

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 091**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48

(2006.01)

A61P 11/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04718359 .5**

96 Fecha de presentación: **08.03.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1599221**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

54 Título: **Tratamiento del dolor facial crónico y cefalea relacionados con la sinusitis con toxina botulínica.**

30 Prioridad:
06.03.2003 US 453037 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2012

73 Titular/es:
**BOTULINUM TOXIN RESEARCH ASSOCIATES, INC.
1261 FURNACE BROOK PARKWAY
QUINCY, MASSACHUSETTS 02109, US**

72 Inventor/es:
**BORODIC, Gary, E. y
ACQUADRO, Martin**

74 Agente/Representante:
Temño Cenicerros, Ignacio

ES 2 381 091 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del dolor facial crónico y cefalea relacionados con la sinusitis con toxina botulínica.

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al uso de toxina botulínica para la fabricación de un medicamento para tratar la cefalea y el dolor facial relacionados con la sinusitis recurrente aguda o crónica con la toxina botulínica.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- La neurotoxina botulínica, una toxina aislada de una cepa de *Clostridium botulinum*, una toxina mortal en concentraciones y cantidades más altas, se ha usado como un agente terapéutico valioso para el tratamiento de muchas enfermedades neuromusculares (por ejemplo, distonía, espasmo hemifacial, bruxismo, espasticidad, parálisis cerebral, torticollis), así como también trastornos sensitivos y trastornos cutáneos (dolor miofacial, migraña, cefaleas tensionales, neuropatía, hiperhidrosis). Aunque la toxina botulínica se ha usado para el tratamiento de cefaleas migrañosas y tensionales, la toxina botulínica no se ha reconocido como una terapia eficaz para la cefalea y dolor facial relacionados con la sinusitis recurrente aguda o crónica.
- 20 El documento WO 03/063898/US 2003/143249 A1 describe el uso de botulinum y sus subtipos para el tratamiento del dolor relacionado con una compresión de la médula espinal. El documento US-A-5.766.605 describe procedimientos de reducción de las secreciones glandulares controladas por los nervios autónomos en diversas afecciones o trastornos.
- 25 Las cefaleas relacionadas con los senos son claramente diferentes de la cefalea migrañosa, cefaleas miofaciales y cefaleas asociadas con bruxismo, síndrome de la articulación temporomandibular (TMJ) y disfunción del músculo temporomandibular (TMD), neuralgia del trigémino, dolor facial relacionado con los dientes, dolor asociado con la presión intraocular elevada, o inflamación ocular interna. Las cefaleas relacionadas con los senos están asociadas con la presión o procesos irritantes de las cavidades de los senos, algunas veces asociados con la inflamación y un
- 30 flujo alterado de la secreción mucosa. En algún punto en el tratamiento de diagnóstico, los signos excesivos de inflamación dentro de la cavidad sinusal o nasal, o el edema dentro de la cavidad sinusal o nasal se demuestra en un examen o por procedimientos radiográficos. Los presentes inventores han descubierto que la toxina botulínica alivia la cefalea y el dolor facial relacionados con la sinusitis.

35 RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención la toxina botulínica se usa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cefalea y el dolor facial relacionados con la sinusitis recurrente aguda o crónica.

- 40 En una realización preferida, los senos son uno o más de los senos seleccionados entre el grupo que consiste en: etmoidal; maxilar; mastoideo; frontal; y esfenoidal. Preferiblemente, las estructuras subcutáneas que cubren los senos se encuentran dentro de una o más de las áreas seleccionadas entre el grupo que consiste en: frontal; malar; temporal; post-auricular; y labial.
- 45 La toxina botulínica puede administrarse a la mucosa nasal o a las estructuras subcutáneas que cubren los senos mediante cualquiera de una diversidad de procedimientos. Preferiblemente, el medicamento que comprende la toxina botulínica se administra mediante inyección en uno o más sitios de inyección. Más preferiblemente, la composición que comprende la toxina botulínica se administra a las proyecciones cutáneas del nervio trigémino que inerva los senos.
- 50 En una realización de la presente invención, un sujeto es tratado mediante la administración del medicamento, en la que el sujeto, antes del comienzo del dolor facial o cefalea, exhibe síntomas o un historial de rinorrea sinusal (hipersecreción nasal) y descarga nasal purulenta.
- 55 El uso de la presente invención puede practicarse con diversos inmunotipos de toxina botulínica. En una realización, la toxina botulínica es uno o más de cualquiera de los inmunotipos de la toxina botulínica seleccionados entre el grupo que consiste en: A; B; C; D; E; F; y G. Además, el uso de la presente invención puede utilizar composiciones de la toxina botulínica en el que la composición se administra en una dosis entre 0,5 y 50.000 unidades DL₅₀ por ratón de toxina botulínica. En una realización preferida, entre 15 y 200 unidades DL₅₀ por ratón se distribuyen en
- 60 múltiples inyecciones en un dermatoma que corresponde a la inervación sensorial del seno.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- La figura 1 muestra la proyección del nervio trigémino tanto a los senos como a las estructuras de tejido cutáneo y
- 65 blando de la cara.
- La figura 2 muestra las divisiones y ramificaciones principales del nervio trigémino.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**A. Definiciones**

5

Como se usa en este documento, "Toxina botulínica" se refiere a una toxina proteínica y sus complejos aislados de las cepas de *Clostridium botulinum*, incluyendo diversos inmunotipos, tales como A, B, C1, C2, C3, D, E, F y G.

10 Como se usa en este documento, "una cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para producir una respuesta terapéutica. Una cantidad eficaz puede determinarse con los estudios de escalada de la dosis en ensayos clínicos abiertos o estudios en recipiente con pruebas a ciegas.

Como se usa en este documento, "sujeto" se refiere a un mamífero.

15 B. Sinusitis

La sinusitis se define como cualquier patología inflamatoria que incluye los senos etmoidal, maxilar, frontal o esfenooidal. En general, se acepta que la causa del dolor que aparece con la sinusitis aguda incluya la infiltración de la mucosa del seno con células inflamatorias, así como también una presión aumentada en los senos. Lo que no se
20 aprecia generalmente, y se describe en este documento, es que la sinusitis puede causar la sensibilización del nervio trigémino en tejidos cutáneos y subcutáneos que cubren las estructuras de los senos. Cuando la sensibilización de los nervios sensoriales aparece a partir de ataques repetidos de sinusitis, el paciente puede experimentar un síndrome de dolor facial crónico o cefalea. El mecanismo mediante el cual los nervios sensoriales se vuelven sobrerregulados o sensibilizados aún no está claro. La sensibilización de los nervios es provocada por
25 alteraciones en el sistema nervioso sensorial de primer orden, aferente, de tal manera que los umbrales se reducen a la percepción del dolor (hiperalgesia) y pueden aparecer alteraciones neuronales de segundo orden centrales o mayores, dando como resultado una respuesta o interpretación exagerada de los estímulos sensoriales (sensibilización central). Este proceso se ha asociado experimentalmente con la expresión y/o sensibilidad aumentadas de los receptores NMDA sobre membranas de nociceptores y posibles alteraciones en la transcripción y
30 traducción de proteínas dentro de la célula nerviosa. Los ganglios del trigémino representan una colección muy grande de neuronas sensoriales aferentes, que envían proyecciones no sólo a las regiones cutáneas de la cabeza, sino también internamente a las estructuras óseas de los senos y las membranas mucosas de las cavidades nasales y sinusales (véase la **Figura 2**). El patrón de arborización de la distribución de los nervios sensoriales aferentes es extenso, pero la reactividad en cualquier región de la distribución de los nervios sensoriales aferentes tiene la
35 capacidad de alterar la expresión genética y celular-proteínica del cuerpo celular de los nervios sensoriales del ganglio. El proceso para cambiar la fisiología celular se ha concebido de forma variable como neuroplasticidad o sensibilización. Las alteraciones pueden ser en forma de una expresión aumentada de receptores de células nerviosas, tales como los receptores AMPA y NMDA, una modulación de los efectores de la inflamación, una alteración de respuestas celulares de la regulación neural de vasos sanguíneos mediante óxido nítrico, sustancia P,
40 histamina, CRGP, prostaglandinas, otros autocoides celulares conocidos, y autocoides y neuropéptidos aún no definidos. El mecanismo para la sensibilización de las células nerviosas humanas aún no se comprende bien, y no es necesario la invocación de los mediadores inflamatorios, autocoides inflamatorios neurogénicos y los cambios transcripcionales y fenotípicos de nociceptores y neuronas sensoriales como los únicos mecanismos para la sensibilización de nervios para producir respuestas de la toxina botulínica terapéutica para esta indicación. Se cree
45 que la sensibilización en la periferia ocurre después de una exposición suficiente o prolongada a sustancias inflamatorias, lo que causa una fisiología alterada, posibles cambios conformacionales de ciertos receptores bioquímicos, capacidad de respuesta y umbrales reducidos para la despolarización de nociceptores y nervios sensoriales.

50 El dolor asociado con los senos comienza normalmente en la región facial intermedia sobre el seno maxilar y puede difundirse a las regiones temporales, regiones oculares, vértex y sobre la frente. A veces, el dolor referido puede proyectarse en la región cervical posterior o áreas peri-auriculares. Pueden aparecer cefaleas generalizadas. El núcleo del trigémino está bien organizado desde el punto de vista somatotrópico, y desde el área del tallo encefálico, se extiende directamente y se conecta anatómicamente a las áreas cervicales superiores del asta dorsal de la
55 médula espinal. Además, existen conexiones interneuronales entre el núcleo del trigémino y otros núcleos nerviosos craneales, el sistema nervioso autónomo, el sistema activador reticular y otras vías ascendentes y descendentes. Este sistema de interconexión se ha descrito como el complejo sensorial del trigémino. Puesto que existen muchos más nervios sensoriales cervicales superiores y trigéminos periféricos que forman una sinapsis con algunos nervios centrales, esto se ha descrito como convergencia y proyección. Esto puede explicar los patrones de referencia de
60 dolores de cabeza y cuello y las terapias empleadas en un área de la cabeza y el cuello para influir en un resultado en otra área de la cabeza y el cuello con las vías sensoriales compartidas y referidas.

Las claras diferencias en el diagnóstico de la cefalea se han formulado en convenciones internacionales y siguen siendo la base para la práctica tanto general como de investigación. Para las cefaleas migrañosas, la presencia de
65 cefaleas episódicas que duran de 4 a 48 horas, está relacionada con la sensibilidad a la luz (fotofobia), sensibilidad al sonido (fonofobia), náuseas o vómitos, dolor de calidad irregular o pulsátil y ubicación más frecuentemente

unilateral que bilateral de la cefalea. Las cefaleas en acúmulos pueden estar relacionadas con alguna congestión nasal transitoria básica pero aparecen durante un periodo de tiempo distinto (periodo en acúmulos) y no están relacionadas con ninguna anomalía persistente de los senos en la IRM o la tomografía computarizada. Con frecuencia las cefaleas miofaciales y tensionales tienen un dolor que oprime como una gorra a través y alrededor de la parte superior de la cabeza, asociado frecuentemente con una ubicación musculoesquelética cervical del dolor, asociado frecuentemente con puntos de activación y asociado algunas veces con una movilidad disminuida de la mandíbula y bruxismo si están involucrados los músculos masetero y temporales. Las cefaleas relacionadas con los ojos están asociadas con una presión infraocular aumentada o signos de inflamación intraocular en un examen microscópico con la lámpara de hendidura o un error refractivo medido. Las cefaleas relacionadas con los dientes están asociadas con hallazgos en el examen dental y las radiografías. La neuralgia del trigémino está limitada normalmente a uno o dos dermatomas y es de calidad punzante y aguda, con un patrón episódico rápido de "conexión-desconexión" asociado a veces con la estimulación de los puntos de activación.

La cefalea y el dolor facial relacionados con la sinusitis crónica pueden persistir durante muchos meses a años después de un ataque agudo o sub-agudo de una enfermedad relacionada con los senos o un ataque de cefaleas agudas repetidas relacionadas con los senos. Frecuentemente, el paciente se queja de dolor continuo cuando los estudios de formación de imágenes radiológicas, tales como la tomografía computarizada y la formación de imágenes de resonancia magnética no logran mostrar ningún signo persistente de inflamación, tal como engrosamiento de la mucosa o acumulación de fluido. Con frecuencia debido a la desesperación, el cirujano realiza una cirugía descompresiva a través de endoscopios o planteamientos directos (Caldwell Luc, etmoidectomía externa) con escasos resultados con respecto al dolor crónico. La observación anterior explica un fenómeno clínico muy común que está relacionado con el dolor facial crónico y la cefalea causados por la sinusitis. La razón del dolor persistente a pesar de la ausencia de hallazgos en los senos activos es la regulación positiva o sensibilización de nervios sensoriales periféricos. El tratamiento directo de la cefalea relacionada con los senos mediante la toxina botulínica inyectada en la región subcutánea para la reducción de los nervios sensoriales es terapéutico.

La convención en el tratamiento de cefaleas relacionadas con los senos incluye descongestionantes para aumentar la aclaración del moco y el drenaje de las cavidades sinusales, antibióticos para tratar una infección bacteriana, medicación antiinflamatoria (por ejemplo corticosteroides) y descompresión quirúrgica. Pueden usarse analgésicos convencionales, tales como aspirina y acetaminofeno. Los presentes inventores han hecho el descubrimiento inesperado de que la administración de la toxina botulínica sobre dermatomas superficiales que contienen las ramificaciones sensoriales que corresponden a las neuronas que se proyectan en la cavidad sinusal trata de manera eficaz el dolor facial y la cefalea relacionados con la sinusitis.

35 C. Clasificación Formal y Nosología del Dolor de Cabeza y Cuello Relacionado con los Senos

Una convención celebrada en 1985 por la Sociedad Internacional de Cefaleas (I.H.S.) expuso una clasificación exhaustiva de distintos síndromes de cefalea. Los expertos en el campo terapéutico de la cefalea formularon esta clasificación, y dichos expertos estuvieron de acuerdo explícitamente en la importancia de la distinción de las cefaleas tanto para la práctica como para la investigación. Las razones para las distinciones son promover una mejor comunicación entre los especialistas y proporcionar una terapia más precisa para los síndromes de cefalea específicos. Por ejemplo, los procedimientos usados para tratar la neuralgia del trigémino, tal como inyecciones de glicerol, aplicación de cuchillo gamma y descompresión microvascular a nivel del tallo encefálico no son eficaces en el tratamiento de la cefalea recurrente relacionada con los senos. Los productos farmacéuticos relacionados con la triptina (por ejemplo, Imitrex-TM, Zomig-TM) serán ineficaces para el tratamiento de la cefalea sinusal y la iridectomía con rayo láser para el tratamiento del glaucoma de ángulo estrecho será ineficaz para el tratamiento de la migraña. La cefalea en acúmulos ha de distinguirse de la migraña. Por lo tanto, un experto en la técnica del tratamiento del dolor requerirá un diagnóstico específico y profesionalmente aceptable con el fin de recomendar una terapia razonable o de realizar pruebas clínicas con nuevas terapias potencialmente eficaces. La convención celebrada en 1985 y publicada posteriormente en Cephalgia (1988 Vol. 8 (suplemento 7), 1-96) ha servido como punto de referencia para el diagnóstico y la clasificación de cefaleas humanas (nosología) durante los últimos 15 años.

A fin de que el médico desempeñe y recomiende una interacción terapéutica con pacientes que padecen el dolor, debe determinarse una clasificación con criterios diagnósticos de una afección. La clasificación de una enfermedad ha de especificarse de forma operacional con parámetros cuantitativos y no sólo descriptivos. La Sociedad Internacional de Cefaleas (I.H.S.) formó un comité en 1995 que condujo a la primera clasificación internacional adoptada de cefaleas, que, a su vez, permitió criterios operacionales uniformes para el diagnóstico. La I.H.S. es aceptada internacionalmente y se ha incorporado en la clasificación de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (W.H.O.). Esta clasificación se ha traducido a múltiples idiomas y no rivaliza con otro sistema de clasificación (véase Jes Olesen Classification of Headache en el Capítulo 2, The Headaches, 2ª Edición, Lippincott, Williams y Wilkins ed Olesen, Hansen, Walsh, Filadelfia, 1999). En la Tabla 1 se presenta un resumen del sistema de clasificación operacional.

En el sistema de clasificación, las cefaleas en las categorías 1-4 son trastornos de cefalea primaria sin un proceso patológico anatómico asociado. Los grupos 5-11 son cefaleas y dolor cervical asociados con algún otro proceso de

enfermedad demostrable (traumatismo, enfermedad vascular, presión intracraneal aumentada, abstinencia de sustancias, infección sistémica, trastorno metabólico, enfermedad de los ojos, oídos, nariz y garganta o enfermedad dental). El grupo 12 se refiere a neuralgias craneales.

- 5 La clasificación es cuantitativa, lo cual permite un diagnóstico específico. Un ejemplo excelente de operación de la clasificación puede observarse con el diagnóstico de la migraña común:

Clasificación de la I.H.S. 1.1 (Migraña sin aura-migraña común)

- 10 Criterios diagnósticos para la migraña sin aura:

- A. Al menos 5 ataques que satisfacen los criterios B-D.
B. Ataques de cefalea que duran 4-72 horas.
C. La cefalea tiene al menos dos de las siguientes características:

- 15 1. Ubicación unilateral.
2. Calidad pulsátil.
3. Intensidad moderada a grave (inhibe o dificulta las actividades diarias)
4. Agravamiento al utilizar las escaleras o una actividad física rutinaria similar.

- 20 D. Durante la cefalea, al menos uno de los siguientes:

1. Náuseas y/o vómitos.
2. Fotofobia y/o fonofobia

- 25 E. Al menos uno de los siguientes:

1. El historial y/o los exámenes físicos y/o neurológicos no sugieren ninguno de los trastornos enumerados en los grupos 5-11.
30 2. El historial y/o los exámenes físicos y/o neurológicos no sugieren ninguno de los trastornos enumerados en los grupos 5-11, pero se descarta mediante las investigaciones apropiadas.
3. Un trastorno de este tipo (grupo 5-11) está presente, pero los ataques de migraña no aparecen en un primer momento en una estrecha relación temporal con el trastorno.

- 35 La clasificación de la I.H.S. de la migraña común que se ha presentado anteriormente es el procedimiento más fiable usado para el diagnóstico de cefaleas migrañosas y se ha usado en grandes pruebas de fármacos de doble ciego multinacionales multicéntricas que se usan en la investigación de fármacos basados en triptano para el tratamiento de la migraña (The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of Migraine Attacks with Sumatriptan. N Engl J Med 1991; 325: 316-321). En estos estudios, la I.H.S. se usó operacionalmente para distinguir
40 las cefaleas migrañosas de todos los demás tipos de síndromes de dolor de cabeza y cuello.

- Las cefaleas y el dolor relacionados con la sinusitis son claramente diferentes de las cefaleas primarias, tal como cefaleas migrañosas y tensionales, debido a la evidencia demostrable de una enfermedad sinusal. Debido a la presencia de una patología asociativa en los senos, los dolores de cabeza relacionados con los senos son ejemplos
45 de síndromes de cefalea secundaria y reciben una clasificación única conforme a los sistemas de diagnóstico de la I.H.S. y la Organización Mundial de la Salud. Conforme al sistema de diagnóstico de la I.H.S., la cefalea sinusal está clasificada como 11.5.1 (cefalea sinusal aguda). Los criterios operacionales de diagnóstico en este sistema son como se indica a continuación:

- 50 A. Descarga purulenta o de moco en el pasaje nasal, por succión o espontánea.
B. Hallazgos patológicos en una o más de las siguientes pruebas:

1. Examen radiológico.
2. TC/IRM.
55 3. Transiluminación.

- C. Comienzo simultáneo de la cefalea y la sinusitis.
D. Ubicación de la cefalea:

- 60 1. En la sinusitis frontal aguda, cefalea directamente sobre el seno, o hacia el vértex, o detrás de los ojos.
2. En la sinusitis maxilar aguda, la cefalea está localizada sobre el área antral y puede difundirse a los dientes superiores y la frente.
3. En la sinusitis etmoidal, la cefalea está localizada entre y detrás de los ojos y se difunde al área temporal.
4. En la esfenoiditis aguda, la cefalea está localizada en el área occipital, el vértex, la región frontal, o detrás de los
65 ojos.

E. La cefalea desaparece después del tratamiento de la sinusitis aguda.

Se considera que la sinusitis crónica conforme a los criterios de la I.H.S. son las múltiples recaídas de la sinusitis aguda. Adicionalmente, el código y el diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud para el dolor de cabeza y 5 cuello relacionado con los senos es G44.845 (cefalea asociada con una enfermedad del sistema respiratorio) JO1 (cefalea por sinusitis aguda) y J32 (sinusitis crónica).

Tabla 1: Resumen de la Clasificación de Síndromes de Cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas

1. Migraña

1.1. Migraña sin aura

1.2. Migraña con aura

1.2.1. Migraña con aura típica

1.2.2. Migraña con aura prolongada

1.2.3. Migraña hemipléjica familiar

1.2.4. Migraña basilar

1.2.5. Aura migrañosa sin cefalea

1.2.6. Migraña con aura de inicio agudo

1.3. Migraña oftalmopléjica

1.4. Migraña retiniana

1.5. Síndromes periódicos en la infancia que pueden ser precursores o estar asociados a migraña

1.5.1. Vértigo paroxístico benigno de la infancia

1.5.2. Hemiplejia alternante de la infancia

1.6. Complicaciones de la migraña

1.6.1. Estatus migrañoso

1.6.2. Infarto migrañoso

1.7. Trastorno migrañoso que no cumple los criterios anteriormente mencionados

2. Cefalea de tensión o tipo tensión

2.1. Cefalea de tensión episódica

2.1.1. Cefalea de tensión episódica asociada a alteraciones de los músculos pericraneales

2.1.2. Cefalea de tensión episódica no asociada a alteraciones de los músculos pericraneales

2.2. Cefalea de tensión crónica

2.2.1. Cefalea de tensión crónica asociada a alteraciones de los músculos pericraneales

2.2.2. Cefalea de tensión crónica no asociada a alteraciones de los músculos pericraneales

2.3. Cefalea de tensión que no cumple los criterios anteriormente mencionados

3. Cefalea en acúmulos y hemicránea paroxística crónica

3.1. Cefalea en acúmulos

3.1.1. Cefalea en acúmulos de periodicidad indeterminada

3.1.2. Cefalea en acúmulos episódica

3.1.3. Cefalea en acúmulos crónica

3.1.3.1. Sin remisión desde el inicio

3.1.3.2. Como evolución de forma episódica

3.2. Hemicránea paroxística crónica

3.3. Trastorno de tipo cefalea en acúmulos que no cumple los criterios anteriormente mencionados

4. Miscelánea de cefalea no asociada a lesión estructural

4.1. Cefalea punzante idiopática

4.2. Cefalea por compresión externa

4.3. Cefalea por estímulos fríos

4.3.1. Aplicación externa de un estímulo frío

4.3.2. Aplicación de estímulo frío por ingestión

4.4. Cefalea benigna de la tos

4.5. Cefalea benigna por ejercicio físico

4.6. Cefalea asociada a actividad sexual

4.6.1. Tipo sordo

4.6.2. Tipo explosivo

4.6.3. Tipo postural

5. Cefalea asociada a traumatismo craneal

5.1. Cefalea postraumática aguda

5.1.1. Con traumatismo craneal significativo, signos confirmatorios o ambos

5.1.2. Con traumatismo craneal menor y sin signos confirmatorios

5.2. Cefalea postraumática crónica

5.2.1. Con traumatismo craneal significativo, signos confirmatorios o ambos

5.2.2. Con traumatismo craneal menor y sin signos confirmatorios

6. Cefalea asociada a trastornos vasculares

6.1. Enfermedad cerebrovascular isquémica aguda

6.1.1. Accidente isquémico transitorio (AIT)

6.1.2. Accidente tromboembólico

6.2. Hematoma intracraneal

6.2.1. Hematoma intracerebral

6.2.2. Hematoma subdural

6.2.3. Hematoma epidural

6.3. Hemorragia subaracnoidea

6.4. Malformación vascular sin ruptura

6.4.1. Malformación arteriovenosa

6.4.2. Aneurisma sacular

6.5. Arteritis

6.5.1. Arteritis de células gigantes

6.5.2. Otras arteritis sistémicas

6.5.3. Arteritis intracraneal primaria

6.6. Dolor arterial carotídeo o vertebral

6.6.1. Disección carotídea o vertebral

6.6.2. Carotidinia (idiopática)

6.6.3. Cefalea postendarterectomía

6.7. Trombosis venosa

6.8. Hipertensión arterial

6.8.1. Respuesta presora aguda a agentes exógenos

6.8.2. Feocromocitoma

6.8.3. Hipertensión maligna rápidamente progresiva

6.8.4. Preeclampsia y eclampsia

6.9. Cefalea asociada a otros trastornos vasculares

7. Cefalea asociada a trastorno intracraneal de origen no vascular

7.1. Aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo

7.1.1. Hipertensión intracraneal benigna

7.1.2. Hidrocefalia a alta presión

7.2. Disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo

7.2.1. Cefalea postpunción lumbar

7.2.2. Cefalea por fístula de líquido cefalorraquídeo

7.3. Infección intracraneal

7.4. Sarcoidosis intracraneal y otras enfermedades inflamatorias no infecciosas

7.5. Cefalea relacionada con inyecciones intratecales

7.5.1. Efecto directo

7.5.2. Debida a meningitis química

7.6. Neoplasia intracraneal

7.7. Cefalea asociada a otros trastornos intracraneales

8. Cefalea asociada a la ingesta de determinadas sustancias o a su supresión

8.1. Cefalea inducida por el uso o exposición aguda a cierta sustancia

8.1.1. Cefalea inducida por nitratos/nitritos

8.1.2. Cefalea inducida por glutamato monosódico

8.1.3. Cefalea inducida por monóxido de carbono

8.1.4. Cefalea inducida por alcohol

8.1.5. Otras sustancias

8.2. Cefalea inducida por el uso o exposición crónica a ciertas sustancias

8.2.1. Cefalea inducida por ergotamina

8.2.2. Cefalea debida a abuso de analgésicos

8.2.3. Otras sustancias

8.3. Cefalea debida a la supresión de sustancias (uso agudo)

8.3.1. Cefalea por supresión de alcohol (resaca)

8.3.2. Otras sustancias

8.4. Cefalea debida a la supresión de sustancias (uso crónico)

8.4.1. Cefalea por supresión de ergotamina

8.4.2. Cefalea por supresión de cafeína

8.4.3. Cefalea por abstinencia de narcóticos

8.4.4. Otras sustancias

8.5 Cefalea asociada con sustancias pero con mecanismo incierto

8.5.1. Píldoras anticonceptivas y estrógenos

8.5.2. Otras sustancias

9. Cefalea asociada a infección no cefálica

9.1. Infección vírica

9.1.1. No cefálica focal

9.1.2. Sistémica

9.2. Infección bacteriana

9.2.1. No cefálica focal

9.2.2. Sistémica (sepsis)

9.3. Cefalea relacionada con otras infecciones

10. Cefalea asociada a trastornos metabólicos

10.1. Hipoxia

10.1.1. Cefalea causada por altitud

10.1.2. Cefalea hipóxica

10.1.3. Cefalea por apnea de sueño

10.2. Hipercapnia

10.3. Hipoxia e hipercapnia mixtas

10.4. Hipoglucemia

10.5. Diálisis

10.6. Cefalea relacionada con otras anomalías metabólicas

11. Cefalea o dolor facial asociados a alteraciones del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos, dientes, boca u otras estructuras faciales o craneales

11.1. Hueso craneal

11.2. Cuello

11.2.1. Columna cervical

11.2.2. Tendinitis retrofaríngea

11.3. Ojos

11.3.1. Glaucoma agudo

11.3.2. Errores de refracción

11.3.3. Heteroforia o heterotropía

11.4. Oídos

11.5. Nariz y senos

11.5.1. Cefalea aguda causada por sinusopatía

11.5.2. Otras enfermedades de la nariz o de los senos

11.6. Dientes, mandíbulas y estructuras vecinas

11.7. Enfermedad de la articulación temporomandibular

12. Neuralgias craneales, dolor de tronco nervioso y dolor por desaferentación

12.1. Dolor persistente (en contraste con el dolor de tipo tic) de origen en un nervio craneal

12.1.1. Compresión o distorsión de los pares craneales y de las raíces cervicales segunda y tercera

12.1.2. Desmielinización de los pares craneales

12.1.2.1. Neuritis óptica (neuritis retrobulbar)

12.1.3. Infarto de los pares craneales

12.1.3.1. Neuritis diabética

12.1.4. Inflamación de los pares craneales

12.1.4.1. Herpes Zóster

12.1.4.2. Neuralgia postherpética crónica

12.1.5. Síndrome de Tolosa-Hunt

12.1.6. Síndrome cuello-lengua

12.1.7. Otras causas de dolor persistente de origen nervioso craneal

12.2. Neuralgia del trigémino

12.2.1. Neuralgia del trigémino idiopática

12.2.2. Neuralgia del trigémino sintomática

12.2.2.1. Compresión de la raíz o del ganglio del trigémino

12.2.2.2. Lesiones centrales

12.3. Neuralgia del glosofaríngeo

12.3.1. Neuralgia del glosofaríngeo idiopática

12.3.2. Neuralgia del glosofaríngeo sintomática

12.4. Neuralgia del nervio intermediario

12.5. Neuralgia laríngea superior

12.6. Neuralgia occipital

12.7. Causas de origen central de cefalea y dolor facial, exceptuando el tic doloroso

12.7.1. Anestesia dolorosa

12.7.2. Dolor talámico

12.8. Dolor facial que no cumple los criterios de los grupos 11 y 12

13. Cefalea no clasificable

D. Toxina Botulínica

El tratamiento de la cefalea y el dolor facial asociados con la sinusitis recurrente o crónica puede practicarse administrando la toxina botulínica en una dosis con actividad biológica que varía de 0,25-50.000 unidades DL₅₀ por ratón. Aunque un experto en la técnica evalúa la dosificación de la toxina botulínica en base a diversos factores, incluyendo factores específicos del paciente, la dosificación apropiada, dependiendo de la composición y el inmunotipo de la toxina botulínica, puede determinarse mediante el uso de un bioensayo de desnervación regional. Preferiblemente, una composición que comprende la toxina botulínica se administra en múltiples sitios a lo largo de cualquier dermatoma, que corresponde y comparte innervaciones sensoriales con un seno paranasal (véase las figuras 1 y 2). La figura 1 muestra los dermatomas del trigémino. Ha de observarse que V1 corresponde a las áreas sensoriales proyectadas de los senos frontal y etmoidal. V2 corresponde a los senos maxilar, esfenoidal y mastoideo. V3 corresponde al seno maxilar. La figura 2 muestra la proyección del nervio trigémino tanto con respecto a los senos como a las estructuras tisulares cutáneas y blandas de la cara. Ha de observarse que la división oftálmica del nervio trigémino se proyecta en los senos frontal y etmoidal. La división maxilar y las pequeñas porciones de la división mandibular se proyectan dentro de los senos maxilares. Los senos esfenoidal y mastoideo también reciben innervación sensorial en parte del nervio trigémino.

La administración de una composición que comprende la toxina botulínica mediante inyección se realizará sin inyectar directamente los músculos cigomáticos menor y mayor para evitar la distorsión de la cara inferior por los efectos musculares de la toxina botulínica.

Las composiciones de la presente invención pueden ser con uno o más de cualquiera de los inmunotipos de la toxina botulínica. La presente invención también contempla el uso de composiciones que comprenden la toxina botulínica y agentes secuestrantes, tales como albúmina, que se describen en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de Serie: 10/740.755, presentada el 22 de diciembre de 2003.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1

RR es un hombre de 43 años de edad que sufrió ataques repetidos de sinusitis. Los estudios radiológicos revelaron sinusitis. El tratamiento con medicamentos descongestionantes y antiinflamatorios de tipo corticosteroide no produjeron un efecto benéfico sostenido. La cirugía descompresiva por medio de un planteamiento Cudwell-Luc para la descompresión y drenaje de los senos no logró producir un alivio sintomático. Las cefaleas evolucionaron hasta ser incapacitantes. El paciente no tenía un historial anterior de cefaleas migrañosas o tensionales (contracción muscular). El dolor se experimentó a media cara difundiéndose e incluyendo las regiones temporales. La toxina botulínica, inyectada sobre múltiples puntos con una aguja de calibre 30, produjo una mejora sustancial y una reducción en el dolor, permitiendo que el paciente regresara a sus actividades diarias.

Ejemplo 2

JC es una mujer de 36 años de edad con un historial de cefalea crónica y dolor facial asociado con la cirugía sinusal. El tratamiento con analgésicos y descongestionantes orales no logró producir ningún efecto beneficioso. Se sometió a la cirugía descompresiva de los senos meses antes de la evaluación sin alivio del dolor. Los medicamentos orales convencionales para el dolor fueron ineficaces. Las múltiples inyecciones de la toxina botulínica a la región malar y frontal en múltiples sitios produjeron alrededor de una reducción del 80% del dolor que se sostuvo durante al menos tres meses. No hubo un historial previo de migraña, cefaleas por contracción muscular o neuralgia del trigémino. Hubo un historial de alergias recurrentes.

Ejemplo 3

Jl es una persona de 40 años de edad con cefalea asociada con sinusitis recurrente. La IRM confirmó la evidencia de edema de la mucosa sinusal y el examen nasal mostró secreciones excesivas de moco y purulentas. El paciente no tuvo un historial previo de cefalea migrañosa o tensional (contracción muscular). Los medicamentos convencionales para el dolor (descongestionantes, antibióticos y pulverizaciones nasales antiinflamatorios) no fueron eficaces para aliviar el dolor. Se administraron múltiples inyecciones de la toxina botulínica a los tejidos blandos que cubren los senos maxilar, frontal y etmoidal, dando como resultado al menos una reducción del 50% del dolor.

Ejemplo 4

WR es una secretaria judicial de 38 años de edad, referida por cefaleas bifrontales graves asociadas con sinusitis maxilar demostrada en evaluaciones radiográficas. Se realizó una cirugía externa de los senos sin alivio de las cefaleas. La mayor parte del dolor se localizaba en la región del seno maxilar izquierdo, que era muy sensible a la palpación. No se identificó un historial previo de cefalea por contracción muscular o migraña.

Las múltiples inyecciones de la toxina botulínica sobre la región sinusal y lejos de los sitios de incisiones quirúrgicas, alivió el 80% del dolor. Ha permanecido sensible durante al menos tres años, usando inyecciones repetidas de la toxina botulínica tipo A.

Ejemplo 5

Quince pacientes con cefaleas severas relacionadas con los senos se evaluaron en esta prueba de clasificación abierta. Cada paciente se sometió a una resonancia magnética o una tomografía computarizada de las cavidades sinusales que mostró los niveles de fluido, el engrosamiento de la mucosa o la acumulación de moco. Todos los pacientes, excepto uno, se sometieron a anestesia general y descompresión mediante osteotomías endoscópicas, o externamente mediante el planteamiento de Cuidwell-Luc o del seno frontal. Muchos (>30%) se sometieron a múltiples procedimientos quirúrgicos para drenar y descomprimir las cavidades sinusales. La duración de la enfermedad varió de 2-9 años con un promedio de 3,9 años. La edad de los pacientes varió de 29-90 años. 8 pacientes fueron mujeres y 7 hombres. La dosis total para los ciclos de inyección de la toxina botulínica varió de 25 a 90 unidades internacionales, con un promedio de 49 UI. Las inyecciones se hicieron sobre los tejidos blandos de los senos involucrados en múltiples ubicaciones, así como también el dermatoma correspondiente (véase las Figuras 1 y 2). En este grupo, solo se usó el inmunotipo A de la toxina botulínica. Las visitas de seguimiento se hicieron generalmente en 3 y 12 semanas. Las inyecciones de refuerzo se administraron si no se logró una respuesta inicial en el primer ciclo de inyecciones. La respuesta a las inyecciones se determinó en la semana 12.

De los 15 pacientes tratados, 12 pacientes se beneficiaron de la terapia (80%). Una respuesta beneficiosa se consideró que era una respuesta positiva a la pregunta: "¿Ha experimentado al menos una reducción del 50% en la gravedad o frecuencia del dolor?". Las complicaciones estuvieron relacionadas principalmente con la debilidad creada por las inyecciones de toxina botulínica, que causaron una caída de la boca o una sonrisa asimétrica. Los efectos secundarios no fueron permanentes. La duración del beneficio fue de aproximadamente 12 semanas para la mayor parte de los pacientes, consistente con la duración conocida del beneficio para la toxina botulínica en otros usos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de la toxina botulínica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cefalea y el dolor facial asociados con la sinusitis recurrente aguda o crónica.
- 5 2. El uso de la reivindicación 1, en el que los senos son uno o más de los senos seleccionados entre el grupo que consiste en: etmoidal; maxilar; mastoideo; frontal; y esfenoidal.
3. El uso de reivindicación 1 ó 2, en el que el medicamento está adaptado para su administración a las
- 10 estructuras subcutáneas que cubren los senos y que se encuentran en una o más de las áreas seleccionadas entre el grupo que consiste en: frontal; malar; temporal; post-auricular; y labial.
4. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la toxina botulínica es cualquier forma de los inmutotipos: A, B, C, D, E, F o G.
- 15 5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento está adaptado para su administración por inyección.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que existen al menos dos sitios de inyección.
- 20 7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento está adaptado para su administración a las proyecciones del nervio trigémino que inervan el seno.
8. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento
- 25 está adaptado para su administración a la mucosa nasal.
9. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento está adaptado para su administración en una dosis entre 0,5 y 50.000 unidades DL₅₀ por ratón de la toxina botulínica.
- 30 10. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende un agente secuestrante en una cantidad entre 550 y 550.000 µg de agente secuestrante por 100 unidades DL₅₀ de toxina botulínica.
11. El uso de la reivindicación 10, en el que el agente secuestrante es albúmina.



FIG 1

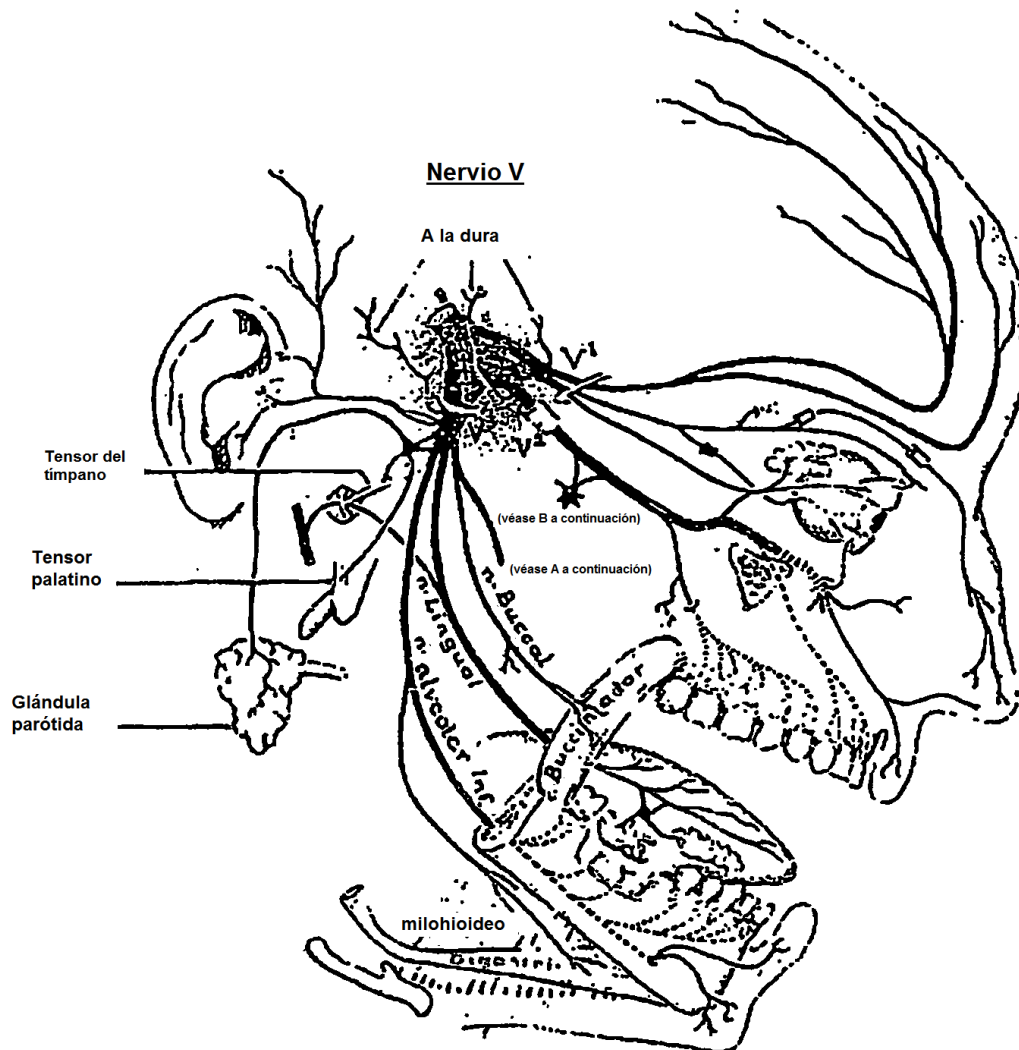


FIG 2