

## BOTOX® PARA LA MIGRAÑA

[Allergan](#), fabricante de [Botox®](#), preparado farmacéutico a base de onabotulinumtoxinA, ha resuelto pagar la primera semana de septiembre de 2010, 600 millones de dólares para zanjar las demandas civil y criminal que se fundamentaban en tácticas de comercialización ilegales. Así mismo, ha reconocido su responsabilidad en la promoción irregular de Botox® en el lustro 2000–2005; pero se negó a aceptar otras acusaciones.

La liquidación de *Allergan* con el Departamento de Justicia norteamericano es el último caso de un conjunto de demandas presentadas por el gobierno federal contra importantes grupos farmacéuticos. El año pasado (2009), [Pfizer](#) y [Eli Lilly](#) se vieron obligados a pagar multas enormes por prácticas de comercialización ilegal de fármacos.

La interminable investigación del gobierno federal norteamericano siguió el rastro del creciente mercado del Botox®. Durante la última década el producto ha ganado una enorme fama en el campo de la cirugía plástica para suavizar las líneas de expresión. Esta “indicación”, unida a otras más clínicas, derivadas de patologías musculares y glandulares, han elevado las ventas legales hasta más de 1,3 billones de dólares (1 billón de dólares equivale a mil millones de euros), dividido a partes iguales entre usos médicos y cosméticos; y el fármaco ha llegado a ser lo que, en la jerga farmacéutica se conoce con el término en inglés de *blockbuster*.

La FDA autorizó en el año 1989 la fabricación y comercialización de Botox® a la empresa *Allergan*, con sede en *Irvine*, California. En un principio la autorización se restringió a fines médicos; haciéndose extensiva a tratamientos cosméticos a partir del año 2002. Actualmente solo siete empresas en todo el mundo están autorizadas a fabricar neurotoxina botulínica con calidad farmacéutica, destinada a uso en humanos<sup>1</sup>. De estas siete empresas, las que prácticamente abastecen el mercado legal son: [Allergan](#) (USA), [Ipsen](#) (Francia), [Merz Pharma](#) (Alemania), [Instituto Lanzhou de Productos Biológicos](#) (República Popular China) y [BOTOGenie](#) (India). Existe otra neurotoxina botulínica de calidad analítica, destinada a fines industriales y de investigación, cuyo grado de pureza se considera insuficiente para su empleo en humanos.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, de su acrónimo en inglés) autorizó tiempo ha, las inyecciones de Botox® para diversas indicaciones<sup>2</sup>:(1) rigidez de los músculos del codo, muñeca y dedos si existe espasticidad de los miembros superiores, en personas que hayan cumplido 18 años; (2) distonía cervical siempre que se tengan al menos 16 años; (3) estrabismo y/o blefarospasmo (edad mínima para el tratamiento: 12 años); e, (4) hiperhidrosis axilar grave (a partir de los 18 años).

Las indicaciones que figuran en la ficha técnica del producto en España, incluyen, además de las ya citadas antes, el tratamiento del pie equino en niños con parálisis cerebral<sup>3</sup> que no tengan otro impedimento para la deambulaci3n.

A comienzos del presente a1o (2010) la FDA autorizó el uso de Botox® para el tratamiento de la rigidez excesiva en codos y manos, indicaci3n que ya se consideraba en los pa1ses de la Uni3n Europea.

El viernes, 15 de octubre (2010), la FDA aprob3 el empleo de Botox® como tratamiento preventivo para las migra1as cr3nicas. Esta aprobaci3n ha tenido lugar apenas un mes despu3s de que el laboratorio (*Allergan*) satisficiera los 600 millones de d3lares con que se cerr3 la demanda comentada al comienzo del art3culo. En esta demanda se inclu3a la comercializaci3n ilegal del f3rmaco durante a1os para su empleo en cefaleas, amen de otros usos no autorizados.

Por otra parte, *Allergan* está estudiando el posible uso del Botox® para el tratamiento de vejigas hiperactivas<sup>4</sup>; y ha patentado varias docenas de otros potenciales usos del fármaco.

La empresa farmacéutica *Allergan* niega muchas de las demandas argüidas en las querellas presentadas. Sin embargo, los documentos dados a conocer por el Departamento de Justicia norteamericano parecen indicar que el laboratorio ha incrementado sus ventas a base de promocionar el uso de Botox® para tratamientos no aprobados, incluyendo migrañas (con anterioridad a su autorización), espasmos musculares distintos de aquellos para los que está aprobado su uso; así como espasticidad muscular en niños con parálisis cerebral.

La preocupación de la *FDA* se ciñe a dos aspectos: de un lado, que el uso del fármaco en indicaciones no aprobadas sea seguro y efectivo; y, de otra parte, que este proceder subvierte el sistema de aprobación de medicamentos. Y añade: *el uso de cualquier fármaco debe llevarse a cabo a las dosis óptimas y siempre en base a evidencias científicas.*

La compañía, por medio de su portavoz, [Caroline Van Hove](#), responde a estas acusaciones afirmando que la empresa *Allergan* ha invertido cientos de millones de dólares en investigación de nuevos usos para el Botox®. El fármaco ha sido aprobado en 81 países para tratar 21 situaciones clínicas distintas.

La aprobación del Botox® por la *FDA* para el tratamiento de las migrañas refractarias a la farmacoterapia disponible<sup>5, 6</sup> (fundamentalmente topiramato y triptanos) ha venido a cerrar un debate entre la necesidad de una evidencia (demostración de eficacia con significación estadística) y la asunción de una realidad (el uso del fármaco en esta indicación estaba ya muy extendido). Pero, con independencia de consideraciones sociológicas y clínicas, de la resolución dependían millones de dólares. Por esto, los medios de comunicación norteamericanos no dudan en pedir su opinión sobre esta decisión a analistas financieros: *Randall Stanicky*, de [Goldman Sachs](#); o, *Corey Davis*, de [Jefferies & Company](#), por poner solo dos ejemplos de muy conocidas compañías financieras.

A la hora de la decisión tomada por la *FDA*, los antecedentes son también importantes. La [British Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency](#) había aprobado el uso de Botox® para la migraña este verano. Tras la autorización por la *FDA*, se estiman unas ventas en 2015 de entre 250 millones y 1.000 millones de dólares, considerando solo la indicación de prevención de la migraña crónica y refractaria a otros tratamientos.

El tratamiento de la migraña con Botox® implica un total de 31 inyecciones en siete áreas, incluyendo la frente, las sienes, la zona occipital, cuello y hombros. El tratamiento se lleva a cabo con una frecuencia trimestral; y su coste oscila entre los 1.000 \$ y 2.000 \$. En los Estados Unidos, la mayoría de las compañías aseguradoras asumirán los costes del tratamiento, si bien algunas se plantean financiarlo en régimen de copago.

Los dos ensayos clínicos que la *FDA* ha tenido en cuenta para la autorización del Botox® en la nueva indicación (prevención de la migraña crónica) comparan los resultados de Botox® *versus* placebo.

En un primer estudio, patrocinado por *Allergan*, los pacientes tratados con Botox® tuvieron una disminución del número de episodios de cefalea en relación a los que recibieron placebo: reducción de 5 días, como promedio, del número de días con cefalea. Un segundo estudio, patrocinado también por el fabricante, *Allergan*, mostró una reducción algo menor (la diferencia entre los días libres de cefalea comparando el grupo tratado con Botox® y el grupo placebo fue de 2,3 días, favorable al brazo del estudio que recibió el fármaco).

Probablemente los distintos resultados de los dos estudios patrocinados por *Allergan* haya que buscarlo en el distinto “punto final” entre los dos ensayos: en el primero, se determinaba el número de episodios de cefalea que los pacientes referían haber sufrido cada mes. Este “punto final” se modificó en el segundo estudio, en el cual los pacientes debían determinar el número de días al mes que se hallaban libres de cefalea, un parámetro que resultaba más sencillo de recordar para las personas involucradas en los estudios.

Los resultados de los dos estudios comentados tienen dos lecturas, provenientes en ambos casos de prestigiosos profesores de neurología, asesores científicos del propio laboratorio. De un lado, [David M. Simpson](#), profesor de neurología en el [Mount Sinai School of Medicine \(Manhattan, NY\)](#), para quien los resultados logrados con Botox® suponen una mínima extensión de los conseguidos con placebo. En el otro extremo, [David W. Dodick](#), profesor de neurología en [Mayo Clinic, en Scottsdale](#), para quien el beneficio obtenido con Botox® es claro e ineludible. La disminución del número de horas al mes con cefalea es significativo: 120 (grupo tratado con Botox®) vs 80 horas (en el grupo tratado con placebo). Ello supone 40 horas libre de cefalea; o, según la interpretación del Dr. *Dodick*, 1 semana de trabajo al mes (5 jornadas laborales).

No hay que olvidar los riesgos asociados a la inyección de toxina botulínica en músculos del cuello, aun cuando éstas se lleven a cabo en la parte posterior, no demasiado próximas al esófago. Hay que tener en cuenta, no obstante, el elevado número de inyecciones requerido (treinta y una), en músculos del cuello, cabeza y hombro, con repetición trimestral del tratamiento.

He aquí un paradigma de la dificultad de la toma de decisiones en el campo de la farmacología, donde confluyen intereses de índole diversa; al tiempo que los estrictamente científicos, los que en última instancia deberían ser determinantes, permiten lecturas discrepantes.

#### Bibliografía:

1. Serious issues relating to the clinical use of unlicensed botulinum toxin products. Pickett A, Mewies M. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; **61**(4): 149–150.
2. Garreta-Figuera R, Chaler-Vilaseca J, Torrequebrada Jiménez A. Guía de práctica clínica de la espasticidad con toxina botulínica. *Rev Neurol*. 2010 Jun 1; **50**(11): 685–99.
3. Park ES, Rha DW, Yoo JK, Kim SM, Chang WH, Song SH. Short-term effects of combined serial casting and botulinum toxin injection for spastic equinus in ambulatory children with cerebral palsy. *Yonsei Med J*. 2010 Jul; **51**(4): 579–84.
4. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, Schurch B. The effect of botulinum toxin A on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Urol*. 2010 Sep; **184**(3): 1011–6.
5. Rapoport AM. New acute treatments for headache. *Neurol Sci*. 2010 Jun; **31** Suppl 1: S129–32.
6. Lovell BV, Marmura MJ. New therapeutic developments in chronic migraine. *Curr Opin Neurol*. 2010 Jun; **23**(3): 254–8.

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza