

Experiencia clínica del tratamiento con onabotulinumtoxin A en pacientes con migraña refractaria

José A. Palma, Pablo Irimia, Roberto Fernández-Torrón, Sara Ortega-Cubero, Mario Riverol, María R. Luquin, Eduardo Martínez-Vila

Objetivo. Mostrar nuestra experiencia en el tratamiento de onabotulinumtoxin A (OnabotA) en pacientes con migraña refractaria, tanto crónica como episódica frecuente (≥ 10 días/mes).

Pacientes y métodos. Análisis retrospectivo de pacientes con migraña refractaria que habían recibido al menos dos infiltraciones de OnabotA siguiendo el protocolo PREEMPT entre los años 2008 y 2012. Se evaluó la eficacia de OnabotA comparando la situación basal y transcurridas entre 12-16 semanas después de la segunda infiltración, determinando: mejoría subjetiva de los pacientes, número de días con cefalea, consumo de fármacos preventivos y analgésicos, y efectos adversos.

Resultados. Se identificaron 41 pacientes (37 mujeres, cuatro varones). Un 65,8% de los pacientes encontró mejoría subjetiva tras el tratamiento. Un 36,58% respondió al tratamiento con OnabotA (reducción $> 50\%$ en los días de cefalea). La diferencia entre los días al mes de cefalea antes de la primera infiltración ($24,5 \pm 7,3$) y después de la segunda infiltración ($17,4 \pm 11,6$), y la diferencia entre la dosis de analgésicos al mes antes de la primera infiltración ($26,8 \pm 23,1$) y la de después de la segunda infiltración ($16,7 \pm 19,3$) fueron significativas ($p < 0,001$). En el análisis por subgrupos, todas las diferencias fueron significativas, salvo en el caso de pacientes con migraña episódica frecuente refractaria, donde la reducción en los días al mes de cefalea no alcanzó la significación.

Conclusión. El tratamiento con OnabotA es útil en pacientes con migraña refractaria crónica, y podría ser también beneficioso en migraña refractaria episódica frecuente.

Palabras clave. Abuso de medicación. Botox. Cefalea. Migraña crónica. Migraña refractaria. Toxina botulínica.

Introducción

La migraña es el tipo de cefalea más frecuente en la consulta de neurología y el que produce mayor discapacidad [1,2]. La Organización Mundial de la Salud situó a la migraña en el puesto 19 entre las patologías que causan un mayor número de años vividos con discapacidad, tanto en hombres como en mujeres de todas las edades [3].

La Clasificación Internacional de las Cefaleas, en su segunda edición revisada (ICHD-2R), clasifica la migraña crónica como una complicación de la migraña, definida como cefalea presente durante 15 o más días al mes durante tres o más meses, con un mínimo de ocho días al mes de cefalea que cumpla criterios de migraña o que responda a medicación específica contra la migraña [4,5]. La prevalencia estimada de la migraña crónica oscila entre el 1-3% [6-8], dependiendo de la población estudiada.

El tratamiento supresor de las crisis, comúnmente denominado 'sintomático', es obligatorio para todos los pacientes con migraña. Existe una gran variabilidad en las medicaciones para el tratamiento de las crisis de migraña, que pueden dividirse en

inespecíficas, específicas y adyuvantes. Las inespecíficas incluyen los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las específicas incluyen los ergóticos y los triptanes. Las medicaciones adyuvantes son los antieméticos/procinéticos, necesarios en pacientes con náuseas y vómitos. En general, los pacientes con crisis de dolor leves-moderadas pueden tratarse inicialmente con AINE orales, mientras que los pacientes con crisis moderadas-graves se benefician de los triptanes, ya que los ergóticos deben evitarse, por la aparición de efectos secundarios por su uso crónico [9].

Existe un grupo de pacientes con migraña, tanto episódica como crónica, que no responden adecuadamente a los diferentes tratamientos sintomáticos y preventivos disponibles y que se denominan 'refractarios'. Aunque el término 'migraña refractaria' se ha utilizado durante décadas, hasta hace unos pocos años no existían unos criterios establecidos para su clasificación [10]. Los pacientes con migraña refractaria pueden llegar a constituir hasta el 5% de pacientes nuevos tratados en una unidad de cefaleas, y son los que sufren un mayor grado de discapacidad [11].

Departamento de Neurología; Clínica Universidad de Navarra; Pamplona, Navarra (J.A. Palma, P. Irimia, R. Fernández-Torrón, S. Ortega-Cubero, M. Riverol, M.R. Luquin, E. Martínez-Vila). Área de Neurociencias; Instituto de Investigación Biodonostia; San Sebastián, España (R. Fernández-Torrón).

Correspondencia:

Dr. Pablo Irimia. Departamento de Neurología. Clínica Universidad de Navarra. Avda. Pio XII, 36. E-31008 Pamplona (Navarra).

Fax:

+34 948 296 500.

E-mail:

pirimia@unav.es

Declaración de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés y no haber recibido financiación alguna para este trabajo.

Parte del contenido de este artículo se presentó como comunicación oral ('comunicación estelar') en la LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (Barcelona, noviembre de 2010).

Aceptado tras revisión externa:

03.05.12.

Cómo citar este artículo:

Palma JA, Irimia P, Fernández-Torrón R, Ortega-Cubero S, Riverol M, Luquin MR, et al. Experiencia clínica del tratamiento con onabotulinumtoxin A en pacientes con migraña refractaria. Rev Neurol 2012; 54: 705-11.

© 2012 Revista de Neurología

La onabotulinumtoxin A (OnabotA) se ha venido utilizando en diferentes tipos de dolor, incluyendo la migraña, desde hace más de una década. En los estudios iniciales en pacientes con migraña episódica, su utilización no disminuía la frecuencia de crisis [12,13]. Sin embargo, se observó que OnabotA podría mejorar a aquellos pacientes con migraña episódica frecuente (≥ 12 días de cefalea cada mes) [14] o con cefalea crónica diaria [15-17]. Basándose en la experiencia de ensayos previos, se diseñaron los estudios PREEMPT (*Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*), en los que se utilizó un nuevo protocolo de infiltración con dosis de entre 155-195 U. Los estudios PREEMPT 1 y 2 y un metaanálisis posterior evaluaron la eficacia y seguridad de OnabotA en pacientes con migraña crónica y demostraron que el tratamiento con OnabotA era significativamente superior al placebo, tanto en la reducción del número de episodios de migraña como de días de cefalea, y además permitía reducir el consumo de triptanes [18-20]. La eficacia de OnabotA en pacientes con migraña crónica refractaria ha sido evaluada en un número reducido de pacientes utilizando protocolos diferentes al propuesto en los estudios PREEMPT [21].

El tratamiento con OnabotA está indicado en la actualidad en pacientes con migraña crónica [22]. El objetivo de este trabajo es mostrar la experiencia clínica del tratamiento de OnabotA en pacientes con migraña refractaria, tanto crónica como episódica, y su perfil de seguridad y eficacia, utilizando el protocolo PREEMPT [23].

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Se ha realizado un análisis retrospectivo de los pacientes con migraña refractaria, de acuerdo con los criterios de Schulman et al [10], que habían recibido al menos dos infiltraciones de OnabotA durante el período comprendido entre enero de 2008 y enero de 2012 en la Unidad de Cefaleas de la Clínica Universidad de Navarra. Para la clasificación de las cefaleas se utilizaron los criterios de la segunda edición de la ICHD [4] y la revisión posterior [5].

Se analizaron las siguientes variables: características clínicas y demográficas de los pacientes, número de infiltraciones realizadas durante el período del análisis y dosis de OnabotA infiltrada en cada sesión. Se evaluó la eficacia de OnabotA comparando la situación basal (antes de la primera infiltra-

ción) y transcurridas 12-16 semanas de la segunda infiltración a través de los siguientes parámetros: mejoría subjetiva de los pacientes, cambio en el número de días con cefalea, consumo de fármacos preventivos y consumo de analgésicos. En todos los casos se recogió la frecuencia de efectos adversos por la infiltración de OnabotA.

La mejoría subjetiva se midió mediante la respuesta del paciente (sí/no) ante la pregunta de si el dolor había mejorado desde antes de iniciar el tratamiento con OnabotA.

En todos los casos, los análisis de frecuencia de dolor y consumo de analgesia se realizaron comparando los valores después de la segunda infiltración de OnabotA de cada paciente con los valores basales antes de la primera infiltración de OnabotA. A todos los pacientes se les instruyó en el uso de un diario de cefaleas.

En el estudio se incluyeron dos grupos de pacientes a los que se les infiltró OnabotA (Botox[®], Allergan). Por un lado, pacientes que recibieron una dosis de OnabotA de 100 U en cada sesión, que fueron predominantemente los que recibieron las infiltraciones durante los años 2008 a 2010 [24]; y, por otro lado, pacientes a los que se les infiltró dosis de 155 U o más en cada sesión, siguiendo el protocolo recomendado en los estudios PREEMPT [23]. En ambos grupos de pacientes, aunque las dosis fueron diferentes, los puntos de infiltración fueron similares a los propuestos en el ensayo PREEMPT [23], que incluyen los músculos corrugador, prócer, frontal, temporal, la musculatura occipital, paraespinal cervical y el músculo trapecio (Fig. 1).

En todos los casos, las infiltraciones se repitieron cada 12-16 semanas para evitar los riesgos derivados de la formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina botulínica tipo A [25].

Durante el período en que cada paciente recibía tratamiento con OnabotA no se realizó ninguna variación en la pauta de medicación preventiva o analgésica que tomaba previamente, de modo que las variaciones en la frecuencia del dolor o en el consumo de analgesia tras las infiltraciones fueran atribuibles al tratamiento con OnabotA.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes de ambos sexos con edad igual o superior a 18 años con migraña episódica frecuente (≥ 10 días al mes) o migraña crónica, refractaria al tratamiento médico, que habían recibido fármacos preventivos de dos o más grupos terapéuticos en dosis adecuadas y durante un período de tiempo suficiente, sin haber experimentado me-

jería clínica, siguiendo los criterios previamente descritos de migraña refractaria [10].

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v. 15.0. La diferencia entre dos grupos de datos categóricos se analizó mediante el test de χ^2 . Para el análisis de la diferencia entre dos medias se utilizó el test *t* de Student a dos colas. La significación estadística se definió como $p < 0,05$.

Resultados

Características de la muestra

Se identificaron 41 pacientes, con una edad media de 47,9 años, que cumplieron los criterios de inclusión. La gran mayoría eran mujeres ($n = 37$), con una edad media de 46,5 años (rango: 25-81 años). Todos los sujetos eran de raza caucásica y cada uno de ellos recibió una mediana de dos infiltraciones (rango: 2-12 infiltraciones) con OnabotA según la metodología anteriormente descrita. De entre todos los pacientes, 25 recibieron en total dos infiltraciones, tres recibieron tres infiltraciones, cinco recibieron 4-7 infiltraciones y nueve recibieron 7-12 infiltraciones.

El tiempo medio de seguimiento por paciente fue de 22,9 meses (rango: 6-110 meses). De los 41 pacientes con migraña refractaria incluidos en este estudio, 32 (78,1%) fueron diagnosticados de migraña crónica refractaria y 9 (21,9%) de migraña episódica frecuente refractaria (10-15 días al mes con cefalea). Diecisiete pacientes (41,4%) cumplían criterios de cefalea por abuso de medicación y todos ellos tenían un diagnóstico de migraña crónica refractaria.

Tratamientos preventivos previos

Previamente al tratamiento con OnabotA, todos los pacientes habían recibido tratamiento sintomático con triptanes y AINE, y, además, habían recibido tratamiento preventivo con fármacos de dos o más grupos terapéuticos, incluyendo betabloqueantes, calcioantagonistas, antidepresivos tricíclicos y anti-convulsiantes en dosis eficaces (o la máxima dosis tolerada) durante al menos dos meses. Adicionalmente, algunos pacientes habían recibido también otros tratamientos preventivos, como vitamina B₂, pizotifeno, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o infiltración del nervio occipital

Figura 1. Puntos anatómicos de infiltración pericraneal de OnabotA de acuerdo con el protocolo PRE-EMPT, en el que se administra una dosis mínima de 155 U, infiltrando 5 U por punto (en un total de 31 puntos).

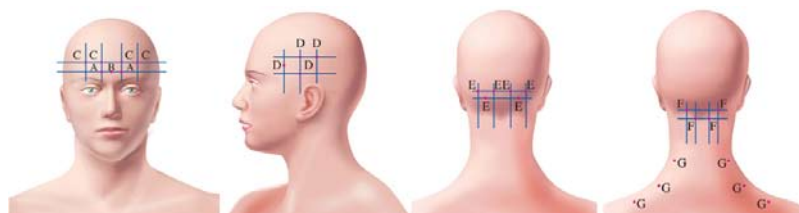


Tabla. Número de pacientes y grupos de fármacos preventivos antes de la infiltración con OnabotA.

	Pacientes con migraña episódica frecuente refractaria (n = 9)	Pacientes con migraña crónica refractaria (n = 32)	Total (n = 41)
Betabloqueantes	4 (44,4%)	17 (53,1%)	21 (51,2%)
Anticonvulsiantes	6 (66,6%)	23 (71,8%)	28 (68,3%)
Antidepresivos tricíclicos	8 (88,8%)	22 (68,7%)	30 (73,2%)
Calcioantagonistas	5 (55,5%)	16 (50,0%)	21 (51,2%)
ISRS	4 (44,4%)	16 (50,0%)	20 (48,8%)
Otros ^a	0	4 (12,5%)	4 (9,7%)

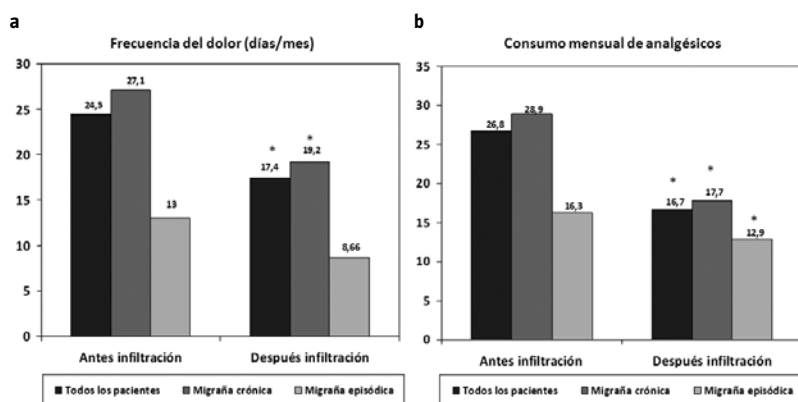
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. ^a Incluyen: vitamina B₂, pizotifeno e infiltración del nervio occipital mayor.

mayor (Tabla). De entre todos los pacientes, 11 habían recibido tratamiento preventivo con fármacos de dos grupos, siete con fármacos de tres grupos, 19 con fármacos de cuatro grupos, y cuatro con fármacos de cinco grupos. La mediana de grupos preventivos utilizados antes de OnabotA fue de 4 (rango: 2-5). En el momento de la primera infiltración con OnabotA, los pacientes estaban tomando una mediana de un fármaco preventivo (rango: 0-4).

Mejoría subjetiva del dolor

Comparando la situación antes de la primera infiltración y transcurridas entre 12-16 semanas después de la segunda infiltración de OnabotA, un 65,8% de los pacientes encontró mejoría subjetiva clínicamente significativa. Dicho porcentaje fue del 68,7% en pacientes con migraña crónica refractaria

Figura 2. Frecuencia de cefalea (a) y consumo de medicación analgésica (b) antes y después de la infiltración con OnabotA. Los asteriscos indican significación estadística ($p < 0,05$).



y del 55,5% en pacientes con migraña episódica refractaria.

Frecuencia de la cefalea

Un 36,58% de la totalidad de los pacientes respondió al tratamiento con OnabotA, definiéndose como 'respuesta' una reducción mayor del 50% en la frecuencia de la cefalea (días de cefalea/mes). Esta respuesta se observó en un 37,5% de pacientes con migraña crónica refractaria y en un 33,3% de pacientes con migraña episódica refractaria. Cuatro (9,7%) experimentaron un aumento en la frecuencia de la cefalea tras la infiltración con OnabotA.

La media de días al mes de cefalea antes de la primera infiltración de OnabotA fue de $24,5 \pm 7,3$ días/mes (rango: 10-30 días). Veinticuatro pacientes (58,5%) tenían cefalea todos los días (30 días/mes) desde hacía más de tres meses. Entre 12-16 semanas después de la segunda infiltración con OnabotA, el número de días de cefalea disminuyó a $17,4 \pm 11,6$ días/mes (rango: 0-30 días). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Seis pacientes (14,6%) quedaron con 0 días de dolor de cabeza al mes tras la infiltración con OnabotA. De ellos, cuatro presentaban migraña crónica refractaria y dos, migraña episódica frecuente refractaria.

En pacientes con migraña crónica refractaria, la media de días al mes con cefalea antes de la infiltración fue de $27,1 \pm 5,1$ días/mes (rango: 17-30). Entre 12-16 semanas después de la segunda infiltración, la frecuencia disminuyó a $19,2 \pm 11,2$ días/mes

(rango: 0-30). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En pacientes con migraña episódica frecuente refractaria, la media de días al mes de cefalea antes de la infiltración fue de $13 \pm 2,5$ días/mes (rango: 10-15). Entre 12-16 semanas después de la segunda infiltración, dicha frecuencia fue de $8,6 \pm 6,6$ días/mes (rango: 0-15). Esta diferencia no fue significativa ($p = 0,061$) (Fig. 2a).

Consumo de medicación

Considerando el total de los pacientes y previamente al inicio del tratamiento con OnabotA, los sujetos tomaban una media de $26,8 \pm 23,1$ (rango: 2-90) dosis de analgésicos al mes (incluyendo AINE, triptanes, paracetamol o ergóticos). Tras el tratamiento con OnabotA, los pacientes consumían una media de $16,7 \pm 19,3$ (rango: 0-60) número de fármacos/mes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En pacientes con migraña crónica, la media de analgésicos consumidos al mes era de $28,9 \pm 24,7$ (rango: 2-90). Después de la última infiltración, la frecuencia disminuyó a $17,7 \pm 20,7$ (rango: 0-60). La diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0,012$).

En pacientes con migraña episódica frecuente, la media de analgésicos consumidos al mes era de $16,3 \pm 12,2$ (rango: 2-32). Después de la última infiltración, la frecuencia disminuyó a $12,9 \pm 13,7$ (rango: 0-32). Esta diferencia resultó significativa ($p = 0,043$) (Fig. 2b).

Diferencias según el tratamiento preventivo previo

Para comprobar si existían diferencias de eficacia según el número de grupos terapéuticos preventivos utilizados previamente al tratamiento con OnabotA, se compararon los pacientes que habían recibido tratamiento con dos o tres grupos terapéuticos preventivos (18 pacientes) con los que habían recibido cuatro o cinco (23 pacientes). No se encontraron diferencias ($p = 0,32$) al comparar los días de cefalea al mes después de la infiltración con OnabotA, ni tampoco al comparar el número de analgésicos/mes que tomaban ambos grupos tras la infiltración de OnabotA ($p = 0,61$).

Diferencias según la dosis de OnabotA

Para comprobar si existían diferencias de eficacia según la dosis de OnabotA utilizada, se compararon los pacientes que habían recibido menos de 155 U

(11 pacientes) con los que habían recibido 155 U o más (30 pacientes). Se encontraron diferencias significativas ($p = 0,003$) al comparar los días de cefalea al mes después de la infiltración con OnabotA, siendo de $26,52 \pm 6,19$ días/mes en el grupo de pacientes que había recibido < 155 U y de $15,22 \pm 11,29$ días/mes en el grupo de pacientes que habían recibido ≥ 155 U. No se encontraron diferencias ($p = 0,09$) al comparar el número de analgésicos/mes que tomaban ambos grupos tras la infiltración de OnabotA.

Efectos adversos

Trece pacientes (31,7%) experimentaron algún efecto adverso tras la infiltración con OnabotA, incluyendo cervicalgia o dolor en trapecios en ocho pacientes, debilidad en la musculatura cervical en cinco y debilidad en la musculatura orbicular de los ojos ('ceja caída') en tres. Todos fueron transitorios, de menos de 15 días de duración, de intensidad leve y en ningún caso condicionaron la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento con OnabotA.

Discusión

Este trabajo muestra que el tratamiento con OnabotA es seguro y eficaz en pacientes con migraña crónica refractaria y confirma los resultados obtenidos en estudios previos [18,19]. Nuestra serie muestra, además, que también en pacientes con migraña refractaria episódica frecuente el tratamiento con OnabotA puede resultar eficaz. El número de días al mes de cefalea se redujo de manera significativa en los pacientes con migraña crónica refractaria, pero no en los pacientes con migraña refractaria episódica frecuente. Finalmente, nuestro estudio también demuestra que más de la mitad de los pacientes experimentaron una mejoría subjetiva del dolor, y cuatro de cada 10 disminuyeron en más de la mitad el consumo de medicación para las crisis de migraña.

Al realizar el análisis por subgrupos, los pacientes con migraña crónica refractaria fueron los que mejor respondieron al tratamiento con OnabotA, hallazgo que concuerda con los resultados de estudios previos que han demostrado que son los pacientes con migraña crónica los que más se benefician del tratamiento con toxina botulínica [18,19]. Nuestros resultados, junto con los previamente publicados en la bibliografía, indican que en los pacientes con migraña episódica frecuente (10-15 días al mes) refractaria al tratamiento médico, la infiltra-

ción de OnabotA es un tratamiento útil, ya que reduce el consumo de analgésicos y el número de días de cefalea, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística en la frecuencia de cefalea.

En la actualidad, el uso de OnabotA está aprobado únicamente para el tratamiento de pacientes que sufren migraña crónica, ya que los ensayos clínicos realizados no han demostrado que sea eficaz en pacientes con migraña episódica [12,13]. Sin embargo, existen algunos trabajos que sugieren que OnabotA podría ser una alternativa terapéutica en aquellos pacientes con migraña episódica muy frecuente (entre 10-15 días al mes) [14]. Este uso de OnabotA en migraña episódica frecuente podría justificarse, ya que, en la práctica clínica, el manejo de los pacientes que tienen entre 10-15 días al mes de cefalea o aquellos que sufren más de 15 días es similar [26]. Además, diferentes estudios han demostrado que los pacientes con 10 o más días de cefalea al mes deben ser tratados de forma agresiva, ya que tienen un riesgo muy elevado de que la cefalea se transforme en crónica [27,28]. De hecho, algunos autores apoyan la idea de que, cuando la cefalea aparece ≥ 10 días cada mes, debería considerarse como migraña crónica [29].

En nuestra muestra, el 41,4% de los pacientes con migraña refractaria presentaba criterios de cefalea por abuso de medicación, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la ICHD-2R [4]. Al igual que en estudios previos [18,19], en nuestra serie, el abuso de analgésicos no disminuyó la eficacia del tratamiento con OnabotA. Además, la frecuencia de efectos adversos fue relativamente baja, en todos los casos síntomas leves.

Una limitación importante de nuestro estudio es su carácter retrospectivo, por lo que está expuesto al sesgo de recuerdo y de selección. Además, carece de un grupo control que hubiera permitido controlar el efecto placebo de la infiltración. Por otro lado, el tamaño muestral es relativamente pequeño, lo que limita la potencia estadística del estudio, y tampoco hemos utilizado escalas de medición, como *Headache Impact Test-6*, *Migraine Disability Assessment* o *Health-Related Quality of Life* [30], lo que limita la cuantificación objetiva del beneficio del tratamiento sobre la discapacidad o calidad de vida de los pacientes.

Once de nuestros pacientes fueron tratados con OnabotA antes de la finalización de los estudios PREEMPT 1 y 2, y recibieron una dosis menor de 155 U, siguiendo la experiencia de estudios previos [12,13,24]. Esta diferencia de dosis nos ha permitido realizar una comparación entre pacientes que recibieron menos de 155 U con los que recibieron

dosis de 155 U, y establecer que, a mayor dosis de OnabotA, mayor beneficio sobre el número de días de cefalea. Por tanto, si consideramos de forma conjunta nuestros resultados y los publicados en los ensayos clínicos, podemos determinar que la dosis mínima de OnabotA a utilizar es de 155 U, siguiendo el protocolo de infiltración que se describe en los estudios PREEMPT [18,19].

En conclusión, nuestro estudio demuestra claramente que el tratamiento con OnabotA es útil en pacientes con migraña refractaria crónica, y podría ser también beneficioso en pacientes con migraña refractaria episódica frecuente. La disminución de la frecuencia de la cefalea y del consumo de analgésicos hace de OnabotA una alternativa terapéutica válida en pacientes con migraña refractaria, incluyendo también aquellos pacientes en los que se asocia abuso de medicación analgésica.

Bibliografía

- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the united states: data from the American migraine study II. *Headache* 2001; 41: 646-57.
- Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008; 71: 559-66.
- Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2001. URL: <http://www.who.int/whr/2001/es>. [28.02.2012].
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): S9-160.
- Olesen J, Boussier MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742-746.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010; 30: 599-609.
- Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39: 190-6.
- Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38: 497-506.
- Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol* 2012; 54: 629-37.
- Schulman EA, Lake AE, Goadsby PJ, Peterlin BL, Siegel SE, Markley HG, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the refractory headache special interest section of the American Headache Society. *Headache* 2008; 48: 778-82.
- Irimia P, Palma JA, Fernández-Torrón R, Martínez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol* 2011; 11: 94.
- Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C; European BoNTA Headache Study Group. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia* 2007; 27: 492-503.
- Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the Botox Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000; 40: 445-50.
- Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, Vandenberg AM. Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007; 47: 486-99.
- Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C. Botulinum toxin type A (Botox) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 293-307.
- Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005; 45: 315-24.
- Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, Degryse RE, Turkel CC. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1126-37.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 793-803.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 804-14.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A 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.
- Oterino A, Ramón C, Pascual J. Experience with onabotulinumtoxin A (Botox) in chronic refractory migraine: focus on severe attacks. *J Headache Pain* 2011; 12: 235-8.
- Láinez-Andrés JM. Toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la migraña crónica. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 2): S39-50.
- Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50: 1406-18.
- Troost BT. Botulinum toxin type A in the management of headache: a review of the literature and personal experience. *J Headache Pain* 2004; 5: 15-22.
- Rollnik JD, Wohlfarth K, Dengler R, Bigalke H. Neutralizing botulinum toxin type A antibodies: clinical observations in patients with cervical dystonia. *Neurol Clin Neurophysiol* 2001; 3: 2-4.
- Díaz-Insa S. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Thomson Reuters; 2011.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48: 1157-68.
- Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62: 788-90.
- Manzoni GC, Bonavita V, Bussone G, Cortelli P, Narbone MC, Cevoli S, et al; ANIRCEF (Associazione Neurologica Italiana Ricerca Cefalee). Chronic migraine classification: current knowledge and future perspectives. *J Headache Pain* 2011; 12: 585-92.
- Sauro KM, Rose MS, Becker WJ, Christie SN, Giammarco R, Mackie GF, et al. HIT-6 and MIDAS as measures of headache disability in a headache referral population. *Headache* 2010; 50: 383-95.

Clinical experience of treatment with onabotulinumtoxin A in patients with refractory migraine

Aim. To analyse our experience in the treatment of refractory chronic migraine, episodic frequent refractory migraine (≥ 10 days/month), with onabotulinumtoxin A (OnabotA).

Patients and methods. Retrospective analysis of patients with refractory migraine who underwent, at least two sessions of OnabotA pericranial injections following the PREEMPT protocol between 2008 and 2012. The efficacy of OnabotA was evaluated comparing the basal situation with 12-16 weeks after the second session. We analysed the subjective improvement of the patients, number of days with headache, preventive and abortive drugs consumption, and adverse effects.

Results. Forty-one patients (37 women, 4 male) were identified. 65.8% patients experienced subjective improvement after OnabotA treatment. 36.58% responded (reduction of $> 50\%$ in headache days). Differences between days with headache before the first session (24.5 ± 7.3), and 12-16 weeks after the second session (17.4 ± 11.6), as well as the differences between the number of abortive drugs taken before the first session (26.8 ± 23.1) and 12-16 weeks after the second session (16.7 ± 19.3), were statistically significant ($p < 0.001$). Subgroups analysis showed that all differences were significant, except for the reduction of the number of days with headache in patients with episodic frequent refractory migraine.

Conclusion. Our work shows that treatment with OnabotA is safe and useful in patients with episodic and chronic refractory migraine, including those patients with medication overuse headache.

Key words. Botox. Botulinum toxin. Chronic migraine. Headache. Medication-overuse. Refractory migraine.