesidad de considerar ajustes individualizados para optimizar el beneficio terapéutico.

Los pacientes con migraña crónica representan un desafío clínico por la complejidad de su fisiopatología y la resistencia frecuente a preventivos orales tradicionales. Diagnosticar en forma oportuna y ofrecer un tratamiento eficaz es clave para reducir la discapacidad y el impacto social de la enfermedad.

La toxina botulínica tipo A, onabotA, fue aprobada por la FDA en 2010 y por ANMAT en 2012 como tratamiento preventivo para la migraña crónica. Los estudios pivotaes PREEMPT 1 y 2 demostraron una reducción significativa de los días de cefalea en la semana 24 en pacientes tratados con onabotA frente a placebo (−8.4 vs. −6.6; $p < 0.001$), con diferencias también en la mayoría de los objetivos secundarios. En estos estudios, un 47.1% alcanzó una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de cefaleas frente al 37% en el grupo placebo, con un perfil de seguridad aceptable: 62% reportó algún evento adverso, aunque solo el

3.8% discontinuó por esta causa, los más comunes fueron dolor cervical y debilidad muscular.

Los resultados de nuestra cohorte son consistentes con múltiples series de vida real publicadas internacionalmente, que refuerzan la eficacia y seguridad de onabotA. El metaanálisis de Lanteri y colaboradores, que incluyó 43 estudios (29 prospectivos y 14 retrospectivos), mostró tasas de respuesta $\geq 50\%$ en aproximadamente el 47% de los pacientes, resultados comparables a los reportados en los ensayos pivotaes.

En un estudio prospectivo multicéntrico italiano, Ornello y col. incluyeron 115 pacientes con MC tratados con onabotA y seguimiento de 15 meses. Más de la mitad alcanzó una reducción $\geq 50\%$ en los días de cefalea luego de al menos un ciclo, y dos tercios de quienes respondieron en el tercer ciclo mantuvieron la respuesta a lo largo del seguimiento.

El estudio COMPEL, prospectivo y multicéntrico, incluyó 716 pacientes adultos con MC tratados durante 108 semanas. Se observó una reducción progresiva y sostenida de los días de cefalea (−9.2 días en la semana 60 y −10.7 días en la semana 108; $p < 0.0001$), junto con una mejora significativa en la calidad de vida evaluada mediante la escala HIT-6. La tolerabilidad fue adecuada, con eventos adversos leves en el 18% y solo un evento adverso grave.

Nuestros resultados, en concordancia con la evidencia internacional, apoyan el uso de onabotA como un tratamiento preventivo eficaz, seguro y bien tolerado en pacientes con migraña crónica. El hallazgo del deterioro de fin de dosis resalta la importancia de un abordaje individualizado y abre la posibilidad de futuras investigaciones destinadas a optimizar los esquemas terapéuticos.

Este trabajo presenta limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo y al hecho de haberse realizado en un único centro, lo que podría restringir la generalización de los resultados. No obstante, cuenta con la fortaleza de incluir una cohorte amplia de pacientes y de provenir de un centro especializado en cefaleas, lo que asegura la calidad de los datos analizados. Hasta nuestro conocimiento, se trata del primer reporte de vida real sobre el uso de onabotulinumtoxinA en migraña crónica publicado en Argentina, lo que aporta evidencia relevante y contextualizada para la práctica clínica en la región.

En conclusión, en concordancia con la evidencia internacional, onabotA demostró ser un trata-

miento preventivo eficaz y seguro para la migraña crónica en nuestra cohorte, con una elevada tasa de respondedores y una reducción significativa en la necesidad de analgésicos y antimigrañosos.

Esta opción terapéutica se ha consolidado como una herramienta valiosa para reducir la frecuencia e intensidad de las crisis de migraña crónica y mitigar su impacto funcional y social. Su incorporación en la práctica clínica permite mejorar de manera significativa la calidad de vida de los pacientes.

Conflictos de intereses: María Teresa Goicochea ha recibido soporte de Pfizer, Teva y Abbvie para asistencia a reuniones académicas y congresos, así como honorarios por conferencias y presentaciones. Natalia A. Larripa ha recibido soporte de Pfizer, Teva, Abbvie y Bagó para asistencia a reuniones académicas y congresos, así como honorarios por conferencias y presentaciones. Daniela Clavo no declara conflicto de intereses. Mariela Grandinetti ha recibido soporte de Elea para asistencia a reuniones académicas y congresos. Vanesa Nagel ha recibido soporte de Casasco para asistencia a reuniones académicas y congresos.

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38:1-211.
2. Lisicki M, Otero E, Alpuin JJ, et al. Headache prevalence and disability in Argentina: a nationwide study. *Cephalalgia* 2021; 41:1137-46.
3. Eltrafi A, Agyemang K, Zhou M, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis. *Health Econ Rev* 2023; 13:38.
4. Pozo-Rosich P. ¿Qué aporta el tratamiento preventivo en la migraña? *Rev Neurol* 2014; 58(Supl 2):S21-S26.
5. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Headache* 2012; 52:870-900.
6. Messina R, Filippi M, Goadsby PJ. Recent advances in migraine treatment. *Cephalalgia* 2023; 43:333-47.
7. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, et al. Evidencia y experiencia de bótox en migraña crónica: recomendaciones para la práctica clínica diaria. *Neurología* 2017; 32:123-31.
8. Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet Neurol* 2021; 20:131-47.
9. Guo W, Zou S, Guan Y, et al. Botulinum toxin type A blocks P2X3 receptor-mediated currents in trigeminal sensory neurons. *Toxicon* 2013; 71:55-61.
10. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50:921-36.
11. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:804-14.
12. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, et al. Effectiveness of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2022; 29:1390-401.
13. Ornello R, Guerzoni S, Baraldi C, et al. Sustained response to onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a multicenter prospective cohort study. *Eur J Neurol* 2020; 27:2620-7.
14. Blumenfeld AM, Silberstein SD, Dodick DW, et al. Long-term study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain* 2018; 19:13.