



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 036-2021

TOXINA BOTULÍNICA 100 UI/mL

Inyectable

PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS
CON MIGRAÑA CRÓNICA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos
Esenciales-PNUME)

Lima, Julio de 2021

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***

*Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos - **UFURM***



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos –UFURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Efectividad y seguridad de Toxina Botulínica 100 mg UI/mL inyectable para el tratamiento de pacientes adultos con migraña crónica. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 036-2021. Lima, Perú. Julio de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>

**TABLA DE CONTENIDO**

I. ANTECEDENTES	3
II. DATOS DE LA SOLICITUD	3
III. DATOS DEL MEDICAMENTO	3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
a. PREGUNTA CLÍNICA	3
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA	4
5.2. EPIDEMIOLOGÍA⁴	4
5.5 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	5
VI. TRATAMIENTO	6
a. SUMARIOS	6
b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA	10
c. EVALUACION DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS)	15
VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	15
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	15
IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS	16
X. CONSUMO	17
XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	18
a. AGENCIAS REGULADORAS	18
b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD	18
XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS	18
XIII. CONCLUSIÓN	19



I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Seguro Social – EsSalud en relación con la utilización de toxina botulínica 100 UI/mL polvo para solución inyectable para el tratamiento de pacientes adultos con migraña crónica, considerando la evidencia disponible actualmente.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Toxina botulínica 100 UI/mL inyectable
Indicación específica:	Paciente adulto con migraña crónica
Institución que lo solicita:	Seguro Social - ESSALUD
Número de casos anuales:	No reporta

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Toxina botulínica
Formulación propuesta	Toxina botulínica 100 UI/mL polvo para solución inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Cuenta con 06 R.S. vigentes
Alternativas en el PNUME²:	-

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Cuál es la eficacia y seguridad de toxina botulínica 100 UI/mL inyectable en pacientes adultos con migraña crónica?

Descripción de la pregunta:

P	Paciente adulto con migraña crónica
I	Toxina botulínica 100 UI/mL inyectable
C	Alternativas de PNUME
O	Eficacia: Reducción de síntomas de migraña, Calidad de vida Seguridad: Eventos adversos

¹ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [cited 2020 Abr 21]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

² Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2020 Ago 20]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf



b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

L3a estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró principalmente los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed/Medline, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), SISMED, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, y otras páginas (agencias HTA o revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): UpToDate, DynaMed, BMJ BestPractice.

La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años, y a estudios en idiomas inglés y español.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos, restringido a los idiomas inglesas y español, y limitado a estudios publicados principalmente en los últimos 10 años.

Las publicaciones excluidas fueron aquellas que luego de leer el título y el resumen no se enfocaban en la pregunta PICO. Luego, se eliminaron publicaciones duplicadas entre bases.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La fisiopatología de la migraña se centra en el sistema trigeminovascular. Aunque no se comprende bien la fisiopatología de la transformación de migraña episódica a crónica, se plantea la hipótesis de que están implicados el procesamiento atípico del dolor, la hiperexcitabilidad cortical, la inflamación neurogénica y la sensibilización central. Además, en pacientes con migraña, se han identificado alteraciones funcionales y estructurales en el cerebro que se correlacionan con una mayor duración de la enfermedad y un aumento de la frecuencia de los dolores de cabeza. Sin embargo, no está claro si estas alteraciones conducen a migraña crónica. Pueden ser simplemente marcadores de transformación o efectos secundarios de frecuentes ataques de migraña.

5.2. EPIDEMIOLOGÍA⁴

³ DiCenso A, Bayley L, Haynes B. Accessing pre-appraised evidence: Fine-tuning the 5S model into a 6S model. Evid Based Nurs [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 4];12(4):99–101. Available from: <https://ebn.bmj.com/content/12/4/99.2>



La migraña crónica afecta aproximadamente al 2 por ciento de la población mundial. Provoca reducciones significativas en la calidad de vida y es incluso más incapacitante que la migraña episódica. Además, la migraña crónica supone un gasto enorme para la sociedad. En los Estados Unidos, los costos directos e indirectos de la migraña se estiman en más de 20 mil millones de dólares anuales, y una proporción significativa de este costo es atribuible a la migraña crónica.

Algunos pacientes con un patrón de migraña episódica (<15 días de cefalea al mes) pasan a un patrón de migraña crónica (≥15 días de cefalea al mes), una transición que se ha denominado "transformación" y "cronificación". Entre los pacientes con migraña episódica, la transformación en migraña crónica se produce en aproximadamente un 3 por ciento por año. Aquellos con más comorbilidades, como trastornos respiratorios, cardiovasculares, digestivos, psiquiátricos, del sistema nervioso central y doloroso, tienen una mayor probabilidad de transformarse en migraña crónica.

Estudios poblacionales en Perú han encontrado resultados variables según la distribución geográfica. Arregui et al sobre un total de 1,226 personas encontraron una mayor prevalencia de migraña en habitantes de Cerro de Pasco (13.4%) que a nivel del mar (3.6%), en ambos casos la prevalencia fue mayor en mujeres (17.2% en altura y 6.2% en el llano) que en los varones (7.5% y 0.9%, respectivamente). Los hallazgos encontrados a nivel del mar concuerdan con los reportados a nivel mundial, los hallazgos en la altura pudieran estar relacionados a síntomas de mal de montaña crónico agravado por el ejercicio y la ocupación por ser ésta una zona minera. Interesantemente, Arregui et al en un estudio posterior, encuentran que la frecuencia de migraña se incrementa a medida que aumentan los niveles de hemoglobina y disminuyen los niveles de saturación de oxígeno. En resumen, las características clínicas de la migraña en esta serie de pacientes peruanos concuerdan con lo reportado en la literatura, sin embargo cabe anotar que los grados de incapacidad funcional registrados y el modo de presentación de estos pacientes es mayor.⁴

5.5 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO ⁵

Código ATC: M03AX01 – Otros relajantes musculares, agentes de acción periférica.

La toxina botulínica tipo A es una forma purificada de toxina botulínica tipo A que se utiliza para bloquear la liberación de acetilcolina en el tratamiento de la sialorrea crónica, espasticidad muscular y distonía, así como en aplicaciones cosméticas.

Alivio de los síntomas en los adultos que cumplen los criterios de migraña crónica (cefaleas en ≥ 15 días al mes, de los que al menos ocho días corresponden a migraña), en los pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña.

a. FARMACODINAMIA ⁶

La toxina botulínica tipo A bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas por escindir SNAP-25, proteína necesaria para que se

⁴ Paz, J., Altamirano, J., Vivar, A., & Rodríguez-Larrain, J. (2000). Migraña en el Perú. Boletín de La Sociedad Peruana de Medicina Interna, 13(4). https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v13n4/migraña_en_el_perù.htm

⁵ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). (2020). Botox. Ficha Técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FT_63194.pdf

⁶ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). (2020). Botox. Ficha Técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FT_63194.pdf



produzca adecuadamente la fijación y liberación de acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas.

b. FARMACOCINÉTICA⁶

Tras la inyección, la toxina inicialmente se une rápidamente y con elevada afinidad a receptores específicos de la superficie celular. A continuación, la toxina pasa a través de la membrana plasmática mediante endocitosis mediada por receptores, liberándose en el citosol. Este último paso va unido a una inhibición progresiva de la liberación de acetilcolina; los signos clínicos se manifiestan a los 2-3 días, con un efecto máximo a las 5-6 semanas de la inyección. La evidencia clínica sugiere que reduce el dolor y la inflamación neurogénica y eleva el umbral del dolor al calor cutáneo en un modelo de sensibilización trigémina inducido por capsaicina.

Volumen de distribución

Un estudio en animales demostró que la toxina botulínica se acumula en el hígado y el bazo en ratas y ratones cuando se inyecta por vía subcutánea o intranasal.

Enlace proteico

Un estudio farmacocinético en ratones y ratas reveló una unión significativa a la albúmina después de la inyección subcutánea o la administración intranasal.

Vida media

La vida media de eliminación de la toxina botulínica no metabolizada en sangre y suero osciló entre 230 y 260 min en un estudio farmacocinético de ratas y ratones.

c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN⁷

Posología

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro. La migraña crónica debe diagnosticarse y la toxina botulínica debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los neurólogos que son expertos en el tratamiento de la migraña crónica.

Dosis recomendada

De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

Información adicional:

El calendario recomendado de repetición del tratamiento es cada 12 semanas.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

▪ UPTODATE⁸

⁷ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). (2020). Botox. Ficha Técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FT_63194.pdf

⁸ Garza, I., & Schewedt, T. J. (2021). Chronic migraine. Revisión de literatura actual hasta: Julio 2021. Última actualización: 09 de Diciembre 2020. www.uptodate.com

El tratamiento de la migraña crónica debe centrarse en la terapia profiláctica, evitando al mismo tiempo los desencadenantes de la migraña y limitando el uso de medicamentos para el dolor de cabeza agudo a fin de evitar el dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos. Las intervenciones profilácticas pueden incluir farmacoterapia, terapia conductual, fisioterapia y otras estrategias. El manejo a menudo requiere el uso simultáneo de estas diferentes modalidades terapéuticas.

Los pacientes y los médicos deben tener expectativas de tratamiento realistas con respecto a la migraña crónica. El objetivo general es el control de los dolores de cabeza en lugar de la erradicación. Es razonable esperar reducciones en la frecuencia, gravedad y / o discapacidad relacionada con el dolor de cabeza con un plan de tratamiento bien considerado.

Agentes de primera línea: en la práctica clínica, los mismos medicamentos profilácticos utilizados para la migraña episódica se utilizan para la prevención de la migraña crónica. Por lo tanto, basándose principalmente en su eficacia en el tratamiento de la migraña episódica y su asequibilidad, los medicamentos profilácticos de primera línea para la migraña crónica incluyen:

- Propranolol
- Amitriptilina
- Topiramato
- Ácido valproico y sus derivados para hombres (y para mujeres que no tienen potencial fértil)

Sugerimos que el tratamiento de los pacientes con migraña crónica comience con ensayos de uno de estos agentes. Se espera que hasta el 50 por ciento de los pacientes tratados con uno de estos medicamentos tengan al menos una reducción del 50 por ciento en la frecuencia de los dolores de cabeza después de tres meses de tratamiento, con las dosis adecuadas. Sin embargo, los efectos secundarios son comunes y pueden limitar el uso de estos agentes profilácticos.

El topiramato tiene al menos dos ensayos aleatorizados controlados con placebo que respaldan su uso para la profilaxis de la migraña crónica. Hay pruebas de menor calidad para la profilaxis de la migraña crónica con valproato de sodio, gabapentina, tizanidina, amitriptilina, atenolol, memantina, zonisamida y pregabalina. No obstante, algunos de estos agentes (p. ej., propranolol, amitriptilina) se consideran de primera línea para el tratamiento de la migraña crónica según la experiencia clínica y los datos sólidos que respaldan su beneficio en la migraña episódica.

Agentes de segunda y tercera línea: para los pacientes con migraña crónica que es refractaria a ensayos adecuados de agentes de primera línea, varios otros medicamentos son alternativas potenciales, que incluyen las siguientes:

Agentes de segunda línea:

- Toxina botulínica tipo A (onabotulinumtoxinA)
- Antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (erenumab, fremanezumab y galcanezumab)
- Venlafaxina
- Verapamilo

- Otros betabloqueantes (atenolol, nadolol, metoprolol, timolol)
- Gabapentina
- Magnesio
- Riboflavina
- Candesartán
- Otros antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, protriptilina)
- Agentes de tercera línea:
- Matricaria
- Tizanidina
- Memantina
- Pregabalina
- Ciproheptadina
- Zonisamida

Existe evidencia de ensayos controlados aleatorios que respaldan la eficacia de la toxina botulínica y los antagonistas de CGRP para la migraña crónica. La eficacia de los demás medicamentos de segunda línea para la migraña episódica y crónica es incierta, ya que la mayoría se ha estudiado sólo de forma limitada.

Sugerimos el uso de agentes de segunda línea para la prevención de la migraña crónica cuando los fármacos de primera línea han fracasado o están contraindicados, y agentes de tercera línea cuando los agentes de primera y segunda línea han fracasado o están contraindicados. Estas recomendaciones se basan en nuestra experiencia clínica. Al igual que los agentes de primera línea, la elección entre las terapias de segunda y tercera línea depende de los factores individuales del paciente, como se analiza en la siguiente sección.

Toxina botulínica: mientras que los ensayos aleatorizados anteriores que evaluaban la inyección de toxina botulínica para la migraña crónica (≥ 15 días de dolor de cabeza al mes) o el dolor de cabeza diario crónico arrojaron resultados mixtos, los hallazgos de dos ensayos controlados aleatorizados multicéntricos relativamente grandes de 24 semanas (PREEMPT 1 Y PREEMPT 2) sugieren que la toxina botulínica tipo A (onabotulinumtoxinA, Botox) es eficaz para el tratamiento de la migraña crónica. Aunque los dos ensayos PREEMPT utilizaron los mismos métodos, tenían diferentes medidas de resultado primarias.

- En PREEMPT 1, no hubo diferencias significativas entre los grupos para el resultado primario, la frecuencia de episodios de dolor de cabeza. Sin embargo, el tratamiento con onabotulinumtoxinA fue superior al placebo en algunas medidas de resultado secundarias, incluida la frecuencia de los días con dolor de cabeza y con migraña.
- En PREEMPT 2, **el tratamiento con ona botulinum toxinA resultó en una mayor reducción en el número de días con dolor de cabeza (la medida de resultado primaria) en comparación con el placebo. La onabotulinumtoxinA también fue superior al placebo en varios resultados secundarios.**
- Los análisis agrupados de los datos de los ensayos PREEMPT 1 y PREEMPT 2, que en conjunto inscribieron a 1384 adultos, encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la onabotulinumtoxinA para una disminución en la frecuencia de los días de cefalea en relación con el valor inicial (el mismo resultado primario que PREEMPT 2) y para casi todos resultados secundarios excepto la frecuencia de la ingesta de medicación para el dolor de cabeza agudo. La tasa de interrupción del

tratamiento debido a eventos adversos fue baja, pero fue mayor para la toxina botulínica que para el placebo (3.8 versus 1.2 por ciento).

- En estos ensayos hubo una gran respuesta al tratamiento con placebo, y la diferencia entre la inyección de onabotulinumtoxinA y el placebo para muchos de los resultados fue modesta, aunque estadísticamente significativa. Por ejemplo, en el análisis agrupado, el tratamiento con onabotulinumtoxinA produjo una reducción estadísticamente significativa de los días de cefalea cada 28 días en comparación con el placebo (8,4 frente a 6,6), pero la diferencia absoluta entre los dos grupos fue pequeña (1,8 días).
- La mayoría (aproximadamente el 66 por ciento) de los pacientes en ambos ensayos PREEMPT usaban en exceso medicamentos agudos, un grupo que parecía responder tan bien al tratamiento en comparación con los que no usaban en exceso medicamentos agudos.

En general, estos y otros datos apoyan la utilidad de la inyección de toxina botulínica como moderadamente superior al placebo para el tratamiento de la migraña crónica. Sin embargo, varios factores nos han llevado a considerarlo como una terapia de segunda línea. Estos incluyen la necesidad de que un médico experimentado administre onabotulinumtoxinA, su alto costo y las políticas de la mayoría de las compañías de seguros que limitan el reembolso de onabotulinumtoxinA solo para pacientes que fallan o no pueden tolerar otros medicamentos profilácticos.

Independientemente del fármaco elegido, la aplicación de ciertos principios puede mejorar la tasa de éxito de la terapia profiláctica contra la migraña y reducir las complicaciones:

- Inicie los medicamentos orales en dosis bajas y aumente gradualmente
 - Dele al medicamento elegido una prueba adecuada:
 - Para los medicamentos orales, al menos ocho semanas en el rango de dosis objetivo
 - **Para la toxina botulínica, un mínimo de dos a tres series de inyecciones separadas por 12 semanas, ya que un número sustancial de pacientes que no responden a la primera inyección responden a la segunda o tercera,**
 - Para los anticuerpos monoclonales dirigidos al ligando CGRP o su receptor, un mínimo de tres meses para los que se administran mensualmente y seis meses después del inicio de los tratamientos trimestrales
 - Evite el uso excesivo de medicamentos para el dolor de cabeza agudo
 - Evite el valproato para mujeres en edad fértil a menos que sea esencial para el manejo y las terapias alternativas no sean apropiadas.
 - Abordar las expectativas y preferencias del paciente
- **DYNAMED⁹ - Manejo de la Migraña crónica**

Otras medicaciones orales son recomendadas fuertemente por las organizaciones profesionales para la profilaxis de la jaqueca pero tienen pruebas limitadas que demuestran la eficacia para la jaqueca crónica

- propranolol; dosis inicial 20-40 mg dos veces al día (o 10 mg dos veces al día en mujeres jóvenes); aumentar en 20 mg dos veces al día cada 1-2 semanas como

⁹ Ashhar S, A. (2018). Chronic Migraine. Última actualización: Diciembre 2018. <https://www.dynamed.com/condition/chronic-migraine#GUID-1F92DFF0-F3DF-457E-B789-A860E7A4159F>

- se tolera a 40-240 mg / día en dosis divididas (o una vez al día si la formulación de acción prolongada)
- metoprolol; dosis inicial 25-50 mg dos veces al día; aumento según lo tolerado a 100-200 mg/día en dosis divididas o una vez si la formulación de liberación sostenida
- amitriptilina; dosis inicial 10 mg a la hora de acostarse o 1 hora antes; aumentar en 10 mg cada 1-2 semanas según lo tolerado a 10-150 mg / día

Otras opciones de medicamentos incluyen

- valproato de sodio dosis inicial 250 mg una vez al día; aumentar en 250 mg / día en dosis divididas cada semana según lo tolerado a 500-2,000 mg / día en dosis divididas, con dosis máxima por día de 60 mg / kg
 - tenga cuidado en mujeres y niñas debido a efectos teratogénicos
 - tiene algunas pruebas que demuestran la eficacia de la migraña crónica, pero no tiene recomendaciones consistentemente sólidas por parte de organizaciones profesionales
- **inyección de toxina botulínica A**
- anticuerpos monoclonales del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)
- tienen pruebas sólidas de la eficacia, pero son un tratamiento emergente y tienen pruebas limitadas de los resultados de eficacia y seguridad a largo plazo las inyecciones subcutáneas de erenumab, fremanezumab y galcanezumab están aprobadas por la FDA para la profilaxis de la migraña en adultos

OonabotulinumtoxinA (Botox) - inyección aprobada por la FDA para la profilaxis de dolores de cabeza en adultos con migraña crónica; no está aprobado para la migraña episódica. Otros tipos de toxina botulínica (incobotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA y rimabotulinumtoxinB) no están aprobados por la FDA para la migraña crónica.

▪ **BESTPRACTICE BMJ** ¹⁰

Se debe considerar la prevención para personas con ataques frecuentes e incapacitantes, cuando los tratamientos agudos fallan o están contraindicados, o cuando los ataques conducen a secuelas neurológicas.

Se demostró que la toxina botulínica tipo A reduce los ataques de migraña en comparación con el placebo cuando se inyecta en los músculos glabellar, frontal y temporal, y se tolera bien.

Se ha demostrado que el tratamiento de la migraña crónica con toxina botulínica A reduce el impacto del dolor de cabeza y mejora la calidad de vida.

Las pautas de la Canadian Headache Society recomiendan no utilizar la toxina botulínica A para la profilaxis de la migraña episódica en pacientes con menos de 15 días de dolor de cabeza al mes.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

INTERNACIONAL

¹⁰ Collins, T. A. (2020). Migraine headache in adults - Treatment algorithm. Revisión de literatura actual hasta: Julio 2021. Última actualización: 09 de Diciembre 2020. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/treatment-algorithm>



- **Headache Classification Committee of the International Headache Society-2018 (IHS) ¹¹**

No se encontró información relacionada a la pregunta clínica planteada.

CANADÁ

- **Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis ¹² - 2012**

Los autores de la guía recomiendan no proporcionar toxina botulínica tipo A para la profilaxis de la migraña episódica en pacientes con menos de 15 días de dolor de cabeza al mes. La evidencia indica que la toxina botulínica tipo A no es mejor que el placebo para la profilaxis de la migraña en tales pacientes (**Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad**).

Estrategias adicionales de fármacos en monoterapia (consenso de expertos).

Aunque la onabotulinumtoxinA **es útil en la migraña crónica**, según los resultados de los ensayos clínicos, no se recomienda para pacientes con migraña episódica (14 días de cefalea al mes o menos).

Basándose en su eficacia probada en la migraña episódica, muchos de los fármacos profilácticos enumerados en esta guía también se utilizan en la migraña crónica. Sin embargo, con la excepción del topiramato y la onabotulinumtoxinA, la evidencia de la eficacia de la mayoría de los fármacos profilácticos para la migraña en la migraña crónica es muy limitada.

No se encontró información específica relacionada a la pregunta clínica planteada desde la perspectiva de tratamiento.

- **Primary Care Management of Headache in Adults - 2016**

La onabotulinumtoxinA (toxina botulínica A) se recomienda para la profilaxis de la migraña crónica. OnabotulinumtoxinA 155 a 195 unidades deben inyectarse de acuerdo con el protocolo PREEMPT cada tres meses por médicos debidamente capacitados y experimentados en su uso para la migraña crónica.

No se encontró información específica relacionada a la pregunta clínica planteada desde la perspectiva de tratamiento.

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

- **Diagnosis and Treatment of Headache ¹³ - 2013**

¹¹ The International Classification of Headache. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia, 38(1), 1–211. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0333102417738202>

¹² Canadian Headache Society. (2012, March). Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Clinical Practice Guidelines. <https://www.guidelinecentral.com/summaries/canadian-headache-society-guideline-for-migraine-prophylaxis/#section-420>

¹³ Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Linbo L, Myers C, Peterson S, Schmidt J, & Swanson J. (2013). Diagnosis and Treatment of Headache. Institute for Clinical System Improvement, 1–92. <https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2019/01/Headache.pdf>



La toxina onabotulinum ha sido aprobada por la US Administración de Drogas y Alimentos para el tratamiento de migraña crónica. Dado que este enfoque sería utilizado por especialistas en dolor de cabeza u otras personas capacitadas específicamente para el uso de este producto, la toxina onabotulínica está más allá del alcance.

REINO UNIDO

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

▪ Pharmacological management of migraine¹⁴ - 2018

Las revisiones sistemáticas sobre la eficacia de la toxina botulínica A se basan principalmente en dos grandes ECA multicéntricos, investigaciones de fase III que evalúan la terapia de profilaxis de la migraña (PREEMPT) 1 y PREEMPT 2. Ambos ensayos se realizaron en pacientes con migraña crónica durante 24 semanas. Los pacientes recibieron dos series de inyecciones a intervalos de 12 semanas, seguidas de una fase abierta. En PREEMPT 1, el criterio principal de valoración de la reducción de los episodios de cefalea desde el inicio en comparación con el placebo fue negativo. Sin embargo, hubo una reducción significativa en los criterios de valoración secundarios de los días de cefalea con la toxina botulínica A frente al placebo (-7,8 v -6,4; $p = 0,006$) y los días de migraña (-7,6 v -6,1; $p = 0,002$). En PREEMPT 2, el criterio de valoración principal se cambió (antes de la finalización del ensayo y antes del análisis) a la reducción de los días de dolor de cabeza. Se afirmó que esta era una mejor medida que los episodios de dolor de cabeza en pacientes con migraña crónica debido a la naturaleza prolongada y continua de sus dolores de cabeza. Hubo una reducción significativa tanto en los días de cefalea para la toxina botulínica A frente al placebo (-9,0 frente a -6,7; $p < 0,001$) como en los días de migraña (-8,7 frente a -6,3; $p < 0,001$) en comparación con el valor inicial. También hubo una reducción significativa en los episodios de dolor de cabeza en PREEMPT 2 para la toxina botulínica A versus placebo (-5,3 v -4,6; $p = 0,003$).

Cinco ECA individuales proporcionaron evidencia de baja fuerza sobre la efectividad comparativa de la toxina botulínica A versus otros medicamentos para la prevención de la migraña crónica en 350 adultos de 18 a 65 años con 12 a 24 días de migraña al mes. No se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de prevención de la migraña o **mejoría en la evaluación de la discapacidad por migraña** para la toxina botulínica A en comparación con el topiramato. Las puntuaciones absolutas de la prueba de impacto del dolor de cabeza fueron significativamente mejores con topiramato que con toxina botulínica A, sin embargo, la necesidad de fármacos agudos no difirió entre los dos. Un único ECA examinó la efectividad comparativa de la toxina botulínica A versus el divalproex sódico y no encontró diferencias entre los dos fármacos para la prevención de la migraña, la discapacidad relacionada con la migraña o la calidad de vida. **Los eventos adversos fueron un poco más frecuentes en los pacientes inyectados con toxina botulínica A en comparación con el placebo (RR 1,25; IC del 95%, 1,14 a 1,36), aunque no fue más probable que se retiraran del estudio como resultado.** Los eventos adversos incluyeron ptosis, debilidad muscular, dolor y rigidez de cuello, parestesia y rigidez de la piel.

La toxina botulínica A (Botox®) ha sido aceptada con uso restringido en el NHS de Escocia para adultos con migraña crónica (dolores de cabeza al menos 15 días al mes, de los cuales al menos ocho días son con migraña) cuya condición no ha

¹⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2018). Pharmacological management of migraine. A national clinical guideline. SIGN 155 . 1–52. <https://www.sign.ac.uk/media/1091/sign155.pdf>



respondido a ≥ 3 antes tratamientos profilácticos orales, en los que el uso excesivo de medicamentos se ha gestionado de forma adecuada. Esto se basó en la efectividad clínica y un análisis de costo-utilidad (modelo de Markov) que comparó la toxina botulínica A con la mejor atención de apoyo, en un horizonte temporal de tres años. El análisis informó que la toxina botulínica A resultó en una relación costo-efectividad incremental (ICER) de £ 10,816 y una ganancia de año de vida ajustado por calidad (QALY) de 0.12. La toxina botulínica A debe ser administrada por personal debidamente capacitado en los centros hospitalarios especializados, lo que puede tener implicaciones para la prestación de servicios.

EUROPA

FRANCIA

- **Management of chronic daily headache in migraine patients: Medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society) ¹⁵ - 2013**

El enfoque de tratamiento para la migraña crónica se basa en la terapia profiláctica, y existe un consenso de expertos que sugiere que los tratamientos profilácticos para la migraña episódica se pueden utilizar para tratar la migraña crónica. Sin embargo, no hay evidencia de su efectividad. Además, durante los últimos diez años, se han realizado desarrollos clínicos específicamente en la indicación del tratamiento profiláctico de la migraña crónica, basados más o menos en las recomendaciones metodológicas específicas propuestas por la International Headache Society. Más allá de estas peculiaridades metodológicas, es importante destacar el sesgo interpretativo que puede inducir la historia natural de la migraña crónica como lo ha demostrado el abordaje epidemiológico. Así, un estudio epidemiológico norteamericano realizado en una población general mostró que el 26% de los sujetos que padecen migraña crónica progresan espontáneamente hacia una expresión episódica de su migraña durante dos años de seguimiento longitudinal.

Toxina botulínica tipo A

Hace unos diez años, varios estudios terapéuticos controlados dedicados a la prevención de la migraña episódica no lograron demostrar un efecto antimigraña de la toxina botulínica tipo A (grado A). El análisis a posteriori de algunos de los datos recopilados indicó que los sujetos que padecen migraña episódica de alta frecuencia podrían beneficiarse de este tratamiento. Estos datos sugirieron una eficacia potencial de la toxina botulínica tipo A en la migraña crónica y condujeron a un desarrollo clínico específico en esta indicación. Este desarrollo, llamado PREEMPT, se basó en dos estudios de fase III en los que 1384 pacientes fueron aleatorizados para recibir 155 UI de toxina botulínica tipo A o un placebo administrado por vía intramuscular en 31 sitios cefálicos y cervicales. En el primer estudio realizado solo en Estados Unidos, el criterio de valoración principal elegido inicialmente fue el número de episodios de cefalea y no pudo diferenciar la toxina botulínica tipo A del placebo. Tras informar a las autoridades (Food and Drug Administration), se sustituyó el número de días con cefalea por el número de episodios cefalálicos y, en este criterio, se encontró que la toxina botulínica tipo A era significativamente superior al placebo (grado B). En el segundo estudio, realizado en

¹⁵ Lantéri-Minet, M., Demarquay, G., Alchaar, H., Bonnin, J., Cornet, P., Douay, X., Dousset, V., Géraud, G., Guillouf, V., Navez, M., Radat, F., Radenne, S., Revol, A., Valade, D., & Donnet, A. (2014). Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne (CCQ) – Prise en charge d'une CCQ chez le migraineux : céphalée par abus médicamenteux et migraine chronique/Recommandations de la SFEMC, ANLLF et SFETD. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.09.006>



Estados Unidos y Europa, el número de días con cefalea, utilizado como principal criterio de evaluación, mostró que la toxina botulínica tipo A fue superior al placebo (grado A). Además, un análisis combinado de los resultados de estos dos estudios demostró una superioridad significativa de la toxina botulínica tipo A en lo que respecta a los diversos criterios de evaluación relacionados con el dolor de cabeza, pero también a los criterios globales relacionados con el impacto de la migraña crónica (grado A).

ALEMANIA

▪ **Therapie und Versorgung bei chronischer Migräne** ¹⁶ **Terapia y cuidado para migrañas crónicas**

Se encuentra disponible una opción aprobada (excepto en Suiza) con onabotulinum toxin A en caso de fracaso terapéutico comprobado o en el caso de efectos secundarios intolerables de otros agentes profilácticos. (Texto de la aprobación: "Pacientes que cumplen los criterios de migraña crónica [cefalea en ≥ 15 días / mes, de los cuales al menos 8 días con migraña]] y respondieron inadecuadamente a la medicación profiláctica para la migraña o no han tolerado").

Según la aprobación, las inyecciones deben ser realizadas por un neurólogo con experiencia en migrañas crónicas. El tratamiento de las migrañas crónicas y las posibles comorbilidades deben integrarse en un concepto terapéutico global.

Además, se pueden realizar hasta 8 inyecciones adicionales de Botox hasta una dosis total máxima de 195 unidades en 3 de las áreas especificadas de los músculos de la cabeza / cuello utilizando el paradigma de "seguimiento del dolor".

Todavía no se comprende por qué los pacientes individuales tienen una frecuencia de dolor de cabeza significativamente reducida durante meses y luego desarrollan una frecuencia alta de nuevo con relativa rapidez. Es muy importante que el paciente lleve un diario de los dolores de cabeza de forma continua para que se pueda documentar un aumento del dolor de cabeza y se pueda documentar la indicación para el inicio o la continuación de la terapia. Las terapias combinadas no parecen tener ningún beneficio adicional, aunque esto aún no se ha investigado para la combinación de la toxina A de onabotulinum y otros fármacos.

No se encontró información específica relacionada a la pregunta clínica planteada desde la perspectiva de tratamiento.

LATINOAMÉRICA

▪ **Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment** ¹⁷ - 2013

¹⁶ Straube, A., Gaul, C., Förderreuther, S., Kropp, P., Marziniak, M., Evers, S., Jost, W H, Göbel, H, Lampl, C, Sándor, P S, Gantenbein, A R, & Diener, H.-C. (2012). Therapie und Versorgung bei chronischer Migräne Expertenempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft/ Deutsche Gesellschaft für Neurologie sowie der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft/Schweizerischen Kopfwehgesellschaft. *Nervenarzt*, 83, 1600–1608. <https://doi.org/10.1007/s00115-012-3680-9>

¹⁷ Rodrigo Espinoza Giacomozzi, A., Parajeles Vindas, A., Alberto da Silva Junior, A., Alberto Bordini, C., Federico Buonanotte, C., Aparecida de Paula Roesler, C., Manoel Brito, C., Perez, C., de Souza Carvalho, D., Dantas Pereira de Macedo, D., Juliato Piovesan, E., Machado Sarmento, E., Meire Melhado, E., Dach Eckeli, F., Kowacs, F., Sobrino, F., Daré Rabello, G., Rada, G., Alves de Souza, J., ... Ferreira Moreira Filho, P. (2013). Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment Consenso latinoamericano para as diretrizes de tratamento da migrânea crônica. *Arq Neuropsiquiatr*, 71(7), 478–486. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130066>



Se probaron pocos medicamentos para el tratamiento preventivo de la migraña crónica. Hay estudios de clase I con nivel de evidencia A para onabotulinumtoxinA y topiramato, y uno de nivel de evidencia B para valproato de sodio. La duración del tratamiento preventivo de la migraña crónica no está establecida, pero hay datos que muestran una tasa de recaída sustancial en pacientes tratados durante un año o menos con su suspensión temprana (menos de un año).

c. EVALUACION DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS)

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CATH) - Botulinum Toxin A for Chronic Migraines: Clinical Effectiveness ¹⁸

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia clínica de la toxina botulínica A para pacientes con migrañas crónicas?

Se identificaron dos revisiones sistemáticas (RS), seis ensayos controlados aleatorios y dos estudios no aleatorios con respecto a la efectividad clínica de la toxina botulínica A (BTX-A) para pacientes con migrañas crónicas (MC). Las conclusiones de la mayoría de los estudios identificados (y análisis agrupados de los Ensayos PREEMPT) indicaron que BTX-A proporcionó cierto alivio a los pacientes con MC; sin embargo, se observó que se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos y retiros debido a eventos adversos en una RS. Por el contrario, los autores de la otra RS identificada que cumplía con los criterios de inclusión concluyeron que había incertidumbre asociada con si la BTX-A reducía la frecuencia de los días de dolor de cabeza y la medicación para el dolor de cabeza agudo o estaba asociada con algún impacto en el funcionamiento en comparación con el placebo.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Se realizó en árbol de búsqueda respectivo para dar respuesta a la pregunta clínica formulada; sin embargo, los resultados no son de interés para el contexto clínico del presente informe.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. Meta-análisis / Revisiones Sistemáticas / ECA

No se halló resultados de interés que responda a la pregunta clínica de interés para el contexto clínico del presente informe.

b. Lexicomp

Las siguientes reacciones e incidencias adversas a los medicamentos se derivan del etiquetado del producto a menos que se especifique lo contrario.

> 10%:

Otras indicaciones (blefaroespasmo, líneas de la frente, líneas glabellares, líneas cantales laterales, hiperhidrosis axilar primaria, estrabismo):

Sistema nervioso: estrabismo vertical (17%)

¹⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2018). Botulinum Toxin A for Chronic Migraines: Clinical Effectiveness. 1–15. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RB1176_Botox_for_Migraines_Final.pdf



Oftálmico: Blefaroptosis (estrabismo: 1% a 38%; blefaroespasmos: 21%; líneas de la frente, líneas labelares: 2% a 3%)

1% a 10%:

Cardiovascular: hipertensión (2%)

Local: dolor en el lugar de la inyección (3%)

Sistema nervioso: exacerbación de la cefalea migrañosa (4%), paresia facial (2%), cefalea (5%), miastenia (4%)

Neuromuscular y esquelético: espasmo muscular (2%), dolor musculoesquelético (3%), mialgia (3%), dolor de cuello (9%), rigidez (4%)

Oftálmica: Blefaroptosis (4%)

Respiratorio: Bronquitis (3%)

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

a. Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID

En la página web del Sistema Nacional de Información de Precios del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud se buscó el precio de toxina botulínica 100 UI en el mercado peruano.¹⁹ No se obtuvo respuesta en la consulta realizada.

b. SISMED web

Se realizó una búsqueda a través de la aplicación web del SISMED encontrándose el siguiente registro en el departamento de Lima:²⁰

Ubicación	Provincia	Distrito	Código	Establecimiento	Precio
16918	Lima	San Borja	16918	Instituto Nacional de Salud Niño San Borja	S/ 1,060.60

c. SEACE 3.0

Se realizó la búsqueda en el SEACE, no encontrándose registro de compra toxina botulínica 100 UI inyectable para los dos últimos años²¹.

d. Seguro Integral de Salud

Se revisó los precios de compra reportados por las Unidades Ejecutoras en el CATPREC (Catálogo de Precios) a 2016 y los precios de operación SIS.

¹⁹ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos. Botox: Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 04]. Available from: <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

²⁰ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. (2021). Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico-Quirúrgico. Consulta sobre Disponibilidad de Medicamentos: TOXINA BOTULINICA TIPO A 100 U INYECTABLE. <https://apps.salud.minsa.gob.pe/consolidada/portalsimed/RepPrecioMedicamento.aspx>

²¹ Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado. (2019). Buscador Público SE@CE 3.0. Buscador de Procedimientos de Selección. Bien: Toxina. <https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml#>

Tabla 1. Lista de precios de toxina botulínica registrados en el CATPREC 2016

MEDCOD	DESCRIPCIÓN	TIPO COMP	PRECIO	PRECIO DE OPERACIÓN SIS
06228	TOXINA BOTULINICA TIPO A 100 U INYECTABLE	PI	848.48	1060.60
06228	TOXINA BOTULINICA TIPO A 100 U INYECTABLE	PI	957.60	1197.00
06228	TOXINA BOTULINICA TIPO A 100 U INYECTABLE	PI	1105.00	1270.80
06228	TOXINA BOTULINICA TIPO A 100 U INYECTABLE	PI	1101.58	1376.98
06229	TOXINA BOTULINICA TIPO A 500 U INYECTABLE	PI	550.00	687.50
06229	TOXINA BOTULINICA TIPO A 500 U INYECTABLE	PI	1595.00	1993.75
06229	TOXINA BOTULINICA TIPO A 500 U INYECTABLE	PI	1595.00	1993.75
27828	TOXINA BOTULINICA TIPO A 50 U INYECTABLE	PI	565.44	706.80
27828	TOXINA BOTULINICA TIPO A 50 U INYECTABLE	PI	640.00	800.00

Fuente: SIS, 2016

Con estos datos, entonces, para toxina botulínica tipo A 100 UI inyectable se tiene las siguientes medidas de tendencia central:

Medidas de Tendencia Central	Precio	Precio de Operación SIS
Promedio	S/1,003.17	S/1,226.35
Mediana	S/1,029.59	S/1,233.90
Moda	-	-
LS	S/1,105.00	S/1,376.98
LI	S/848.48	S/1,060.60

e. ESSALUD

Respecto al precio reportado por el Seguro Social ESSALUD se tiene:

Tabla 2. Precio promedio de Toxina botulínica 100 UI/mL.

Medicamento	Presentación	Costo del Tratamiento
Toxina botulínica 100 UI/mL	Iny.	S/. 208.08

X. CONSUMO

a. Ministerio de Salud a través de la Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas

Se revisó información disponible de consumo entre el periodo febrero 2020 y enero 2021. Toxina botulínica tipo A inyectable reporta un consumo de 281 unidades.

b. Ministerio de Salud a través del Seguro Integral de Salud



Se revisó información disponible de consumo entre los años 2018 y 2021, respecto al consumo de Toxina botulínica tipo A inyectable por diagnóstico, se evidencia que no se ha utilizado para migraña crónica. Hubo un total de 138 unidades consumidas.

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS			
	Foods and Drugs Administration ²²	Agencia Europea de Medicamentos - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ²³	UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency ²⁴	Australian Government – Department of Health – Therapeutic Goods Administration ²⁵
Toxina Botulínica	<p>Está indicado para la profilaxis de los dolores de cabeza en pacientes adultos con migraña crónica (≥15 días al mes con cefalea durante 4 horas al día o más).</p> <p>Limitaciones de uso No se ha establecido la seguridad y eficacia para la profilaxis de la migraña episódica (14 días de cefalea o menos por mes) en siete estudios controlados con placebo.</p>	<p>Alivio de los síntomas en los adultos que cumplen los criterios de migraña crónica (cefaleas en ≥ 15 días al mes, de los que al menos ocho días corresponden a migraña), en los pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña.</p>	<p>Profilaxis de dolores de cabeza en adultos con migraña crónica (dolores de cabeza al menos 15 días al mes de los cuales al menos 8 días son con migraña).</p>	<p>Profilaxis de los dolores de cabeza en adultos con migraña crónica (dolores de cabeza al menos 15 días al mes de los cuales al menos 8 días son con migraña).</p>

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

La toxina botulínica 100 UI/mL inyectable no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud.^{26, 27}

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

Solicitud presentada por el Seguro Social – EsSalud en relación con la utilización de toxina botulínica 100 UI/mL polvo para solución inyectable para el tratamiento de pacientes adultos con migraña crónica, considerando la evidencia disponible actualmente.

²² U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2021). Botox. Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103000s53181bl.pdf

²³ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). (2020). Botox. Ficha Técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FT_63194.pdf

²⁴ UK Electronic Medicines Compendium (EMC). Allergan Ltd. (2020, December). Botox 100 Units Powder for solution for injection. Summary of Product Characteristics (SmPC). <https://www.medicines.org.uk/emc/product/859/smpc>

²⁵ Australian HealthDirect. (2021). Botox. Healthdirect Australia. <https://www.healthdirect.gov.au/medicines/brand/amt,3742011000036100/botox>

²⁶ World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1>

²⁷ World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>

La migraña crónica afecta aproximadamente al 2 por ciento de la población mundial. Provoca reducciones significativas en la calidad de vida y es incluso más incapacitante que la migraña episódica. Además, la migraña crónica supone un gasto enorme para la sociedad. En los Estados Unidos, los costos directos e indirectos de la migraña se estiman en más de 20 mil millones de dólares anuales, y una proporción significativa de este costo es atribuible a la migraña crónica. Arregui et al en un estudio posterior, encuentran que la frecuencia de migraña se incrementa a medida que aumentan los niveles de hemoglobina y disminuyen los niveles de saturación de oxígeno. En resumen, las características clínicas de la migraña en esta serie de pacientes peruanos concuerdan con lo reportado en la literatura, sin embargo cabe anotar que los grados de incapacidad funcional registrados y el modo de presentación de estos pacientes es mayor.

La toxina botulínica tipo A es una forma purificada de toxina botulínica que se utiliza para bloquear la liberación de acetilcolina para el alivio de los síntomas en los adultos que cumplen los criterios de migraña crónica, en los pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña, entre otras indicaciones.

Los sumarios y guías de práctica clínica incluidos en el presente informe, recomiendan el uso de la toxina botulínica A para el tratamiento de la migraña crónica. Sin embargo, respecto a la eficacia y seguridad comparativa, no se halló resultados de interés que respondan la pregunta clínica formulada.

En los reportes de reacciones adversas, se presentan como frecuentes la cefalea, migraña, paresia facial, ptosis palpebral, prurito, erupción cutánea, dolor de la piel, y dolor en el lugar de inyección.

La toxina botulínica 100 UI mL polvo para solución inyectable no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud.

La toxina botulínica 100 UI mL polvo para solución inyectable es un medicamento que cuenta con 06 registros sanitarios vigentes en el Perú.

XIII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento toxina botulínica 100 UI mL inyectable para el tratamiento de migraña crónica, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



ANEXO 01 DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 3. Estrategia de búsqueda para Medline/Pubmed/OVID Cochrane

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado	Seleccionados
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	<p>Search: botulinum toxin chronic migraine Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 5 years Sort by: Most Recent</p> <p>((("botulinum toxins"[MeSH Terms] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxins"[All Fields]) OR "botulinum toxins"[All Fields] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxin"[All Fields]) OR "botulinum toxin"[All Fields]) AND ("chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND ("migrain"[All Fields] OR "migraine disorders"[MeSH Terms] OR ("migraine"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "migraine disorders"[All Fields] OR "migraine"[All Fields] OR "migraines"[All Fields] OR "migraine s"[All Fields] OR "migraineous"[All Fields] OR "migrainers"[All Fields] OR "migrainous"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))</p> <p>Translations</p> <p>botulinum toxin: "botulinum toxins"[MeSH Terms] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxins"[All Fields]) OR "botulinum toxins"[All Fields] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxin"[All Fields]) OR "botulinum toxin"[All Fields]</p> <p>chronic: "chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]</p> <p>migraine: "migrain"[All Fields] OR "migraine disorders"[MeSH Terms] OR ("migraine"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "migraine disorders"[All Fields] OR "migraine"[All Fields] OR "migraines"[All Fields] OR "migraine's"[All Fields] OR "migraineous"[All Fields] OR "migrainers"[All Fields] OR "migrainous"[All Fields]</p>	11	00