

Rev. Soc. Esp. Dolor  
5: 303-311; 2006

## *Tratamiento de la cefalea tensional con toxina botulínica tipo A.*

D. Arbaiza<sup>1</sup>

Arbaiza D.

### **Botulinum toxin type A for the treatment of tension-type headache.**

#### **SUMMARY**

##### *Objectives*

To determine the time of onset of the analgesia, the efficacy and the security of the application of the botulinum toxin A (BTA) in patient with tension-type headache (TH).

##### *Material and methods*

Inclusion criteria: patients between 18 and 70 years, diagnosis of TH according to the International Headache Society, two or more episodes of TH per month during at least 3 months, non controlled TH with the standard treatment, normal neurological examination and signed inform consent. Variables analyzed: Intensity of headache (IH), frequency of presentation of headache (FH), duration of headache (DH), sensibility to digit pressure (SDP) of the cranial musculature, number of painful points (NPD) of the cranial musculature, time of onset of the analgesia (TBA), time until the maximum effect of analgesia (TMA) and decrease of use of anal-

gesics (DUA). Evaluations in the days 0, 15 and 30. Fifty units of BT were applied to cranial musculature. The patients could continue with their previous analgesic therapy according to the evolution of the headache.

##### *Results*

Twenty female patients were included with a median age of 47 years. IH 2.15 in the first evaluation diminished at 1.05 and 0.9 in the second and third evaluations ( $p=0.009$  and  $0.008$ ). FH of 10.25 days diminished to 3.6 and 2.75 days ( $p=0.008$  and  $0.012$ ). DH of 2.3 daily hours it diminished at 1.3 and 1.1 ( $p=0.009$  in both). SDP 1.55 diminished at 0.5 and 0.55 ( $p=0.008$  in both). NPD 2.65 diminished at 0.8 and 0.6 ( $p=0.010$  and  $0.006$ ). TBA was 8 days and TMA was 25 days. DUA 5 diminished at 1.9 and 1.5. Around of 35% of the patients presented a probable adverse event of mild or moderate severity.

##### *Conclusion*

TB-TO it is a simple, effective treatment and provides control of the TH. The technique is easy to reproduce. More studies are needed to value the number of applications and the total area of application, as probable factors in the analgesic response. © Sociedad Española del Dolor. Published by SED.

**Key words:** Tension-type headache, botulinum toxin A, cranial musculature.

#### **RESUMEN**

##### *Objetivos*

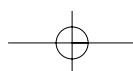
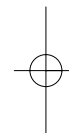
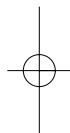
Determinar el tiempo de inicio de la analgesia, la eficacia y la seguridad de la aplicación de la toxina botulínica tipo A (TB-A) en pacientes con cefalea tensional (CT).

##### *Material y métodos*

Criterios de inclusión: Edad de 18-70 años, diagnóstico de CT de acuerdo a la International Headache Society, dos o más episodios de CT por mes durante por lo menos 3 meses, CT no controlado con el tratamiento estándar, examen

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Neuro-Oncología.  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.  
Lima. Perú.

Recibido: 10/10/05  
Aceptado: 24/12/05



neuroológico normal y firma de un consentimiento informado. Variables: Intensidad de la cefalea (IC), frecuencia de presentación de la cefalea (FC), duración de cefalea (DC), sensibilidad a la digitopresión (SDP) de la musculatura pericraneal, número de puntos dolorosos (NPD) de la musculatura pericraneal, tiempo de inicio de la analgesia (TIA), tiempo hasta el efecto máximo de la analgesia (TMA) y disminución de la utilización de analgésicos (DUA). Evaluaciones en los días 0, 15 y 30. Se aplicaron 50 U TB-A en la musculatura pericraneal. Los pacientes pudieron continuar con su terapia analgésica previa de acuerdo a la evolución de la cefalea.

#### Resultados

Se reclutaron 20 pacientes, todos de sexo femenino, con una edad promedio de 47 años. La IC de 2,15 en la primera evaluación disminuyó a 1,05 y 0,9 en la segunda y tercera evaluaciones ( $p=0,009$  y  $0,008$ ). La FC de 10,25 días disminuyó a 3,6 y 2,75 días ( $p=0,008$  y  $0,012$ ). La DC de 2,3 horas diarias disminuyó a 1,3 y 1,1 ( $p=0,009$  en las dos). La SDP de 1,55 disminuyó a 0,5 y 0,55 ( $p=0,008$  en las dos). El NPD de 2,65 disminuyó a 0,8 y 0,6 ( $p=0,010$  y  $0,006$ ). El TIA fue de 8 días y el TMA fue de 25 días. La DUA de 5 disminuyó a 1,9 y 1,5. El 35% de los pacientes presentaron un evento adverso probable, y de una intensidad leve a moderada.

#### Conclusiones

La TB-A es un tratamiento simple, efectivo y seguro para el control de la CT. La técnica de aplicación estandarizada es un método fácil de reproducir. Se requieren estudios para valorar el número de punciones y el área total de aplicación, como probables factores en la respuesta analgésica. © Sociedad Española del Dolor. Publicado por la SED.

**Palabras clave:** Cefalea tensional, toxina botulínica tipo A, músculos pericraneales.

## INTRODUCCIÓN

La cefalea tensional (CT) es la forma más frecuente de cefalea y, desde el punto de vista socioeconómico, es también la más importante, se denomina CT crónica (CTC) cuando la frecuencia de presentación es mayor de 15 días al mes o mayor a 180 días al año, y se denomina CT episódica (CTE) si es menos frecuente (1). Aunque se ha argumentado que la contracción sostenida de la musculatura pericraneal interviene en la patogenia de la CT, los mecanismos fisiopatológicos son complejos y permanece controversial. La toxina botulínica de tipo A (TB-A) es una neurotoxina que bloquea de manera irreversible la liberación de acetilcolina desde la terminación

presináptica del nervio colinérgico. Ha sido utilizada en el tratamiento de la distonía cervical, blefaroespasma, espasticidad, espasmo del esfínter rectal con fisura, acalasia e hiperhidrosis. Por otra parte, la TB-A ha demostrado un efecto analgésico en varias condiciones neurológicas como es el tratamiento profiláctico de la migraña (2) y en el tratamiento de la cefalea tensional (3-8). El objetivo del presente estudio fue determinar el tiempo de inicio de la analgesia, la eficacia y la seguridad de las inyecciones de TB-A en la musculatura pericraneal en pacientes con CT.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, abierto, no controlado.

**Criterios de inclusión:** Sujetos ambulatorios con diagnóstico de CT de acuerdo a los criterios de la International Headache Society (IHS) (9), dos o más episodios de CT por mes durante por lo menos los tres últimos meses, edad entre 18 y 70 años, CT no controlado con el tratamiento analgésico estándar, examen físico y neurológico normales, firma de un consentimiento informado.

**Criterios de exclusión:** Enfermedad que ponga en riesgo al paciente con la exposición a la TB-A (esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía motora, miastenia gravis, enfermedad de Lambert-Eaton; uso de aminoglucósidos, bloqueantes neuromusculares y anticoagulantes). Presencia de otro tipo de dolor diferente al de la CT, infección en la zona de aplicación de la TB-A, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil sin contracepción eficaz. Alergia o hipersensibilidad conocida a la TB-A, aplicación intramuscular de anestésicos o corticoides en los últimos 30 días y de fisioterapia, masajes, tratamiento físico o acupuntura en las últimas tres semanas en los músculos donde se aplicó la TB-A, abuso de drogas o de alcohol.

**Variables de eficacia:** Se utilizaron los siguientes parámetros subjetivos, promediando los valores registrados 15 días antes de cada evaluación. **1)** Intensidad de la cefalea (IC), escala de 0 a 3: "0": ninguno (no presentó cefalea), "1": leve (la cefalea no alteró las actividades diarias), "2": moderada (la cefalea inhibió, pero no interrumpió las actividades diarias) y "3": severa (la cefalea interrumpió las actividades diarias y generalmente obligó a acostarse).

**2)** Frecuencia de presentación de la cefalea (FC): se anotó el número de días que presentó cefalea. **3)** Duración de la cefalea (DC): se consideró la duración diaria de la cefalea en número de horas, escala del 0 al 4, "0": en ningún momento. "1": ocasional, el 25% de las horas del día. "2": frecuente, el 50% de las horas del día. "3": muy frecuente, el 75% de las horas del día. "4": constante, todas las horas del día. La musculatura pericraneal se evaluó en búsqueda de puntos dolorosos, el procedimiento se realizó por palpación manual, bilateralmente, tanto en el músculo temporal, frontal, glabellar y procerus; así como a nivel de la inserción craneal del esternocleidomastoideo, trapecio, esplenio y en la región occipital. De esta evaluación se determinaron dos variables: **4)** Sensibilidad a la digitopresión (SDP): escala de 0 a 3 de acuerdo a la escala TTS (Total Tenderness Score) de Langemark y Olesen (10): "0": no refiere dolor, no reacción visible. "1": refiere malestar o leve dolor, no reacción visible. "2": refiere dolor, hay expresión facial de malestar. "3": refiere dolor intenso, hay retiro o evidente expresión facial de dolor. **5)** Número de puntos dolorosos (NPD): se registró el número de puntos dolorosos. **6)** Tiempo de inicio de la analgesia (TIA): tiempo transcurrido desde la aplicación de la TB-A y el inicio del efecto analgésico. **7)** Tiempo hasta el efecto máximo de analgesia (TMA): tiempo transcurrido desde la aplicación de la TB-A y el efecto analgésico máximo cuantificado. **8)** Disminución en la utilización de analgésicos (DUA): se registró el nombre farmacológico del analgésico y la cantidad diaria total en miligramos, el registro de la 1ª evaluación se consideró como del 100%, y en la 2ª y 3ª evaluaciones anotándose el porcentaje de variación con respecto a la 1ª evaluación. Para fines de cálculo, el porcentaje obtenido se convirtió en una escala del 0 al 5: "5" es el 100% de la utilización del analgésico, y que corresponde a la 1ª evaluación; "4" si hay una disminución en la utilización de analgésicos en un 25% con respecto a la 1ª evaluación; "3" si hay una disminución hasta de un 50%; "2" si hay una disminución hasta de un 75%; "1" si hay una disminución mayor al 75%, y "0" si no requirió tomar analgésicos.

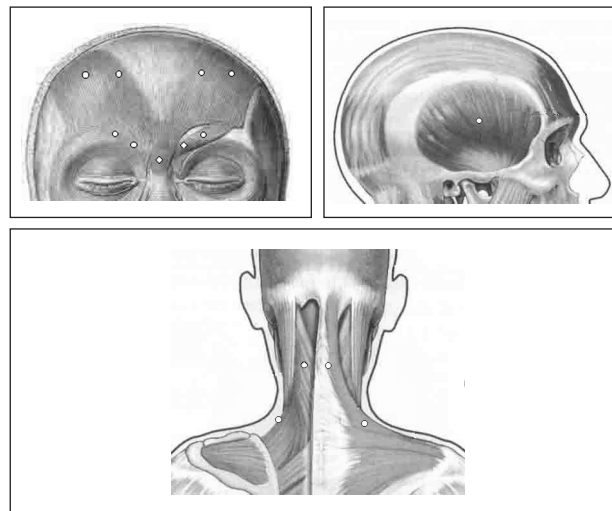
**Variables de seguridad:** Se describió el acontecimiento adverso (AA) y se determinó la intensidad y su relación con la TB-A.

**1.** La intensidad se clasificó como: leve, moderada o intensa.

**2.** Definición de la relación del AA con el producto en investigación, se clasificó como: definitiva

(reacción con una secuencia temporal, en la que se ha establecido el nivel de la medicación en los fluidos del cuerpo o en los tejidos, con una pauta de respuesta conocida, mejora tras la interrupción del fármaco y reaparece tras una exposición repetida), probable (reacción con una secuencia temporal, con una pauta de respuesta conocida, mejora tras la interrupción del fármaco y que no puede explicarse razonablemente por las características del estado clínico del paciente), posible (reacción con secuencia temporal, con pauta de respuesta conocida, pero que fácilmente puede haber sido producida por un número de otros factores), no evaluable (una relación para la que no se puede hacer una evaluación), no relacionado (una reacción para la que existe la información suficiente que indique que la etiología no está relacionada con el producto en investigación).

**Descripción de la metodología:** En la 1ª evaluación (día 0) se utilizó la TB-A (Botox) en frasco conteniendo 100 UI. La TB-A se diluyó con 2 ml de suero salino al 0,9%, recibiendo cada paciente 50 U a nivel de la musculatura pericraneal, distribuidos en 15 puntos de aplicación, de acuerdo a un esquema preestablecido (Fig. 1). Se utilizó una jeringa desechable de 1 ml graduada en centésimas de ml, con



50 UI distribuidos a nivel pericraneal de la siguiente manera:

2 temporales	(10 UI)
4 frontales	(10 UI)
4 corrugadores	(8 UI)
1 procerus	(2 UI)
2 trapecios	(10 UI)
2 esplenios	(10 UI)

**Fig. 1.** Puntos pericraneales de aplicación.

aguja N° 29. Después de la aplicación, el paciente se monitorizó por lo menos durante 20 min. Se realizó una 2ª y 3ª evaluación, los días 15 y 30 respectivamente. A todos los pacientes se les permitió continuar con su medicación analgésica previa si lo consideraban necesario, registrando el nombre farmacológico y la posología.

**Análisis estadístico e interpretación de la información:** La base de datos y su procesamiento se realizaron con el programa SPSS 9.0. La estadística utilizada fue la Prueba de Rangos de Wilcoxon, comparando los resultados de la 1ª evaluación contra los resultados de la 2ª y 3ª evaluación. Para obtener resultados concluyentes se consideró un número de 20 pacientes que completen la totalidad de valoraciones.

**Ética:** El presente trabajo sigue las recomendaciones de la declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, Finlandia, junio de 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, Japón, octubre de 1975) y por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, Italia, octubre de 1983). El estudio tuvo la aprobación de la Oficina de Investigación y el Comité de Ética de la Institución. A los pacientes se les garantizó la confidencialidad de los datos. Los pacientes que aceptaron ingresar al estudio firmaron una autorización por escrito juntamente con un testigo.

## RESULTADOS

Entre julio del 2003 y febrero del 2004 se reclutaron 20 pacientes que completaron los criterios de inclusión y exclusión. Todos los pacientes fueron mujeres, con edades que fluctuaron entre los 28 y 70

años, con un promedio de 47 años; la cefalea tuvo una duración entre 4 y 540 meses, con un promedio de 131 meses. Todos los pacientes habían recibido diferentes regímenes farmacológicos sin un adecuado control, y al momento de iniciar el estudio, 12 pacientes seguían recibiendo analgésicos de manera regular, 14 pacientes tuvieron CTC y 6 pacientes CTE.

**Eficacia:** Hubo una disminución estadísticamente significativa en los parámetros de eficacia evaluados (Tabla I), debido a que en el momento de iniciar el estudio, sólo 12 pacientes seguían tomando de manera regular sus analgésicos, no se consideró esta variable para análisis estadístico, sólo se describió. El TIA fue de 8 días y el TMA de 25 días.

**Seguridad:** El 35% de los pacientes presentaron uno o más AA probables. Éstos fueron escozor o malestar en la zona de aplicación de la TB-A en 5 pacientes, edema subcutáneo en 2 pacientes y debilidad local en 1 paciente (Tabla II). La intensidad de los AA fue de leve a moderada. En la 3ª evaluación, 6 acontecimientos adversos desaparecieron y 3 disminuyeron de intensidad.

## DISCUSIÓN

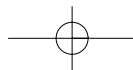
En el presente trabajo el número de pacientes considerados fue suficiente para los fines del estudio: valorar el inicio de la analgesia, la eficacia y seguridad de la TB. Por otra parte, si bien los parámetros de eficacia utilizados son cuantificaciones subjetivas, hay que considerar que el dolor es un fenómeno neurofisiológico que tiene una manifestación plenamente subjetiva; por esta razón, la casi totalidad de estudios en los que se valora el dolor adole-

**Tabla I.** Eficacia

Variable de eficacia	1ª evaluación	2ª evaluación		3ª evaluación	
	Resultado	Resultado	p*	Resultado	p**
1. Intensidad de la cefalea	2,15	1,05	0,009	0,9	0,008
2. Frecuencia de la cefalea	10,25	3,6	0,008	2,75	0,012
3. Duración de la cefalea	2,3	1,3	0,009	1,1	0,009
4. Sensibilidad a la digitopresión	1,55	0,5	0,008	0,55	0,008
5. Número de puntos dolorosos	2,65	0,8	0,01	0,6	0,006
6. Disminución en la utilización de analgésicos	5	1,9	—	1,5	—

\* Comparando la 1ª con la 2ª evaluación.

\*\* Comparando la 1ª con la 3ª evaluación.



cen del mismo problema. La dosis y el esquema de aplicación estandarizada fueron proporcionados por el Laboratorio Allergan; en relación a otros esquemas de aplicación estandarizados tiene la ventaja de la máxima utilización de la TB-A (2 pacientes por cada frasco de 100 U), resultados adecuados en otros tipos de cefalea (10) y el aplicarlo en grupos musculares conocidos (en la región occipital se superponen numerosos grupos musculares).

Es frecuente el reporte de hipersensibilidad dolorosa en la musculatura pericraneal en pacientes con CT (10-12), nuestros pacientes tuvieron un promedio de tres puntos pericraneales dolorosos, lo que guarda relación con la hipótesis de la tensión muscular en la patogenia de la CT (13).

Se sugiere que la TB actúa directamente en la musculatura pericraneal, causando relajación y analgesia (7), por lo que hay estudios que recomiendan el tratamiento directo de los puntos dolorosos y puntos desencadenantes (14,15), lo que enfatiza el método de aplicación individualizado (3-5,7,15-21). En nuestro estudio se utilizó la técnica de aplicación estandarizada, la cual no siempre coincidió con los puntos dolorosos a la palpación, incluso hubo pacientes que no presentaron puntos dolorosos. A pesar de esto se obtuvieron buenos resultados en todas las variables de eficacia, observación reportada también en otros estudios con protocolos de aplicación estandarizados (6-8,22-31).

Es posible que estos resultados se deban a la intervención de otros mecanismos diferentes al miógeno. Por otra parte, la técnica de aplicación estandarizada tiene la ventaja de poder ser replicada por otros investigadores, comparar los resultados y llegar a conclusiones.

Se ha reportado que la aplicación de agujas, la inyección de surosalinos o de anestésicos locales en los puntos dolorosos pericraneales también es de ayuda, al parecer por bloqueo de los impulsos nociceptivos (32); sin embargo, el control de la cefalea es por un período de tiempo mucho menor en comparación con el obtenido con la TB.

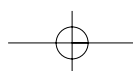
Existe una serie de observaciones que hacen dudar que el efecto analgésico de la TB se deba solamente a su acción en la musculatura pericraneal, como es la presencia de analgesia antes de que se observe relajación muscular (15-33); el alivio del dolor puede a veces prolongarse más allá del período de relajación muscular; estudios que no demuestran altos niveles de tensión muscular en pacientes que tienen CT (29); y en casos de distonía multifocal o segmentaria, la administración de TB suele tener un efecto analgésico favorable en grupos musculares no tratados.

Hay estudios que sugieren la existencia de absorción retrógrada de la TB al sistema nervioso central por medio de los nervios periféricos, encontrándose TB-A marcada radiactivamente en la raíz dorsal y la

**Tabla II.** Reacciones adversas

Nº Paciente	Reacción adversa				
	Tipo de reacción	Intensidad	Relación	Evolución	Duración en días
1	Edema subcutáneo <sup>1,2</sup>	Leve	Probable	Desaparición	3
4	Somnolencia	Leve	Posible	Desaparición	1
7	Somnolencia	Leve	Posible	Desaparición	5
8	Somnolencia	Leve	Posible	Desaparición	1
	Tensión <sup>4</sup>	Leve	Probable	Desaparición	1
9	Edema subcutáneo <sup>3</sup>	Moderada	Probable	Desaparición	10
	Debilidad muscular <sup>5</sup>	Moderada	Probable	Probable	—
11	Escozor <sup>1,4</sup>	Leve	Probable	Desaparición	1
12	Escozor <sup>2</sup>	Leve	Probable	Desaparición	1
13	Escozor <sup>1,4</sup>	Leve	Probable	Sin variación	—
	Malestar <sup>5</sup>	Leve	Probable	Probable	6
16	Mareos	Moderada	Posible	Desaparición	4
19	Malestar <sup>5</sup>	Leve	Probable	Desaparición	4
20	Malestar <sup>5</sup>	Leve	Probable	Desaparición	3

1: superciliar, 2: glabellar, 3: palpebral, 4: frontal, 5: músculos extensores de la cabeza.



médula espinal, 48 horas después de su aplicación (34,35), lo que coincide con el efecto analgésico. Otros estudios demuestran que la aplicación de TB-A por vía medular tiene un efecto directo en la inhibición sobre las neuronas motoras (36,37). Estudios de Aoki (38) utilizando TB-A marcada indican que la absorción neuronal retrógrada en torno al sitio de la inyección muscular es a expensas de los metabolitos de la TB-A. Es posible que estos metabolitos tengan un efecto en los sistemas nociceptivos sensoriales más allá de la quimiodenervación periférica producida por la TB-A (39). Humm y col (40) estudiaron el efecto de la quimiodenervación con TB-A en el músculo gastrocnemius de la rata con TB-A, la expresión encefálica en la médula espinal aumentó de forma bilateral, quedando incluidas áreas alejadas de la raíz dorsal correspondiente. La activación alcanzó su máximo a los 7-14 días de la inyección y duró 3 meses. Chaddok y col (41) demuestran la inhibición de la liberación de la sustancia P y glutamato en el ganglio de la raíz dorsal, neurotransmisores relacionados con la transmisión nociceptiva. Cui y Aoki (42) han demostrado también efectos antinociceptivos directos de la TB-A en el modelo de dolor inflamatorio en ratas con artritis inducida con formalina; dos años después, en otro estudio simi-

lar, Cui y Col (43) demuestran que la aplicación subcutánea de TB-A inhibe la liberación periférica local de glutamato inducida por la formalina, además de inhibir la actividad electrofisiológica y la expresión de c-fos en el asta posterior de la médula espinal, lo cual puede inhibir la sensibilización periférica por el glutamato local y la sensibilización central secundaria.

Todos estos estudios plantean otros mecanismos de acción analgésica de la TB, más que un único mecanismo miogénico, lo que puede explicar en parte la analgesia obtenida por la técnica de aplicación estandarizada de la TB, como en nuestro estudio, que no siempre coincide con el punto doloroso a la palpación.

En el presente estudio la aplicación de TB-A ha sido un tratamiento efectivo y bien tolerado en pacientes con CT, con un TIA de 8 días y un TMA de 25 días, la eficacia analgésica se comprobó a los 15 días y estuvo totalmente vigente a los 30 días de su administración. Estos resultados difieren de la respuesta obtenida en pacientes con movimientos anormales y espasticidad, en los que el efecto máximo suele alcanzarse entre los 30 y 60 días. Es posible que esta diferencia se deba a que la analgesia no sea secundaria a un efecto miogénico único, como ya fue comentado.

**Tabla III.** Estudios con toxina botulínica de tipo A en cefalea tensional

Referencia	Año	Nº P	Tipo de estudio	Forma de aplicación	Puntos de aplicación		Dosis total	Seguimiento en semanas	Rta.
					Nº	Músculos			
Relja y Laganovic (17)	1997	12	Abierto	Individ.	—	—	— *	1, 2, 4, 8, 12	+
Relja y Korsic (4)	1999	16	DC	Individ.	—	—	35-80 U*	2, 4, 8	+
Schulte-Mattler y col (24)	1999	8	Abierto	Estándar	8	F, T, O, ECM	100 U+	4	+
Göbel y col (22)	1999	10	DC	Estándar	—	—	80 U*	6	—
Smuts y col (6)	1999	37	DC	Estándar	6	T, C	100 U*	4, 8, 12	+
Porta (7)	1999	20	Abierto	Individ.	—	—	15-30 U*	4, 8	+
Rollnik y col (23)	2000	21	DC	Estándar	10	F, T	200 U +	4, 8, 12	—
Freund y Schwartz (20)	2000	46	Abierto	Individ.	10	—	100 U*	—	+
Smuts y Bamard (44)	2000	55	Abierto	—	—	—	100 U*	—	+
Smuts y col (27)	2000	40	DC	Estándar	6	T, C	100 U*	4, 8, 12, 16	+
Porta (8)	2000	20	Abierto	Individ.	—	—	— *	4, 8	+
Relja (19)	2000	24	Abierto	Individ.	—	—	40-90 U* c/3 m	Hasta 60	+
Schmitt y col (28)	2001	59	DC	Estándar	4	F, T	80 U*	4, 8	—
Burch y col (30)	2001	41	DC	Estándar	—	P, Co, F	50 U*	Hasta 24	+
Padberg y col (18)	2004	40	DC	Individ.	—	—	Hasta 100 U*	4, 8, 12	—
Arbaiza	2006	20	Abierto	Estándar	15	P, Co, F, T, E, Tr	50 U*	2, 4	+

TB-A: \* Botox + Dysport. Nº P: Número de pacientes. DC: Doble ciego. Individ.: Individualizado.

T: Temporal. C: Musculatura cervical. F: Frontal. Co: Corrugador. P: Procerus. O: Occipital. ECM: Esternocleidomastoideo.

Tr: Trapecio. E: Esplenio.

Aunque las evaluaciones terminaron al mes, otros reportes han demostrado control de la CT mayor a 3 meses (6-17,23-27). El control del dolor reduce la necesidad de tratamientos antidepresivos y analgésicos no esteroideos prescritos frecuentemente en estos pacientes, con una disminución significativa del potencial de dependencia farmacológica y toxicidad gástrica respectivamente (17).

Se han revisado los estudios que utilizan TB-A en CT (Tabla III), dividiéndose en reportes negativos o positivos. Se consideró negativo cuando el estudio prospectivo abierto no tuvo una buena respuesta analgésica, y para los estudios doble ciego cuando el grupo activo no alcanzó una respuesta analgésica mejor que el grupo placebo. Se consideró positivo cuando el estudio prospectivo abierto tuvo una buena respuesta analgésica, y para los estudios doble ciego cuando el grupo activo alcanzó una respuesta analgésica mayor que el grupo placebo.

Los siete estudios abiertos (7,17,19-20,24,31,44), al igual que el presente trabajo, tuvieron resultados positivos, el alto porcentaje de respuesta alcanzado en nuestro estudio sólo fue reportado por Relja (17-19). De los estudios prospectivos doble ciego comparativo contra placebo hubo cinco estudios con resultados positivos (4-6-21-27-30) y tres estudios con resultados negativos (18-23-28), lo que confirma los resultados obtenidos en el presente reporte en todas las variables de eficacia analizadas.

Los reportes analizados son heterogéneos debido a que tienen diferencias en las variables de eficacia, sitios de aplicación, dosis de la TB, tiempo de evaluación y método estadístico, con lo que se dificulta notablemente la comparación de los resultados.

En relación a la técnica de aplicación de la TB, se pudieron analizar los estudios que tuvieron la técnica de aplicación estandarizada. De los estudios con resultados positivos (6-8-24-27-30,31), incluido el presente reporte, se tuvo un promedio de 13 puntos de aplicación por paciente, con un promedio de 3,5 músculos diferentes en los que se aplicó la TB. En cambio, en los estudios con resultados negativos (23-28) tuvieron un promedio de 7 puntos de aplicación por paciente, con un promedio de 2 músculos diferentes en los que se aplicó la TB. Es posible que el mayor número de puntos de aplicación y el mayor número de músculos trabajados que implica una mayor área de aplicación, sean factores importantes en el control del dolor de estos estudios. Es posible que esta mayor área de aplicación tenga dos efectos: a nivel periférico, inhibiendo la liberación de glutamato (43) y facilitando la absorción retrógrada de la TB-A al sistema

nervioso central (34,35); y a nivel central, incrementando la concentración de encefalina (40) e inhibiendo la liberación de sustancia P y glutamato (41). Es aventurado inferir sobre esta observación y se requieren estudios prospectivos diseñados para valorar el área total de aplicación de la TB, con la finalidad de corroborar o descartar esta hipótesis.

Con relación a la variable de seguridad, los AA probables se presentaron en el 35% de los pacientes, cifra muy superior al compararla con otros reportes, en los que la incidencia no difiere significativamente con el grupo placebo (6-23-29) o con los estudios abiertos que no lo reportan (7,17,31), lo cual puede revelar un subreporte. Con relación a los 3 pacientes que refirieron somnolencia es posible que este AA se deba a un fenómeno de compensación secundario al deterioro en la calidad del sueño que suelen tener los pacientes portadores de dolor crónico (14 pacientes tuvieron CTC) y que desapareció en un promedio de 2 días.

#### Se concluye que:

1. La aplicación de la TB-A es un tratamiento simple, efectivo y seguro en pacientes con CT, representa una opción de manejo relativamente nuevo que debe ser considerado en el control del dolor de estos pacientes.
2. La analgesia obtenida evita la utilización de otros analgésicos y antidepresivos, con la consiguiente disminución de los efectos colaterales inherentes.
3. La técnica de aplicación estandarizada es un método simple y fácil de reproducir.
4. Se requieren estudios prospectivos diseñados para valorar el número de punciones y el área total de aplicación, ya que esta consideración puede ser un factor en la respuesta al tratamiento.

#### AGRADECIMIENTO

Al Sr. Claudio Flores, Bioestadista del Departamento de Medicina del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, por el análisis estadístico del trabajo.

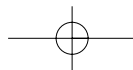
#### CORRESPONDENCIA:

Daniel Arbaiza  
darbaiza@inen.sld.pe

**BIBLIOGRAFIA**

1. International Headache Society Committee on Clinical Trials. Guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache. First edition. *Cephalalgia*, 1995; 15:165-79.
2. Silberstein S, Mathew N, Saper J, et al. Botulinum toxin type A migraine preventive treatment. *Headache*, 2000; 40:445-50.
3. Zwart JA, Bovim G, Sand T, et al. Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscle. *Headache*, 1994; 34:458-62.
4. Relja MA, Korsic M. Treatment of tension-type headache by injections of toxin type A: double-blind placebo-controlled study. *Neurology*, 1999; 52 (Suppl 2): A203.
5. Wheeler AH. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache*, 1998; 38:468-71.
6. Smuts JA, Baker MK, Smuts HM, et al. Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *Eur J Neurol*, 1999; 6 (Suppl 4): S99-S102.
7. Porta M. Botulinum toxin type A injections for myofascial pain syndrome and tension-type headache. *Eur J Neurol*, 1999; 6 (Suppl 4): S103-S109.
8. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin A and methy prednisolone for the treatment of tension-type headache. *Curr Rev Pain*, 2000; 4:31-5.
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. Second edition. *Cephalalgia*, 2004; 24 (suppl 1): 24-36.
10. Langemark H, Olesen J. Pericranial tenderness in tension headache. A blind, controlled study. *Cephalalgia*, 1987; 7:249-255.
11. Barrientos N, Chana P. Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine headaches: a preliminary study. *J Headache Pain*, 2003; 4:146-51.
12. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, et al. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache: a population study. *Pain*, 1993; 52:193-199.
13. Prichard DW. EMG cranial muscles levels in headache sufferers before and headache. *Headache*, 1989; 29:103-8.
14. Travell JG, Simons DG. The trigger point manual. Baltimore, MD, Williams Wilkins, 1993.
15. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, et al. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain*, 2001; 91:195-9.
16. Krack P, Hornig C, Domdorf W. Resolution of chronic tension headache after botulinum toxin treatment of idiopathic blepharospasm. *Mov Disord*, 1995; 10:388.
17. Relja MA, Laganovic M. Botulinum toxin: A new treatment for tension-type headache. *J Neurological Sciences*, 1997; 150, Suppl 1: S170-S171.
18. Padberg M, de Bruijn SFTM, de Haan RJ, et al. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*, 2004; Online Early, 1-6.
19. Relja MA. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: 1-year follow-up. *Cephalalgia*, 2000; 20:336.
20. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: a pilot study. *Headache*, 2000; 40:231-6.
21. Ondo WG, Vuong KD, Derman HS. Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel design study. *Cephalalgia*, 2004; 24:60-65.
22. Göbel H, Lindner V, Rack P, et al. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin. *Cephalalgia*, 1999; 19:455.
23. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, et al. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: A double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 2000; 40:300-5.
24. Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res*, 1999; 4:183-6.
25. Carruthers A, Langtry JAA, Carruthers J, et al. Improvement of tension-type headache when treating wrinkles with botulinum toxin A injections. *Headache*, 1999; 39:662-5.
26. Heinze A, Gaartz N, Deuschl G. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin. *Cephalalgia*, 1999; 19:455.
27. Smuts JA, Baker MK, Smuts HM, et al. Botulinum toxin type A as prophylactic treatment in chronic tension-type headache. *Movement Disorders*, 2000; 15 (Suppl 2): 40.
28. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, et al. Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: A double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 2001; 41:658-64.
29. Rollnik JD, Karst M, Fink M, et al. Botulinum toxin type A and EMG: A key to the understanding of chronic tension-type headaches? *Headache*, 2001; 41:985-89.
30. Burch CM, Kokoska MS, Glaser DA, et al. Treatment of frontal tension headaches with botulinum toxin A. *Cephalalgia*, 2001; 21:489.
31. Freund BJ, Schwartz M. Relief of tension-type head-





- dache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated. *Headache*, 2002; 42:1033-1037.
32. Tfelt-Hansen P, Lous I, Olesen J. Prevalence and significance of muscle tenderness during common migraine attacks. *Headache*, 1981; 24:49-54.
  33. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonic and hemi facial spasms. *Mov Disord*, 1987; 2: 237-54.
  34. Wiegand H, Erdmann G, Wellhoner HH. 1251-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats of the intramuscularly injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1976; 292:161-5.
  35. Wiegand H, Wellhoner HH. The action of botulinum A neurotoxin on the inhibition by antidromic stimulation of the lumbar monosynaptic reflex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1977; 298:235-8.
  36. Benecke R, Hagenah R, Wiegand H. Effects of type A botulinum toxin on some synaptic transmissions in the spinal cord of cats. *Pflugers Arch*, 1975; 359:90.
  37. Hagenah R, Benecke R, Wiegand H. Effects of type A botulinum toxin on the cholinergic transmission at spinal Renshaw cells and on the inhibitory action at the inhibitory interneurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1977; 299:267-72.
  38. Aoki R. The development of Botox - its history and pharmacology. *Pain Digest*, 1998; 8:337-41.
  39. Guyer BM. Mechanism of botulinum toxin in the relief of chronic pain. *Curr Rev Pain*, 1999; 3:427-31.
  40. Humm AM, Pabst C, Lauterburg T, et al. Enkephalin and a FGF are differentially regulated in rat spinal motoneurons after chemodenervation with botulinum toxin. *Exp Neurol*, 2000; 161:361-72.
  41. Chaddock JA, Duggan MJ, Purkiss JR, et al. Retargeted clostridial endopeptidases: inhibition of nociceptive neurotransmitter release *in vitro*, potential new analgesics for chronic pain. Abstracts of 10<sup>th</sup> World Congress on Pain, 2002. IASP Press. Seattle, p 388.
  42. Cui M, Aoki KR. Botulinum toxin A (BTX-a) reduces inflammatory pain in the rat formalin model. *Cephalalgia*, 2000; 20:414.
  43. Cui M, Li Z, You S, et al. Subcutaneous Botox inhibits formalin-induced local neurotransmitter release and spinal nociceptive processing. Abstracts of 10<sup>th</sup> World Congress on Pain 2002. IASP Press. Seattle, p 281.
  44. Smuts JA, Bamard PWA. Botulinum toxin type A in the treatment of headache syndromes: a clinical report of 79 patients. *Cephalalgia*, 2000; 20:332.

