



Redacción: CADIME
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Apto. 2070. 18080 Granada, España.
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es/cadime
e-mail: cadime@easp.es

Depósito Legal: GR-356-1984. ISSN 0212-9450. Año XXII, nº 128 Noviembre-Diciembre 2001. Franqueo Concertado 1830

Boletín Terapéutico ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

¿Demasiados triptanes para el tratamiento de migraña?

Los nuevos triptanes han sido desarrollados con el objetivo de superar los inconvenientes asociados a la utilización de sumatriptan oral.

2 • Tribuna Terapéutica

Usos terapéuticos de la toxina botulínica

La toxina botulínica constituye actualmente un tratamiento de primera elección del estrabismo, el espasmo hemifacial, el blefarospasmo y la tortícolis espasmódica.

1 Utilización de medicamentos

¿Demasiados triptanes para el tratamiento de la migraña?

RESUMEN

En los últimos años, se han venido introduciendo progresivamente en el mercado farmacéutico español diversos agentes pertenecientes al grupo de agonistas de la serotonina (5 HT₁) para el tratamiento de la migraña, que constituyen una nueva clase de medicamentos también conocidos como triptanes. Sumatriptan, fue el primero comercializado, incorporándose después almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan y zolmitriptan. El presente artículo tiene como objetivo revisar la información disponible sobre estos nuevos agentes, establecer a la luz de las evidencias disponibles sus potenciales ventajas e inconvenientes; y, de acuerdo con los estudios realizados y de la experiencia disponible, valorar su papel en la terapéutica de la migraña.



INTRODUCCIÓN

Se entiende por migraña, la aparición de una cefalea idiomática de localización unilateral, presentación paroxística y carácter recurrente, que puede asociarse a náuseas e hipersensibilidad frente a la luz, el ruido y otros estímulos. En ocasiones, la migraña se presenta en forma de dolor bilateral de presentación recurrente, que puede ser diagnosticado incorrectamente de sinusitis o cefalea de tensión; por lo que, en principio, cualquier dolor de cabeza grave y de carácter recurrente debería considerarse de carácter migrañoso (1-3). Aunque los mecanismos por los que se produce la migraña son conocidos de forma bastante incompleta, se piensa que la migraña derivaría de una alteración en los vasos sanguíneos craneales (de la pía y la duramadre) (1). Tan sólo una minoría de los pacientes experimenta la aparición del "aura"; asimismo, ciertos dolores faciales recurrentes presentan características migrañosas (4,5). La migraña no es sólo un trastorno frecuente entre la población, sino que supone un gran impacto tanto sobre la calidad de vida de los

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS TRIPTANES

	t. max (h)	Biodisponibilidad (%)	Vida media (h)	Metabolitos activos	Dosis óptima (mg)
Sumatriptan s.c. (6 mg)	0,17 (10 min.)	96	2	-	6
Sumatriptan oral (100 mg)	1,5	14	2	-	100
Zolmitriptan	1,5	39-46	2,3-3	+	2,5
Naratriptan	2	74	5,5	-	2,5
Almotriptan	2,5 - 2,7	69-80	3,1-3,6		12,5
Rizatriptan	1	40	2	+	10
Eletriptan	1,4-1,8	50	6,3	+	80

t. max (h): Tiempo en alcanzar la máxima concentración plasmática

Tabla 1 (Fuente: 12,13)

pacientes, como sobre la productividad y el absentismo laboral (1,6-8).

Tras la introducción en el mercado de sumatriptan (primer fármaco comercializado del grupo) han aparecido diversos agentes de segunda generación, en cuya promoción se destaca su aportación en cuanto a mejores propiedades farmacocinéticas y/o perfil de tolerabilidad. Así, se han sucedido una serie de fármacos –zolmitriptan (9), almotriptan (10), naratriptan, rizatriptan (11) y eletriptan– que conforman una nueva clase de medicamentos específicos para los ataques de migraña (12). Tanto sumatriptan como los restantes agentes, presentan gran afinidad por los receptores de la serotonina 5 HT₁, que se creen relacionados con la aparición de crisis de migraña, no existiendo diferencias significativas en cuanto al grado de afinidad por los mismos; si bien, parece que rizatriptan sería más selectivo para ciertos subtipos de estos receptores (1,12,13). El mecanismo de acción propuesto para los triptanes consiste –principalmente– en la vasoconstricción de los vasos sanguíneos craneales, junto a la inhibición de la inflamación neurogénica en torno a los mismos y de la transmisión del impulso nervioso a través del trigémino (12).

FARMACOCINÉTICA

Las características farmacocinéticas de los triptanes se han estudiado tanto en pacientes con migraña como en voluntarios sanos (Tabla 1), destacando con relación a sumatriptan la mejora en la biodisponibilidad oral de los nuevos agen-

tes (en especial, con naratriptan y almotriptan) (8,12,13). Resulta importante conocer que la existencia de una mayor biodisponibilidad puede no tener importancia clínica cuando se administra el medicamento a la dosificación apropiada (8).

Asimismo, con la excepción de rizatriptan los nuevos agentes se metabolizan de forma más lenta que sumatriptan, lo que les confiere de una mayor vida media; aspecto que se ha relacionado con una menor recurrencia de la cefalea (8,12,13). A diferencia de sumatriptan y naratriptan, el metabolismo de zolmitriptan, eletriptan y rizatriptan da lugar a metabolitos activos; desconociéndose, en que medida, la existencia de estos metabolitos contribuye a su actividad terapéutica (12,13).

CÓMO SON DE EFICACES: CRITERIOS DE EVALUACIÓN

La evaluación tanto de la intensidad de la cefalea, como de la sintomatología y de la discapacidad asociada, es subjetiva ya que se realiza a partir de la información que proporciona el paciente. (1,3,8,14). En los estudios clínicos a doble ciego, se ha observado un importante efecto terapéutico entre el grupo de pacientes con migraña a los que se administró placebo; en algunos de los ensayos más de la mitad de éstos consiguieron un alivio suficiente tanto de la cefalea como del resto de la sintomatología asociada (4). Adicionalmente, los criterios de evaluación empleados varían entre los estudios, así como la forma de registrar y valorar la mejoría en la discapacidad (7,8).

En los estudios sobre migraña, se utiliza como criterio de evaluación principal la proporción de pacientes que consiguen alivio de su cefalea; entiendo por alivio de la cefalea la reducción en la intensidad del dolor, de grave o moderado a leve o la desaparición del mismo (1,3,8,14,15). En este sentido, la Sociedad Internacional de Cefalea recomienda utilizar el alivio de la cefalea pasadas dos horas de la administración del fármaco, como criterio principal de evaluación de la eficacia en los estudios clínicos (3,7,14,16); si bien, en los últimos tiempos, se viene recomendando su sustitución –como criterio de evaluación– por la desaparición completa del dolor (7,8).

Otro parámetro frecuentemente utilizado en los estudios con triptanes, es el denominado índice de recurrencia de la cefalea; entendiéndose por éste, el empeoramiento significativo de la cefalea en las 24 horas siguientes a la administración del fármaco, en pacientes que habían logrado –inicialmente– un alivio de su cefalea (13,15). Aunque el mecanismo por el que se produce la recurrencia de la cefalea no está claro, constituye un problema con la totalidad de los agentes disponibles (12); en principio, podría reflejar que la duración del ataque de migraña sobrepasa la duración del efecto del tratamiento (13). Asimismo, constituye un importante problema en la práctica clínica, ya que alrededor del 75% de los pacientes experimentan recurrencia de la cefalea en algunos de sus ataques de migraña, mientras que el 40% experimentaba la recurrencia en la mayoría de los ataques (12). No obstante, no pueden realizarse comparaciones simples entre los índices de recurrencia de diferentes fármacos, incluso dentro del mismo estudio, dadas las diferencias existentes en cuanto al grado de respuesta inicial y el uso de medicación de rescate que afectan el equilibrio en las características de los pacientes (3).

Se dispone de abundantes datos describiendo la eficacia de cada agente frente placebo; y, en mucha menor medida de unos triptanes frente a otros. La Tabla 2 presenta el perfil de eficacia de los distintos agentes comercializados en términos de alivio de la cefalea (según los

PERFIL DE EFICACIA DE LOS TRIPTANES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

	Alivio del dolor a las 2 h (%)	Índice de recurrencia de la cefalea
Sumatriptán s.c.	56-67	35-50
Sumatriptán oral	80	25-40
Zolmitriptán	62-65	21-37
Naratriptán	40	17-28
Almotriptán	70	15
Rizatriptán	67-77	35-47
Eletriptán	77	21-33

Tabla 2 (Fuente: 1,7,12)

INTERACCIÓN DE LOS TRIPTANES

5-HT _{1B/1D} Agonistas	Medicamento con el que interacciona	Riesgo Potencial / Comentarios	Gravedad	Inicio
Eletriptan, Rizatriptan	Propranolol	Efectos adversos de eletriptan. Puede ser necesario reducir la dosis administrada. Dosis max. de rizatriptan recomendada: 5 mg/día.	Moderada	Rápido
Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan	Inhibidores selectivos de la MAO (moclobemida)	Síndrome serotoninérgico: Hipertensión, hipertermia, mioclonía, alteración mental. Al menos, deben transcurrir dos semanas entre la interrupción del tratamiento con IMAOs y el inicio del tratamiento con rizatriptan. Dosis max. de zolmitriptan recomendada: 7,5 mg/día.	Grave	Retardado
Sumatriptan	Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)	Efecto farmacológico aditivo que podría dar lugar a una excesiva estimulación serotoninérgica: agitación, debilidad, hiperreflexia, confusión e incoordinación. Vigilar estrechamente al paciente cuando se considere necesario el tratamiento con ambos fármacos.	Moderada	Rápido
Zolmitriptan	Cimetidina	Efectos adversos propios de zolmitriptan. Dosis max. de zolmitriptan recomendada: 5 mg/día.	Moderada	Rápido
Zolmitriptan	Anticonceptivos orales combinados.	Efectos adversos de zolmitriptan.	Moderada	Rápido

Tabla 3. (Fuente 1)

criterios recomendados por la Sociedad Internacional de Cefalea) y el índice de recurrencia de la misma.

SEGURIDAD

Junto a un potente efecto vasoconstrictor sobre las arterias craneales, todos los triptanes presentan un pequeño –aunque significativo– efecto vasoconstrictor sobre las arterias coronarias “in vitro” (1,8,17); aunque existe cierta controversia y datos contradictorios al respecto. Así, hasta un 15% de los pacientes en tratamientos con triptanes refieren síntomas coronarios; a pesar de que se han implicado mecanismos no cardíacos en su génesis, se han descrito la aparición de efectos cardíacos graves asociados al tratamiento con alguno de estos agentes (1,8). Otros estudios muestran que –a dosis terapéuticas– resulta bastante improbable que los triptanes causen isquemia miocárdica en pacientes sin alteraciones coronarias (1). A pesar de esto, en pacientes con lesiones coronarias cualquier mínima contracción de éstas puede dar lugar síntomas de isquemia; en algunos estudios controlados se han descrito efectos adversos hasta en el 4% de los pacientes tratados con triptanes de segunda generación (1).

Aunque se ha presentado al rizatriptan como el agente con menor potencial vasoconstrictor sobre las coronarias, las diferencias clínicas a este respecto parecen estar más relacionadas con la dosis administrada que con la utilización de uno u otro agente, en particular (8). A

la vista de lo anterior, parece que todos los triptanes deberían utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo vasculares, y evitar su uso en caso de hipertensión no controlada, enfermedad coronaria o alteraciones vasculares cerebrales o periféricas (1, 8).

INTERACCIONES

Las posibles interacciones de los triptanes con otros fármacos –principalmente, con los utilizados en el tratamiento de los ataques de migraña– han sido investigadas en voluntarios sanos. En la Tabla 3 se presentan las principales interacciones descritas.

CEFALEAS POR TRIPTANES

El uso regular de cualquier fármaco utilizado en el tratamiento de la migraña: analgésicos; antiinflamatorios no esteroideos o derivados ergotamínicos, solos o asociados (especialmente a la cafeína); antimigrañosos agonistas de la 5 HT₁ (en concreto, se ha descrito para sumatriptan, naratriptan y rizatriptan) podrían provocar la aparición de cefaleas crónicas (2,3,18,19). Este síndrome de cefaleas crónicas cotidianas presenta características clínicas diferentes a las de las crisis migrañosas (dolores difusos, no pulsátiles), y suele presentarse en pacientes que utilizan varios analgésicos asociados (2,13,18). El aumento en la frecuencia de las crisis de migraña, junto a la aparición de cefa-

leas cotidianas (especialmente si presentan características diferentes a las de la migraña), permiten sospechar el diagnóstico y contemplar la interrupción del tratamiento con el fármaco implicado (3,8,18)

CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO

En el momento actual son diversas las opciones disponibles para el tratamiento de la migraña. La selección del tratamiento requiere un análisis individual de las circunstancias del paciente, considerando la tolerabilidad del tratamiento, la existencia de recurrencia de la cefalea, tiempo hasta que se produce el alivio de la cefalea, etc. Una de las aproximaciones más realistas para identificar la mejor opción de tratamiento radica en la realización de estudios comparativos entre los diferentes agentes. Sin embargo, existen dificultades a este respecto dadas las distintas medidas de eficacia utilizadas en los respectivos estudios, junto a la utilización de diferentes formulaciones y/o dosis (1,2,7,8,13).

Para la mayoría de los pacientes el conseguir un alivio precoz de los ataques de migraña constituye el aspecto más relevante de la terapia, dirigida a disminuir la intensidad del dolor, prevenir o reducir los síntomas asociados y acortar la duración del ataque (2). Se dispone de diversas opciones para el tratamiento de los ataques de migraña; normalmente, los pacientes suelen necesitar varias hasta encontrar una que les sea útil. A pesar de que, en

general, se precisa utilizar los antimigrañosos más potentes para tratar las formas más graves de migraña, numerosos ataques pueden ser controlados mediante el tratamiento con analgésicos simples (especialmente, cuando se utilizan de forma precoz) (2,4,8). Algunos pacientes utilizan un tratamiento escalonado de su cefalea, comenzando con medicamentos menos potentes y utilizando los más potentes más tarde, en el caso de que sean necesarios; mientras que otros, deciden el tratamiento en función de la gravedad de los síntomas; por último, otros pacientes prefieren utilizar el tratamiento más potente para cada ataque (2, 17).

LA GUERRA DE LOS TRIP-TANES

Los nuevos triptanes fueron desarrollados con el objetivo de superar los inconvenientes asociados a la utilización de sumatriptan oral: recurrencia de la cefalea de hasta un 40%, baja biodisponibilidad por vía oral y su asociación con síntomas posiblemente relacionados con la isquemia cardíaca (8). Un aspecto de interés radica en conocer si las diferencias en cuanto al perfil farmacocinético entre estos agentes mejorarían la respuesta al tratamiento, tal y como se presenta en los mensajes promocionales de la industria (3,8). El sumatriptan por vía oral presenta una biodisponibilidad del 14%, menor que la observada con los nuevos agentes. Por otra parte, tras su administración oral, eletriptan y rizatriptan (y en menor medida, naratriptan y zolmitriptan) se absorben de forma más rápida que el sumatriptan; alcanzándose concentraciones terapéuticas, antes que con sumatriptan (3,8,13,20). Este hecho podría significar que –en pacientes con

migrañas de inicio rápido– el tratamiento con estos agentes sea probablemente más eficaz (1,2,7). Por el contrario, naratriptan presenta un inicio de acción más retardado y presenta la vida media más larga entre todos los triptanes, lo que hace que –en pacientes que presentan ataques de migraña de larga duración, pueda reducir el riesgo de recurrencia de la cefalea (1,2,13,17,21)–. Dado el mayor tiempo que se necesita para alcanzar la respuesta, y su mayor duración de acción, se ha postulado la utilidad de naratriptan en combinación con otro triptan de acción corta (8); aunque se dispone de algunos datos preliminares a este respecto, debe destacarse que sus efectos vasoespásticos podrían ser aditivos, por lo que naratriptan no debe utilizarse en las 24 horas siguientes a la administración de otro triptan o fármacos conteniendo derivados ergotamínicos (8,20).

Hay que tomar en consideración que diferentes cohortes de pacientes responden de forma diferente al tratamiento con triptanes (2,13,17); por lo que, en principio, disponer de una amplia variedad de agentes permitiría seleccionar mejor el tratamiento para esta población tan heterogénea de pacientes (13). Sin embargo, a pesar de las mejoras farmacocinéticas ya comentadas, hasta en el 40% de los ataques, y hasta en el 25% de los pacientes no responden a ninguno de estos fármacos. No está aclarado si este grupo de pacientes no respondedores presentarían alguna forma variante de migraña o un perfil diferente de receptores de la serotonina (1,19).

CONCLUSIONES

– La introducción en el mercado de sumatriptan se ha seguido de la de

diversos análogos de segunda generación en cuya promoción se ha destacado su aportación sobre aquél en cuanto mejorar sus propiedades farmacocinéticas y/o su perfil de tolerabilidad.

- Sumatriptan presenta ciertas ventajas sobre los restantes agentes de segunda generación dada su disponibilidad para diferentes vías de administración, su perfil de seguridad bien establecido y disponerse de una amplia experiencia en la práctica clínica actual en la que constituye el estándar de tratamiento, permitiendo un buen control de la migraña de numerosos pacientes.
- En pacientes con un historial de migrañas no adecuadamente controladas con sumatriptan (por falta de eficacia o intolerancia de los efectos adversos), podría estar indicado uno de los nuevos agentes. En este sentido, parece que tanto el rizatriptan, como zolmitriptan presenta como ventaja frente a sumatriptan su rapidez en el inicio de su acción. El papel en terapéutica de naratriptan parece más restringido que el de los anteriores agentes; ya que, a pesar de mostrar un mejor perfil de tolerabilidad y de menor recurrencia de la cefalea, su lento inicio puede resultar un factor limitante.
- La experiencia clínica disponible con eletriptan y almotriptan es más limitada (y las escasas comparaciones frente a otros triptanes) no permiten por el momento establecer su papel en la terapéutica de la migraña.

BIBLIOGRAFIA

1. Deleu D et al. Current and emerging second-generation triptans in acute migraine therapy: a comparative review. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(7): 687-700.
2. Bartleson JD. Treatment of migraine headaches. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(7): 702-8.
3. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351(9108): 1043-51.
4. Traitement des crises de migraine. *Rev Prescr* 1995; 15(150): 281-4.
5. Lance JW. Headache and face pain. *Med J Aust* 2000; 172(9): 450-5.
6. Solomon GD et al. Impact of migraine and migraine therapy on productivity and quality of life. *Neurology* 2000; 55(S2): S29-S35.
7. Dawn M. Establishing a standard of speed for assessing the efficacy of the serotonin 1B/1D Agonists (Triptans). *Arch Neurol* 2001; 58(7): 1056-8.

8. Weitzel KW et al. Migraine: a comprehensive review of new treatment options. *Pharmacotherapy* 1999; 19(8): 957-73.
9. Zolmitriptan. *Fich Noved Ter* 1998; 3.
10. Almotriptan. *Fich Noved Ter* 2000; 5.
11. Rizatriptan. *Fich Noved Ter* 1999; 5.
12. Tfelt-Hansen P et al. Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60(6): 1259-87.
13. Jhee SS et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the triptan antimigraine agents. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 189-205.
14. Lipton RB. Methodologic issues in acute migraine clinical trials. *Neurology* 2000; 55(S2): S3-S7.
15. Acute treatment of migraine: new products. *Merec Bull* 1997; 8(10): 37-40.
16. International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. Guide-

lines for controlled trials of drugs in migraine. First Edition. *Cephalalgia* 1991; 11: 1-12.

17. Adelman JU et al. Current options for the prevention and treatment of migraine. *Clin Ther* 2001; 23(6): 772-88.
18. Céphalées dues aux antimigraigneux agonistes des récepteurs 5HT1. *Rev Prescr* 1999; 19(197): 518.
19. Limmroth V et al. New anti-migraine drugs: present and beyond the millennium. *Int J Clin Pract* 1998; 52(8): 566-70.
20. New "triptans" and other drugs for migraine. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40(1037): 97-100.
21. Dulli DA. Naratriptan: an alternative for migraine. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 33(6): 704-11.

Usos terapéuticos de la toxina botulínica

RESUMEN

En los últimos años, han proliferado los usos terapéuticos de la toxina botulínica (TB) en situaciones de hiperactividad muscular y glandular, debido a su acción inhibitoria de la transmisión neuronal que produce debilidad y parálisis muscular. La TB tipo A ha mostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento del estrabismo, el espasmo hemifacial, el blefarospasmo y la tortícolis espasmódica, constituyendo actualmente un tratamiento de primera elección -previo a la cirugía- de todas ellas; mientras que la TB tipo B podría constituir una alternativa de utilidad en pacientes con tortícolis espasmódica resistente a la anterior.



La introducción de la toxina botulínica (TB) en terapéutica en los años 80, ha supuesto una revolución en el tratamiento de diversas alteraciones neurológicas (1); proliferando desde entonces las publicaciones sobre sus posibles usos terapéuticos, los cuales han aumentado progresivamente en los últimos años (1-3).

El término de TB engloba a siete neurotoxinas -antigénicamente diferentes- producidas por el *Clostridium botulinum*, de las cuales sólo se han estudiado con fines terapéuticos los serogrupos A,B,C y F (1,3). En España se encuentran disponibles como medicamentos de uso hospitalario la TB tipo A (TB-A) para el tratamiento del blefarospasmo, espasmo hemifacial, tortícolis espasmódica y corrección del estrabismo (en mayores de 12 años) (4); y, la TB tipo B (TB-B) para el tratamiento de la tortícolis espasmódica (5). La escasez de antitoxina botulínica A+B+E conlleva un abastecimiento irregular e imprevisible desde el laboratorio fabricante; en la Comunidad Autónoma Andaluza se encuentra disponible en el Hospital

Clínico San Cecilio de Granada y en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla (6).

La TB actúa inhibiendo la transmisión neuronal mediante un bloqueo específico y reversible de la liberación de acetilcolina en las terminaciones periféricas (1-3); causando debilidad (a los 2-3 días de administración) y parálisis muscular (aproximadamente a los 10 días), que se recuperan gradualmente con la regeneración posterior de las terminaciones nerviosas hasta alcanzar su funcionamiento original pasados algunos meses (1,2). En ningún caso, la TB corrige la patología neurológica subyacente, sino que su acción consiste en un alivio sintomático derivado de la parálisis temporal del músculo (2,7).

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, la TB-A se ha estudiado y utilizado en multitud de situaciones de hiperactividad muscular y glandular sin tratamiento medicamentoso eficaz establecido (Tabla 1), considerándose de utilidad potencial en las mismas como alternativa previa a la cirugía, al tratarse de un procedimiento local y menos invasivo que ésta (1,3). Los resultados de los estudios realizados han

sido variables según la situación clínica tratada, habiéndose mostrado eficaz y segura en el tratamiento del estrabismo, el espasmo hemifacial, el blefarospasmo y la distonía cervical (tortícolis espasmódica) (2,7):

- La TB-A ha sido ampliamente estudiada en el tratamiento del estrabismo, siendo abundante la bibliografía disponible sobre el tema. Los resultados de los estudios realizados han sido variables; pero, en general, parece que su utilización puede reducir la desviación ocular en un 50-80% de los pacientes tratados (intervalo de administración de aproximadamente 10 semanas) (1,2,7).
- La TB-A ha mostrado también su eficacia en pacientes con tortícolis espasmódica en estudios clínicos controlados y en otros no comparativos, aliviando los espasmos dolorosos y mejorando la discapacidad general en el 50-90% de los casos (según los distintos estudios). Su eficacia parece ser mayor en los casos menos graves, siendo la duración media del efecto de aproximadamente 11 semanas (1,2,7-10).
- La TB-A se ha mostrado eficaz en el tratamiento del blefarospasmo primario en diversos tipos de estudios (casos puntuales, ensayos clínicos abiertos, estudios frente a placebo), produciendo mejoría -objetiva y subjetiva- en el 80-100% de los pacientes tratados, con una duración media del efecto de 12,5 semanas (1,2,7,8).
- Según los resultados de diversos estudios, la utilización de TB-A en pacientes con espasmo hemifacial produjo mejoría hasta en un 90% de los mismos, siendo la duración de su efecto más prolongada (4-5 meses) que en las anteriores indicaciones (1,2,7,8).

La TB-A se ha utilizado también en otras situaciones (indicaciones no autorizadas en España) en cuyo desarrollo está implicado algún tipo de espasmo muscular (1,2,3,7,11) (Tabla 1). La bibliografía disponible es en general abundante; si bien, muchos de los artículos publicados no pro-

SITUACIONES CLÍNICAS EN QUE SE HA UTILIZADO LA TOXINA BOTULÍNICA

Distonías	Espasticidad
Blefarospasmo (*) (a)	Parálisis cerebral (a)
Distonía oromandibular	Ictus (a)
Distonía laríngea	Traumatismo craneoencefálico
Distonía cervical (tortícolis espasmódica) (*) (#) (a)	Alteraciones dermatológicas
Calambre del escribiente (y otros ocupacionales) (a)	Hiperhidrosis focal (a)
Distonía focal de las extremidades	Usos cosméticos (corrección de arrugas) (a)
Alteraciones oftalmológicas	Alteraciones gastrointestinales
Estrabismo (*) (a)	Acalasia (a)
Nistagmo	Fisura anal crónica (a)
Hiperactividad muscular involuntaria	Anismo
Espasmo hemifacial (*) (a)	Disfunción esfínter de Oddi
Temblor (a)	Otros
Mioclono	Alteración esfínter detrusor
Tics	Tartamudez
	Cefalea
	Hipersalivación

(*) Indicación autorizada en España (toxina botulínica tipo A)

(#) Indicación autorizada en España (toxina botulínica tipo B)

(a) Publicado al menos un ensayo clínico controlado y randomizado

Tabla 1 (Modificada de 1,2,3)

porcionan suficiente información sobre su eficacia o su seguridad; y, en algunos casos, sólo se trata de descripciones de casos aislados (1,2).

La TB se administra por vía parenteral, mediante inyección local en el músculo o glándula afectados (en algunos casos con ayuda de un electromiograma), ajustando la dosis individualizadamente en función de las características del paciente (antecedentes de debilidad muscular, sexo, tipo de piel, etc.), la situación clínica tratada y la zona muscular afectada (1,7,12). La susceptibilidad a la TB presenta importantes variaciones interindividuales. Además existen diferencias manifiestas entre las unidades de potencia de las distintas neurotoxinas e incluso entre diferentes especialidades de un mismo serogrupo, todo lo cual produce cierta confusión en cuanto a su equivalencia y dificulta su dosificación (1-3). El efecto terapéutico de la TB es de duración limitada, siendo necesario para su mantenimiento la administración de dosis repetidas a intervalos regulares (cada 2-4 meses) y habitualmente durante varios años (1,3). Los intervalos de administración se establecen en función de la dosis, de la situación clínica y de la susceptibilidad individual; valorándose además la evolución clínica del paciente (1,7,8).

Los efectos adversos asociados a la utilización de TB-A han sido infrecuentes, transitorios y de poca gravedad, localizándose generalmente en la zona de inyección (1-3). Uno de los principales problemas derivados de la utilización de TB-A radica en la aparición de hipotonía muscular local transitoria, debida a la administración de cantidades excesivas y/o en localizaciones erróneas en zonas circundantes a la lesión (1-3). Asimismo, tras su inyección facial (en blefarospasmo, estrabismo o espasmo hemifacial) se ha descrito: ptosis parpebral, ojos secos, lagrimeo y equimosis (2,3,7); tras la perioral o cervical (en tortícolis espasmódica): disfagia (más frecuente a dosis más altas), xerostomía, disfonía, dolor local, hipersalivación e infección respiratoria alta (1,2,3,7,9); y, adicionalmente en cualquiera de las anteriores indicaciones: náuseas, conjuntivitis, diplopía, visión borrosa, hematoma, cefalea y fotofobia (2,7-9).

Los efectos adversos sistémicos asociados al uso de TB-A son mínimos, habiéndose descrito muy raramente: síndrome pseudogripal, erupción, retención urinaria, plexopatía braquial, fatiga, hipotonía generalizada y disfunción de la vesícula biliar. En cualquier caso, la información disponible sobre su toxicidad a largo plazo es escasa (1,2,3,7).

El uso de TB está contraindicado en

caso de tratamiento con aminoglucósidos (interfieren en la transmisión neuronal) y en pacientes con miastenia grave, síndrome de Eaton-Lambert o alteraciones neurológicas similares; así como durante el embarazo y la lactancia. Debiendo extremarse la precaución en pacientes con antecedentes de alteraciones neurológicas de este tipo y en niños (1,3).

Tras mostrar una respuesta inicial favorable, algunos pacientes (5-10%) desarrollan cierta tolerancia o resistencia al tratamiento con TB-A, como consecuencia de la producción de anticuerpos específicos que reducen o anulan su eficacia (1-3,13,14). Este hecho parece favorecerse cuando se utilizan altas dosis e intervalos de administración cortos; razón por la cual, parece recomendable la utilización de las dosis más bajas y con la menor frecuencia de administración posible para conseguir el efecto terapéutico (1,3).

En caso de resistencia a la TB-A, la sustitución por otra de distinto serogrupo podría ser de utilidad potencial, toda vez que los mecanismos específicos por los que las distintas neurotoxinas ejercen su efecto son diferentes (al actuar sobre proteínas distintas); habiéndose observado que los anticuerpos de la TB-A no presentan efecto cruzado con la TB-B (1,2,14). En algunos estudios frente a placebo, la TB-B se ha mostrado eficaz y bien tolerada en pacientes con tortícolis espasmódica, incluyendo aquéllos que habían desarrollado resistencia a la TB-A, presentando un perfil de efectos adversos similar al de ésta (2,3,7,9,12,13). Así, la TB-B podría considerarse una alternativa de tratamiento útil en pacientes con tortícolis espasmódica resistente a la TB-A; pero, dado que la duración de su efecto parece ser más corta, probablemente se necesiten dosis más altas y/o más frecuentes para alcanzar un efecto comparable (1-3,7,9,12,14). Por el momento no se ha establecido su utilidad como tratamiento de primera elección en pacientes sin resistencia previa a la TB-A, toda vez que no se dispone de estudios comparativos directos entre ambos serogrupos, así como por la escasa información disponible sobre el desarrollo de resistencias a la misma (9,12,14).

CONCLUSIONES

– A la vista de las evidencias disponibles, la TB-A puede considerarse actualmente un tratamiento de primera elección –como alternativa previa a la cirugía– del estrabismo, el espasmo hemifacial, el blefarospas-

mo y la tortícolis espasmódica; mientras que la TB-B podría constituir una alternativa de utilidad en pacientes con tortícolis espasmódica resistente a la TB-A. De forma general, la utilización de TB en la práctica clínica debería de decidirse individualizadamente, valorando en cada caso su relación beneficio/riesgo frente al costo.

– La duración del efecto de la TB es limitada y su administración requiere dosis repetidas a intervalos regulares y habitualmente durante varios años; siendo recomendable su administración por personal especializado, para evitar los problemas relacionados con la técnica de administración. El protocolo de dosificación de la TB debería establecerse puntualmente, en función del serogrupo, la especialidad farmacéutica, las características del paciente, la situación clínica y la zona muscular afectada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Münchau A et al. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ* 2000; 320(7228): 161-5.
- 2- Bell MS et al. Pharmacotherapy with botulinum toxin: harnessing nature's most potent neurotoxin. *Pharmacotherapy* 2000; 20(9): 1079-91.
- 3- Davis EC et al. Botulinum toxin and spasticity [editorial]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(2): 143-9.
- 4- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®. 2001 septiembre.
- 5- Toxina botulínica tipo B. *Panorama Actual Medicam* 2001; 25(246): 703-6.
- 6- Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Nota informativa sobre stock de antitoxina botulínica. 20 de marzo de 1998.
- 7- Botulinum Toxin Type A (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. *Drug-dex® Information System*. Vol. 111. Englewood: Micromedex Inc, 2002.
- 8- Toxine botulínique type A. *Rev Presc* 1994; 14(146): 699-703.
- 9- Botulinum toxin for cervical dystonia. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43(1109): 63-4.
- 10- Comella CL et al. Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2000; 55(suppl 5): S15-21.
- 11- Cosmetic use of botulinum toxin. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41(1057): 63-4.
- 12- Botulinum toxin type B (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. *Drug-dex® Information System*. Vol. 111. Englewood: Micromedex Inc, 2002.
- 13- Lew MF et al. The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia: summary of three controlled clinical trials. *Neurology* 2000; 55(Suppl 5): S29-35.
- 14- Dressler D. Botulinum toxin type B: where do we stand? [editorial]. *Eur Neurol* 2001; 46(3): 113-4.

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^a Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hocés.
Redacción CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Antonio Matas Hocés, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa Antónolo, Pablo García López, M^a Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Francisco Martínez Romero, Julio Romero González, Manuel de la Rosa Fraile, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre, Concepción Verdú Camarasa.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.

