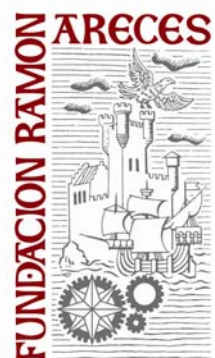


FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

Simposio Internacional
Avances científicos en las cefaleas

International Symposium
Scientific advances in headache disorders

Madrid, 10 y 11 de febrero de 2011
Madrid, February 10-11, 2011



RESÚMENES / ABSTRACTS

1. Samuel Díaz-Insa
2. Oriol Franch Ubía
3. César Fernández de las Peñas
4. Amparo Guillem
5. Rogelio Leira
6. Massimo Leone
7. Roberto Martínez Álvarez
8. Valentín Mateos
9. Bahram Mokri
10. Julio Pascual
11. Jesús Porta-Etessam
12. Carles Roig
13. Margarita Sánchez del Río González
14. Stephen Silberstein

Samuel Díaz-Insa

En la exposición haremos primero un repaso al concepto de Cefalea por Abuso de Analgésicos o Medicación (CAM) y de la verdadera importancia de los analgésicos como cronificadores de la cefalea. Comentaremos otros factores que se consideran hoy día como cronificadores de la cefalea y que deben ser tenidos en cuenta para abordar el manejo de los pacientes con criterios de CAM.

Nos centraremos en el manejo terapéutico de los pacientes con CAM. Se discutirá la idoneidad del tratamiento ambulatorio vs hospitalario o en hospitales de día. Hablaremos del proceso de retirada de los fármacos, como hacerlo y porqué; de la necesidad de tratamientos preventivos asociados desde el principio, del manejo del tratamiento deshabitador o desensibilizador y del posible síndrome de abstinencia. Se comentarán las necesidades de educación sanitaria y de apoyo psicológico que precisan estos pacientes.

Para finalizar haremos un repaso de las novedades a nuestra disposición para el manejo de estos pacientes complejos, con las varias tendencias y posibilidades existentes, desde el quasi-nihilismo terapéutico de la escuela danesa hasta los ingresos terapéuticos para desensibilizar que algunas escuelas americanas y europeas proponen.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Oriol Franch Ubía

Aunque las cefaleas primarias son las que con mucha mayor frecuencia van a requerir atención diagnóstica y terapéutica, sigue existiendo la necesidad de excluir una causa orgánica del dolor de cabeza, en el caso de las cefaleas secundarias. Existen múltiples pruebas complementarias que se pueden utilizar como método diagnóstico en pacientes con cefaleas, desde los estudios de laboratorio a la neuroimagen. Se pretende determinar qué métodos diagnósticos son útiles en el diagnóstico diferencial de las cefaleas y en qué circunstancias se recomienda su utilización. La indicación de un estudio de imagen es una de las decisiones más frecuentes y, al mismo tiempo, más desafiantes con las que se encuentra el neurólogo en su práctica clínica de la neurología. Se contemplan las recomendaciones de las diferentes guías de práctica clínica sobre las indicaciones de estudios complementarios en las cefaleas. Se revisan las indicaciones de estudios complementarios en las cefaleas agudas y cefaleas no-agudas. En estas situaciones, se analizan los aspectos que más relevantes o controvertidos de los diferentes estudios complementarios.

**Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

César Fernández de las Peñas

El tratamiento del dolor de cabeza conlleva un abordaje multidisciplinar. Dentro de los distintos profesionales sanitarios, el fisioterapeuta juega un papel fundamental, sobre todo en algunos tipos de dolor de cabeza, como el dolor de cabeza de origen cervical y el dolor de cabeza de tipo tensión. De hecho, diversos ensayos clínicos han mostrado la efectividad de la fisioterapia como tratamiento en distintas cefaleas. La guía Europea de tratamiento de la cefalea de tensión ha encontrado evidencia nivel C (moderada) para la efectividad de la fisioterapia. Esto puede ser debido a las particularidades de los ensayos clínicos realizados en fisioterapia. A su vez, puede estar relacionado con una inadecuada aplicación de un razonamiento clínico, ya que no todos los sujetos, ni todos los dolores de cabeza pueden ser tratados con fisioterapia, y menos con similares técnicas. Nuestro equipo de investigación lleva 8 años indagando en qué tipo de tratamiento fisioterápico es el más adecuado para pacientes con dolor de cabeza de tipo tensión. En la presente charla expondremos los resultados de nuestros estudios donde se indaga el papel de los distintos desórdenes músculo-esqueléticos más relevantes dentro de la cefalea de tipo tensión y su abordaje desde el punto de vista de la fisioterapia, más concretamente de la terapia manual. Se expondrán técnicas de tratamiento de aquellas estructuras periféricas (músculos, articulaciones, nervios) que pueden estar contribuyendo a los dolores de cabeza y cuyo tratamiento puede ser coadyuvante al tratamiento farmacológico.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Amparo Guillem

Las hormonas ováricas son importantes moduladores de la migraña a nivel periférico y central, influyendo en la excitabilidad cortical. Los esteroides ováricos, a través de sus receptores situados en las estructuras involucradas en la migraña, modulan la actividad de sustancias implicadas en la génesis del dolor (serotonina, endorfina, dopamina, glutamato y ácido gamma-aminobutírico).

Especialmente los estrógenos influyen de manera extraordinaria en el curso de la migraña sin aura, en mujeres predispuestas, a lo largo de su vida. Una prueba de ello es que la incidencia de la migraña en las mujeres se triplica a partir de la pubertad, aparece relacionada con la menstruación (migraña menstrual) en un 60% de estas pacientes, mejoran en el embarazo (80%), empeoran en la perimenopausia y finalmente mejoran en el 67% de los casos durante la menopausia.

La migraña menstrual sin aura (MM) sería el resultado de un descenso brusco del estradiol plasmático tras un periodo previo de niveles altos mantenidos de estrógenos. Diversas teorías han tratado de explicar la especial sensibilidad de estos pacientes a las fluctuaciones hormonales. Por tanto, un nivel uniformemente bajo (menopausia) o alto (embarazo) justificarían la mejoría en esas épocas.

Clínicamente, la MM es más severa e incapacitante que la migraña no menstrual. El tratamiento sintomático es similar en ambas, sin embargo en caso de fracasar se podrían utilizar tratamientos preventivos perimenstruales con AINES, triptanes o suplementos estrogénicos. Si éstos no responden, se sugeriría un tratamiento preventivo convencional o bien hormonal en régimen combinado y continuo.

Para el empeoramiento que, debido a las fluctuaciones hormonales, aparece en la perimenopausia y menopausia, se plantea el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS). En las migrañas sin aura tiene un efecto variable, ya que puede mejorarlas, pero también desencadenarlas. Recientemente se ha cuestionado la seguridad de su utilización, pero la IHS Task-force afirma que puede ser utilizada respetando las indicaciones y contraindicaciones de estos fármacos.

Las hormonas sexuales endógenas y exógenas pueden prevenir, provocar, mejorar o empeorar el curso de la migraña, mediante mecanismos centrales y periféricos en las estructuras involucradas en la fisiopatología de la migraña.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Rogelio Leira

La relación entre migraña e ictus ha sido motivo de controversia en los últimos años. Esta relación puede ser direccional en el sentido de que aunque la migraña puede ser un factor que puede condicionar el desarrollo de infarto cerebral, también puede ocurrir que el infarto cerebral puede condicionar la aparición de cefalea migrañosa.

En este escenario es donde cabe la consideración de la migraña como un factor de riesgo vascular, que puede presentarse de forma aislada o asociada a otros factores de riesgo vascular reconocidos (HTA, tabaquismo, etc). Son varias las evidencias epidemiológicas, clínicas y de neuroimagen parecen apoyar la idea de que la migraña puede ser un factor de riesgo cerebrovascular, especialmente en mujeres jóvenes. De forma global, se puede afirmar que esta asociación ha sido observada en la mayoría de los casos en mujeres jóvenes, especialmente fumadoras y consumidoras de anticonceptivos orales. Los estudios de neuroimagen en pacientes migrañosos han demostrado un incremento significativo de las lesiones de sustancia blanca y de lesiones isquémicas silentes (en territorio vertebrobasilar) en comparación con los controles, aunque la significación e interpretación de estos hallazgos es controvertida. Más recientemente se ha demostrado que la presencia de estas lesiones es progresiva en el tiempo.

La posibilidad de que una migraña pueda condicionar el desarrollo de infarto cerebral debería obligar a realizar un control más riguroso de las crisis de migraña y plantear un tratamiento preventivo más intensivo y prolongado del que se realiza en la actualidad.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Massimo Leone

Cluster headache (CH) is a primary headache characterized by excruciatingly severe, strictly unilateral attacks of orbital, supraorbital or temporal pain, lasting 15–180 min, accompanied by ipsilateral autonomic manifestations (e.g. lacrimation, rhinorrhoea). In chronic CH there is no significant remission period. A number of prophylactic drugs are commonly effective in improving the condition but some of these chronic CH patients may become totally drug-resistant.

The pathophysiology of CH is imperfectly understood and treatment has been mainly empirical. However neuroimaging studies suggested that the cluster generator is located in the ipsilateral posterior hypothalamus, prompting the successful use of hypothalamic stimulation to treat the condition. However because of its invasiveness this technique is reserved for patients with chronic severe (several-times daily) attacks that do not respond to any medication. More recently the less invasive technique of occipital nerve neurostimulation has also shown promise in chronic drug refractory CH.

**Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Roberto Martínez Álvarez

La neuralgia típica del trigémino (NTT) es una patología tratada en primera instancia farmacológicamente y, si esto fracasa, con distintas técnicas quirúrgicas. Con la llegada de la radiocirugía, se puede optar por un tratamiento poco cruento con escasa toxicidad y buenos resultados que puede plantearse como primera alternativa.

Presentamos los resultados obtenidos al tratar esta patología mediante radiocirugía con Gamma Knife® (GK). En grupos separados mostramos los resultados observados en aquellos pacientes diagnosticados de dolor facial atípico (DFA) y los correspondientes a los pacientes afectados de neuralgia asociada a esclerosis múltiple (EM). También se han evaluado a los pacientes retratados por recidiva o persistencia.

Pacientes y métodos:

Se han incluido en esta presentación a 213 casos con seguimiento (de 274 casos tratados entre julio de 1994 y agosto del 2008), 97 pacientes con compresiones vasculares asociadas y NTT, 46 casos de DF. Hemos tratado 9 casos de EM y NTT. Por último, 20 pacientes han sido tratados en dos ocasiones y analizados aparte. La relación entre hombres (93) y mujeres (120) es respectivamente de 43,6% y 56,4%. La edad media de los pacientes ha resultado 64,5 años (21- 86 años). Habían sido intervenidos previamente 90 casos (42% de la serie), utilizando otras técnicas quirúrgicas que han incluido: termocoagulación en el ganglio de Gasser 66% (59 casos); compresión del ganglio de Gasser 19% (17 casos); descompresión microvascular 12% (11 casos) e inyección de glicerol 3% (3 casos). En 64 casos (30% de la serie) hemos observado diversos grados de hipoestesia en la exploración previa al tratamiento. El seguimiento medio ha sido de 26,19 meses (9-136,5 meses).

En todos los casos, hemos realizado una resonancia magnética cerebral (RM) de alta resolución en condiciones estereotáxicas (Fig. 1) y se ha realizado una planificación utilizando Gamma plan®. Finalmente se ha irradiado el nervio trigémino de los pacientes en la Gamma Knife® (Fig. 2.), se trata de una unidad formada en la actualidad por 192 fuentes de cobalto-90 convergentes y que permite aplicar tres tipos de colimadores (de 4 mm., 8 mm. y 16 mm.), con lo que se pueden realizar tratamientos sobre lesiones muy irregulares y con una precisión de 0,2 mm., este aspecto es muy importante cuando se trata el nervio trigémino.

Hemos efectuado un disparo (forma de describir la irradiación con un isocentro y utilizando un colimador) sobre la porción retrogasseriana del nervio trigémino (Fig. 3), tras una localización cuidadosa empleando cortes de 0,7 mm (adquisición 3D) en una RM de 1.5 Tesla. Hemos efectuado asimismo una TAC cerebral para confirmar la ausencia de distorsión y la correcta localización con respecto a estructuras óseas en cada caso. La dosis máxima media ha resultado 84 Gy (60,2-120).

Los pacientes han sido evaluados cada seis meses mediante consulta y exploración neurológica o mediante contactos periódicos con sus neurólogos a fin de valorar su

situación clínica global, se ha realizado un RM cerebral a los pacientes trascurrido un año del tratamiento.

Resultados:

Hemos clasificado la respuesta al tratamiento en cuatro grupos: R1 ausencia de dolor sin medicación; R2 ausencia de dolor con medicación (mismas o menores dosis); R3 disminución significativa del dolor con medicación; R4 ausencia de respuesta.

En la NTT, un 74,15% de los pacientes no presenta dolor en la última revisión: R1 34,7%; R2 39,45%. En un 14,3% existe una disminución significativa del dolor (R3). En conjunto, han mejorado el 88,45% de pacientes en este grupo. Cuando hemos valorado los diferentes subgrupos de pacientes en esta categoría, vemos que no tienen dolor el 69% de los pacientes con compresión vascular asociada y un 52% con intervenciones previas. El tiempo medio de respuesta en este grupo ha sido de 2,6 meses (0-23,7 meses). El dolor ha reaparecido en 31 pacientes (21% de los que no tenían dolor), habiendo ocurrido una segunda respuesta en 14 pacientes (45% de los casos con recidiva del dolor), el tiempo medio de aparición de esta segunda respuesta ha sido de 7,8 meses (0,5-42,1 meses). En 34 pacientes (23% de este grupo) hemos observado disestesias, disminución de la sensibilidad, o incremento de la hipoestesia previa.

En el DFA, un 34,8% de pacientes está sin dolor (R1 10,9%, R2 23,9%) y han mejorado significativamente (R3) un 26,1%. En total, la mejoría del dolor ha sido evidente en el 60,9% de los casos en este grupo. En un 39,1% de los casos no hemos observado ninguna respuesta (R4). El tiempo medio de respuesta en este grupo ha sido similar al previo: 2,35 meses (0-11 meses). El dolor ha reaparecido en 8 pacientes (50% de los que no tenían dolor) pasados por término medio 7,14 meses (1-11,8 meses) y hemos observado una segunda respuesta en 3 pacientes (37,5% de los casos con recidiva del dolor). En 11 pacientes han ocurrido disestesias o disminución de la sensibilidad facial previa tras el tratamiento (23,9%).

En los pacientes con EM, el 56% están sin dolor (R1 2 casos y R2 3 casos), un 22% ha mejorado (R3 2 casos) y un 22% no ha cambiado (R4 2 casos). Un caso presentó hipoestesia post tratamiento (11% de este grupo).

En los 20 pacientes con NTT tratados en dos ocasiones, el dolor mejoró totalmente en el 80% de casos en este grupo: R1 en 45% (9 casos); R2 en 35% (7 casos). El 10% de estos pacientes mejoró significativamente (R3 2 casos) y el 10% no ha experimentado ningún cambio (R4 2 casos). El tiempo medio de respuesta ha sido similar al de los grupos previos: 3,9 meses (0-14 meses) y un paciente sin dolor recidivó a los 14 meses, volviendo a permanecer sin dolor pasados otros 4 meses. En 12 pacientes (60% de casos en este grupo) hemos observado disestesias, hipoestesia o incremento de la ya existente.

Discusión:

El uso de la radiocirugía ha ido progresando en las últimas dos décadas. Desde el estudio cooperativo inicial de Kondziolka, Lunsford y cols. (1), se ha descrito hasta un 80% de pacientes afectados de neuralgia típica del trigémino, que han mejorado con un riesgo bajo de afectación sensitiva (2,3). Se ha propuesto como la terapia menos cruenta, más efectiva y con menos riesgo de las existentes actualmente, recomendando su uso precoz cuando no se obtiene la respuesta adecuada con la medicación (4). Se ha observado asimismo que los pacientes que no han sido intervenidos previamente evidencian mejores resultados (5). En nuestra experiencia, se pueden esperar una leve disminución en la respuesta de los pacientes intervenidos previamente. Otros factores importantes a la hora de valorar la aplicación de este tratamiento han sido la situación sensitiva de los pacientes antes de la radiocirugía: si presentan los pacientes una sensibilidad normal, tienen mayor posibilidad de mejoría sin hipoestesia residual. La dosis máxima aplicada sobre el nervio también es importante, una dosis por debajo de 70 Gy se acompaña de una posibilidad mucho menor de mejoría, y una dosis máxima por encima de 90 Gy se acompaña de mayor posibilidad de hipoestesia sin que se incremente la posibilidad de mejoría respecto al dolor. La cercanía de la zona irradiada al tronco del encéfalo también es importante (6), pues si se incrementa la dosis de radiación que llega al tronco del encéfalo aumenta la posibilidad de hipoestesia y de disestesias en los pacientes tratados.

Existe la posibilidad de un nuevo tratamiento mediante radiocirugía en los pacientes con respuesta inicial positiva y recidiva mantenida (6). La posibilidad de disestesias o hipoestesia en este grupo es mucho mayor y este factor se debe tener en cuenta cuando se evalúan estos casos.

En los pacientes con EM y NTT, la posibilidad de respuesta es menor que en el resto de los pacientes del grupo, pero no se acompaña de mayores efectos secundarios y este tratamiento también es una posibilidad en este grupo (7).

Con respecto a los pacientes con DFA, muy probablemente los pacientes que se benefician de la radiocirugía son aquellos con formas de NTT algo atípicas, los dolores faciales de otro origen no responden. Considerando la posibilidad de efectos secundarios observada, es factible intentar este tratamiento también en este grupo indicándoles a los pacientes las limitaciones de los resultados.

En conclusión, la radiocirugía con G.K. es un tratamiento no invasivo que ha demostrado buenos resultados con una morbilidad tolerable y poco frecuente. Nuestros resultados son similares a los publicados en otras series y por lo tanto también es reproducible aplicando los mismos criterios de indicación y tratamiento.

Referencias:

- 1.- Kondziolka D, Lundsford LD, Flickinger JC, Young RF, Vermeulen S, Duma CM et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia a multiinstitutional study using the gamma unit. J Neurosurg 1996; 84: 940-5.
- 2.- Tawk RJ, Duffy-Fronckowiak M, Scott BE, Alberico RA, Diaz AZ, Podgorsak MB, et al. Stereotactic Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: detailed analysis of treatment response. J Neurosurg 2005; 102: 442-9.
- 3.- Régis J, Metellus Ph, Hayashi M, Roussel Ph, Donnet A, Bille-Turc F. Prospective controlled trial of Gamma Knife surgery for essential trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2006; 104: 913-24
- 4.- Martínez NE, Martínez R, Rey G, Gutierrez J, Burzaco J, Bravo G. Tratamiento mediante radiocirugía con Gamma Kinfe de la neuralgia del trigémino y del dolor facial atípico. Rev Neurol 2006; 42 (4): 195-201.
- 5.- Sheehan J, Pan H, StroilaM, Steiner L. Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: outcomes and prognostic factors. J Neurosurg 2005; 102: 434-41..
- 6.- Regis J, Arkha Y, Yomo S, Murata N, Roussel P, Donnet A, Peragut JC. Radiosurgery in trigeminal neuralgia: long-term results and influence of operative nuances. Neurochirurgie. 2009; 55(2):213-22.
- 7.- Rogers CL, Shetter AG, Ponce FA, Fiedler JA, Smith KA, Speiser BL. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. J Neurosurg. 2002 ;97(5 Suppl):529-32.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Valentín Mateos

Han pasado dos décadas desde la llegada de los triptanes al arsenal terapéutico del neurólogo, acontecimiento que no sólo fue bien recibido por los pacientes con migraña sino por la colectividad neurológica en tanto las cefaleas en general y la migraña en particular cobraron un protagonismo del que hasta entonces habían carecido. Años más tarde médicos y pacientes asistimos a la comercialización del topiramato que extendió el protagonismo a una faceta del tratamiento de la migraña poco extendida en nuestra colectividad (de médicos y de pacientes). Ambos protagonistas, los triptanes con su competencia entre ellos mismos y con los AINE, y el topiramato y resto de fármacos preventivos recordados al abrigo de este han conformado el armazón sobre el que médicos y pacientes hemos trabajado en estos años para mejorar la calidad de vida del paciente con migraña.

Ahora, después de muchas esperanzas que se quedaron por el camino, asistimos a un nuevo auge de fármacos con potencial eficacia en el tratamiento, sea sintomático o preventivo, de la migraña. En la primera de las vertientes, la sintomática, el protagonismo hay que dárselo a los antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y a los fármacos que han indagado el potencial del receptor serotoninérgico 1F en tanto ambas opciones tienen expectativas reales para convertirse en fármacos de uso cotidiano en nuestras consultas a corto plazo. En lo que se refiere a la vertiente preventiva, el protagonismo cae del lado de la Toxina Botulínica, con indicación ya oficial para el tratamiento de la migraña crónica en algunos países de nuestro entorno.

Los antagonistas del CGRP, con Telcagepant al frente de ellos, han mostrado una eficacia cuando menos superponible a los triptanes a la par que parecen mejorar las tasas de recurrencia constatados con aquellos. Además, cabe invocar el plus de seguridad-tolerabilidad que les acompaña, tanto en la vertiente vascular como en lo que a síntomas de sistema nervioso central se refiere. La constatación de una inesperada tasa de toxicidad hepática con su uso continuado ha obligado a revisar su perfil de seguridad y, en consecuencia, retrasar su llegada al mercado.

Los agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1F}, con el COL-144 a la cabeza, también han aportado datos clínicos claramente positivos en lo que a eficacia se refiere y, además, sin actuar por un mecanismo claramente vasoconstrictor lo que posibilitará, caso de llegar a comercializarse, su utilización más segura en algunos colectivos de pacientes en los que no deja de producir cierto temor la utilización de triptanes, bien por su potencial riesgo vascular o bien por haber desarrollado “triptan-like chest symptoms”.

La eficacia de los antagonistas del CGRP y de los agonistas 5-HT_{1F} refuerza la conveniencia de indagar más en el componente neural de la migraña, hoy en día fuera de toda duda. Los antagonistas de los receptores V1 vanilloides, el AMPA y la

vía del kainato van en esta misma línea. Esperemos que alguna de ellas cristalice en una opción terapéutica real sobre la que podamos disertar en cursos de cefalea a celebrar en los próximos años.

En lo que al tratamiento preventivo se refiere están bien sentadas las indicaciones de su uso (aunque con diferencias de matices entre un lado y otro del Atlántico) y, al menos en nuestro medio, el colectivo de neurólogos tiene bien asumida su utilidad y su necesidad para, al menos, una tercera parte de los pacientes con migraña. Conseguir una reducción del 50% de crisis ha pasado a ser el objetivo esperado con esta modalidad de tratamiento en la que hemos podido recuperar viejas moléculas (algunos betabloqueantes, la flunaricina, algunos agonistas serotoninérgicos), hemos incorporado otras de utilidad conocida en otras patologías (algunos tricíclicos, antidepresivos duales, lisinopril o candesartan) y hemos puesto la esperanza en cada nuevo neuromodulador que llegaba al mercado, aunque su destino inicial fuera la epilepsia o el dolor neuropático. Por el camino se nos han caído (al menos de momento) algunas moléculas en las que se había puesto mucha esperanza en tanto actuarían sobre el “core” de la migraña, el fenómeno de la depresión cortical propagada, como ha sido el caso de Tonabersat. Es de esperar que suceda aquí lo mismo que con los primeros antagonistas del CGRP o los primeros agonistas parciales 5-HT_{1F} que, como todos recordamos, fueron abandonados en la suposición de que no eran eficaces.

En el orden práctico, la auténtica novedad en lo que a prevención se refiere viene representada por la Toxina Botulínica tipo A cuyo camino hasta confirmar la eficacia en un subtipo concreto de pacientes con migraña ha sido largo y plagado de resultados negativos. Sin embargo, los resultados de los estudios PREEMPT1 y PREEMPT2, publicados el pasado verano en Cephalalgia, han permitido constatar su eficacia en la migraña crónica y, en consecuencia, que la toxina tenga esta nueva indicación terapéutica.

Fuera de lo que cabría considerar “tratamiento farmacológico” ha sido creciente en estos años el interés por las técnicas de neuromodulación, técnicas que serán objeto de otra ponencia.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

*All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Bahram Mokri

MR imaging has truly revolutionized our knowledge of spontaneous intracranial hypotension (SIH). A substantially larger number of patients are now diagnosed and a broader clinical and imaging spectrum of the disorder is recognized. It is now clear that SIH nearly always results from spontaneous CSF leaks with the great majority of the leaks at the level of the spine and only rarely at the skull base. Considerable variability exists in clinical manifestations, including the headaches which remain the most common manifestation.

Although the typical headache is an orthostatic headache many patients have additional or other types of headaches including exertional headaches, lingering non-orthostatic headaches, thunderclap-like onset headaches, paradoxical postural headaches, second-half-of-the-day headaches, etc. Not all headaches in the CSF leaks are orthostatic and not all orthostatic headaches are caused by intracranial hypotension or CSF leaks. Furthermore, imaging and CSF findings also reveal considerable variability, including patients who may display CSF opening pressures that are consistently within normal limits or head MRIs that may not show abnormal pachymeningeal enhancement. The core pathogenic factor is decreased CSF volume as the independent variable, while CSF pressures, clinical manifestations, and MRI abnormalities are variable and are dependent on loss of CSF volume. Epidural blood patch (EBP) has emerged as the treatment of choice for patients who fail initial conservative measures. However, response to EBP in spontaneous leaks is far less impressive than in post-lumbar puncture headaches.

Epidural injection of fibrin glue or blood plus fibrin glue are sometimes selectively considered. Surgery is typically saved as the last option. In spontaneous leaks, the anatomy of the leak is frequently complex and quite different from a simple hole or rent as might be seen in post-lumbar puncture headaches. These two entities should not be equated. At least a significant minority of the patients with spontaneous CSF leaks have pre-existing dural weakness, likely based on a disorder of connective tissue matrix. There is also a considerable variability in the rate of leakage of CSF in these patients. This can create diagnostic challenges and novel diagnostic techniques are evolving to address the fast- and slow-flow leaks. A large majority of the patients make excellent recovery spontaneously, with conservative measures, with epidural injections, or surgery. A small minority, however, continue to remain symptomatic.

Subdural hematomas many complicate CSF leaks, may become symptomatic, and create therapeutic challenges but, fortunately, uncommonly. Rarely, cerebral venous thrombosis may develop. Sometimes, after treatment of spontaneous CSF leaks, a rebound intracranial hypertension may occur which is likely self-limiting.

Superficial siderosis and elongated spinal extra arachnoid cysts and resultant myelopathies are among very rare consequences.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Julio Pascual

Las cefaleas provocadas por esfuerzo comprenden la cefalea desencadenada por tos y otros Valsalvas, la cefalea desencadenada por el ejercicio físico prolongado y la cefalea desencadenada por el acto sexual. La cefalea por la que somos consultados más frecuentemente es la cefalea tusígena. La cefalea tusígena primera es propia de personas mayores de 50 años y cede con indometacina. La cefalea tusígena secundaria suele comenzar en épocas más tempranas de la vida y es sintomática de una lesión de fosa posterior, casi siempre una malformación de Chiari tipo I. La cefalea por ejercicio físico prolongado y la cefalea sexual probablemente sean la misma cefalea con diferente esfuerzo desencadenante. La cefaleas por ejercicio y sexual primarias acontecen característicamente entre los 20 y los 40 años de edad, son similares en buena parte de sus características a la migraña y suelen ceder con beta-bloqueantes. Por el contrario, las cefaleas por ejercicio y sexual secundarias pueden aparecer a cualquier edad y las etiologías más frecuentes para las mismas son, por este orden, la hemorragia subaracnoidea y los procesos expansivos intracraneales.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Jesús Porta-Etessam

La cefalea y el mareo son dos de los síntomas más frecuentes por los que se acude a la consulta externa del neurólogo. Una de las asociaciones más interesantes es la que existe entre la migraña y el vértigo. De todos los términos utilizados en la literatura para denominar este cuadro posiblemente la que define con más certeza esta relación sea la de vértigo recurrente asociado a la migraña, que debemos considerar con entidad propia. La migraña y el vértigo son dos cuadros clínicos con tendencia a concurrir en base posiblemente a su fisiopatología, debemos ser capaces de reconocer el tipo de alteración neurootológica que padece nuestro paciente para poder dirigir las pruebas diagnósticas y realizar un tratamiento satisfactorio. Además el adecuado diagnóstico del vértigo recurrente asociado a la migraña nos permitirá un tratamiento específico.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Carles Roig

Alteraciones visuales en las cefaleas.

Realizamos una revisión de los principales síntomas visuales (déficit de AV, diplopia) que se presentan en las cefaleas primarias y secundarias. En la migraña focalizamos los datos del aura visual migrañosa típica, de la infrecuente migraña retiniana y de las complicaciones visuales de la migraña. Se presenta el estudio de una serie de pacientes con aura sin cefalea. En las cefaleas secundarias se revisan los diagnósticos que asocian pérdida de visión o diplopía con cefalea, de mecanismo vascular, por hipertensión intracraneal, por mecanismo inflamatorio (incluida la migraña oftalmopléjica) y las cefaleas atribuidas a alteraciones oculares.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Margarita Sánchez del Río González

Durante los últimos 30 años se han producido grandes avances en el conocimiento de las cefaleas. Dentro de este amplio grupo de dolores de cabeza sin duda los mayores logros se han producido en el campo de la migraña y la cefalea en racimos.

Los importantes descubrimientos en la genética de la migraña hemipléjica familiar, en la que hay al menos descritos tres genes implicados, han permitido demostrar un estado de hiperexcitabilidad neuronal que favorece la vulnerabilidad del sistema de dolor. Estos hallazgos se ven reforzados por los estudios de neuroimagen funcional, en los que se vislumbra una compleja trama de centros neuronales repartido a lo largo de todo el sistema nervioso central, constituyendo una red de dolor. Un desequilibrio manteniendo entre centros inhibidores de dolor y centros facilitadores podrían hipotéticamente favorecer la aparición de dolor crónico. Durante la presentación se revisaran los estudios que demuestran qué centros de dolor se activan en las diferentes cefaleas y qué papel desarrollan en la fisiopatología de los dolores de cabeza. El objetivo final de todas estas investigaciones es proporcionar futuras dianas terapéuticas, algunas de las cuales están en marcha en la actualidad con éxito.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)

Stephen Silberstein

Headache is one of the most common nervous system disorders in existence.[1] The International Headache Society (IHS) diagnostic criteria for headache disorders have been revised.[2] (International Classification of headache Disorders-2; ICHD-2; 2004) Headache disorders are classified as episodic (<15 headache days per month) or chronic (≥15 headache days per month for more than 3 months).[3]

Migraine is a primary episodic headache disorder characterized by various combinations of neurologic, gastrointestinal, and autonomic changes. The ICHD-2 (ICHD-2; 2004) provides criteria for a total of seven subtypes of migraine.[3]

Chronic daily headache (CDH) is a heterogeneous group of headache disorders that includes chronic migraine (CM), chronic tension-type headache (CTTH), and other headache types that occur 15 or more days a month in the absence of structural or systemic disease[4] and affects 4% to 5% of the general population worldwide.[5-7] Patients with CDH often overuse acute headache medications and have greater disability and lower quality of life than patients with episodic headache.[7-9] Many patients with chronic headaches do not respond optimally to pharmacotherapy.[10] Efficacy of currently available preventive medications is limited, and their use is associated with potentially disabling side effects, such as fatigue, drowsiness, weight gain, and cognitive impairment.

Peripheral nerve blocks are used to treat different headache disorders and can provide rapid relief from headache and associated symptoms. They are generally safe and relatively easy to perform, but few rigorous studies on their efficacy for headaches have been performed. Botulinum neurotoxin (BoNT) has been studied extensively as a preventive headache treatment of long duration of action and high tolerability.

Nerve Blocks for Headache – Background

Peripheral nerve blockade is used to suppress pain based on the ability of local anesthetics to selectively block sensory fibers at relatively low concentrations. Block duration depends on the dose and the pharmacokinetic properties of the anesthetic.

Local anesthetics (LAs) are weak bases that are available as salts and are divided into the ester and amide categories. Esters tend to be more allergenic and have relatively short durations of action. The amides include the most commonly used drugs (lidocaine, mepivacaine, bupivacaine, and prilocaine); they are generally hypoallergenic and well tolerated. All LAs inhibit neural activity by interfering with sodium and potassium currents, thus preventing depolarization. Since their diffusion across nerve membranes is related to myelin thickness, they tend to diffuse faster into C fibers than into A fibers, sparing motor function at clinical dosages.

All LAs are absorbed systemically; adverse effects depend on the amount used. LAs diffuse well throughout the dermis; multiple injection sites may not be necessary. If further anesthesia is required, inserting the needle through already anesthetized skin is ideal.

Bupivacaine, lidocaine, mepivacaine, and prilocaine have been used to treat head pain. The latter three have similar potency (about that of bupivacaine) with a mid-range duration of action. Lidocaine (1% solution) has an onset of action at 4-8 minutes and a duration of 1-2 hours. Bupivacaine (0.25%-0.50% solution) has a more prolonged action, with onset in 8-12 minutes and a duration between 4 and 8 hours. Many choose to combine lidocaine with bupivacaine, and some add a corticosteroid medication, such as triamcinolone (Kenalog®) or methylprednisolone (Depo-medrol®).

Greater Occipital Nerve Block

The greater occipital nerve (GON) is the primary branch of the C₂ root and innervates the scalp from the level of the external occipital protuberance to the vertex. It is located approximately 1/3 of the distance on a line from the external occipital protuberance to the center of the mastoid. It is adjacent to the occipital artery and can be located by palpating for this artery. Injecting approximately 2cm lateral to the external occipital protuberance is another useful approximation of the location of the GON. Approximately 3-5cc of bupivacaine or lidocaine, or a mixture of the two, injected in the area of the GON, is often used.

GON block reports in migraine have been generally positive, although controlled studies are rare. In one study of 19 patients with acute migraine and allodynia, headache was relieved in 17, and allodynia decreased in all.[11] In another study of 25 migraine patients, 60% of subjects had significant improvement of migraine pain within 5 minutes of injection [12]. Long-lasting relief was seen in 26 of 54 migraine patients who received a unilateral GON block with lidocaine and methylprednisolone [13].

GON block is frequently combined with trigger-point injections, carried out by injecting local anesthetics into tender areas in the cervical paraspinal or trapezius muscles. A comparative study of the benefits of GON block in chronic daily headache (CDH) was done; it failed to show a benefit of adding the corticosteroids triamcinolone to local anesthetics.[14]

GON blockade, often in combination with corticosteroids, is effective in the acute, and perhaps preventive, treatment of cluster headache (CH). In a study of 14 CH patients treated with GON block, four had a good response and five had a moderate response [15]. In a double-blind, placebo-controlled study of GON block ipsilateral to the pain side in CH patients, Ambrosini [16] found that 80% of the treated group responded and none in the placebo (saline injection) group improved. Most patients maintained the effect for at least four weeks. Afridi [13] found that 12 of 22 CH patients responded to GON block and the response generally lasted for weeks. In the same study, tenderness around the GON seemed to be predictive of a good response to GON block in both migraine and CH patients, although the degree of anesthesia was not.

Unusual adverse effects of GON block have been reported, including local alopecia [17] and Cushing's syndrome (from corticosteroids). [18]

Lesser Occipital Nerve (LON) Block

The lesser occipital nerve (LON) is primarily derived from the cervical plexus (C₂, C₃) and supplies the inferior scalp and upper neck skin. It can be blocked by injecting L.A. 2/3 of the way to the mastoid on the same line used for GON block.

Data supporting the use of LON is nonexistent, but many reports of successful trigger point injection therapy have involved patients who were injected in the region of the LON.

Auriculotemporal Nerve (ATN) Block

The auriculotemporal nerve (ATN), a branch of the mandibular division of the trigeminal nerve, supplies sensation over the ear and temporalis muscle. Blockade can be done by injecting LA superior to the posterior portion of the zygoma just anterior to the ear. Evidence for the effectiveness of ATN blockade in any headache disorder is lacking. The ATN block is a component of the so-called circumferential block of the scalp, which involves GON, ATN, and supraorbital/ supratrochlear blocks, which, when done bilaterally, essentially anesthetize the entire scalp.

Supraorbital and Supratrochlear Nerve Blocks

These branches of the ophthalmic division of the trigeminal nerve pass through the orbit above the orbital ridge and are easily accessible to neural blockade. The supratrochlear nerve is blocked by inserting the needle just above the eyebrow over its medial border and injecting approximately 1-2 cc of LA. To anesthetize the supraorbital nerve, which runs approximately 2cm lateral to the supratrochlear nerve, the needle can be advanced through the same puncture that was used for the supratrochlear nerve, and again 1-2 cc of LA can be injected.

The mechanism by which peripheral neural blockade works is unclear. It is unclear how blocking cervical roots or trigeminal nerve branches affect migraine or cluster. Acute relief may result from a reduction in afferent tone. There is convergence between the cervical and trigeminal systems level and changes in one can modulate the other [19-22]. How might long-term improvement result from anesthesia that lasts, at most, 12 hours? Perhaps “breaking a pain cycle,” related to a “turning off” of central sensitization occur when cervical or trigeminal afferents is temporarily reduced or blocked.

Botulinum Neurotoxin

The 7 BoNT serotypes (A, B, C1, D, E, F, and G) produced by *Clostridium botulinum* are synthesized as single-chain polypeptides. All serotypes inhibit acetylcholine release, although their intracellular target proteins, physiochemical characteristics, and potencies are different.[23,24] Botulinum toxin type A (BoNTA) has been the most widely studied serotype for therapeutic purposes.[23]

Currently, BoNT is available for clinical use in the US as onabotulinumtoxinA (Botulinum toxin type A) branded as BOTOX® (Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) and abobotulinumtoxinA (another Botulinum toxin type A) branded as Dysport® (Ipsen Ltd., Slough, UK), **incobotulinumtoxinA** (Another Botulinum toxin type A) **branded as XEOMIN®** (Merz Pharmaceuticals, Greensboro, NC) and the BoNTB product

rimabotulinumtoxinB branded as Myobloc®/Neurobloc® (Solstice Neurosciences, Inc., South San Francisco, CA, USA/Solstice Neurosciences Ltd., Dublin, Ireland).

Mechanism of Action of Botulinum Toxin in Headache

BoNT inhibits the release of acetylcholine at the neuromuscular junction by binding to motor or sympathetic nerve terminals, then entering the nerve terminals and inhibiting the release of acetylcholine, thereby blocking neuromuscular transmission. This inhibition occurs as the BoNT cleaves one of several proteins integral to the successful docking and release of acetylcholine from vesicles situated within nerve endings. Following intramuscular injection, BoNT produces partial chemical denervation of the muscle, resulting in a localized reduction in muscle activity. [23,24]

The association between BoNTA use and the alleviation of migraine headache symptoms was discovered during initial clinical trials of BoNTA treatment for hyperfunctional lines of the face. [25] BoNTA therapy has been used for a variety of disorders associated with painful muscle spasms. Because migraine attacks are frequently associated with muscle tenderness, [26] it was generally believed that intramuscular BoNTA might prevent abnormal sensory signals in the affected muscle from arriving to the central nervous system. If abnormal muscle physiology can trigger migraine, one would predict that BoNTA treatment would work prophylactically only in patients whose migraine attacks develop on the heels of episodic or chronic muscle tenderness.

BoNTA may inhibit central sensitization of trigeminovascular neurons, which is believed to be key to migraine's development and maintenance. [27-30]. Oshinsky et al used a preclinical model of sensitizing dorsal horn neurons in the trigeminal nucleus caudalis (TNC) following chemical stimulation of the dura as a model for testing the effects of BoNTA on central sensitization. They used single neuron electrophysiology of second sensory neurons in the TNC with cutaneous receptive fields and microdialysis of the TNC to evaluate the effects of pretreatment of the periorbital region of the rat with BoNTA. In saline-treated animals, extracellular glutamate increased steadily after 100 min following the application of inflammatory soup to the dura. The increase of glutamate reaches ~3 times the basal level at 3 h after the inflammatory soup. Electrophysiologic recordings of neurons in the TNC before and after sensitization confirmed these data. Following the inflammatory soup, there was an increase in the magnitude of the response to sensory stimuli and an increase in the cutaneous receptive field of the second sensory neurons in the TNC.

Afferent-afferent communication happens in the nerve through axon-axon glutamate secretion, and at the level of the ganglion thorough nonsynaptic release of glutamate and peptides (CGRP and SP) Oshinsky's proposal is as follows: Following chemical stimulation of the dura during a migraine attack and in their rat model, the dural afferents may communicate with other trigeminal afferents on the ophthalmic division of the trigeminal nerve and recruit them to secrete glutamate and neuropeptides. This

would recruit more afferents spreading activation and sensitization. The number of afferents activated on the dura is small compared with the total number of afferents in the whole trigeminal system, so activation of the dural afferents alone may not be sufficient to produce the large changes in the CNS that lead to central sensitization.

Oshinsky et al measured the extracellular level of glutamate following a 5-minute chemical stimulation of the dura and found that there is a 2- to 3-fold increase more than 1.5 hours following the stimulation. This increase was blocked by pretreating the face of the rat with BoNTA. Producing the large changes in extracellular glutamate in the CNS requires a massive sensory activation. The afferents of the dura may recruit the afferents of the face and head, which leads to the sensitization of these areas seen in human and animal studies. Botulinum toxin may block the axon-to-axon and interganglionic communication of the afferents and thus prevent central and peripheral sensitization outside of rat dura. Electrophysiologic studies confirmed that there is no change in the magnitude of the sensory response in the TNC neurons or their receptive field in the BoNTA rats following the inflammatory soup. These data show that peripheral application of BoNTA prevents central sensitization elicited by stimulation of the dura with inflammatory mediators.[31]

Botulinum Neurotoxin Type A (BoNT-A) for the Treatment of Migraine

The beneficial effect of BoNT-A in migraine treatment was first noted by patients who were given the toxin for the treatment of facial wrinkles [25]. Since then, a number of studies have been conducted to examine the efficacy of BoNT-A in migraine therapy (Table 1).

Botulinum Neurotoxin Type A for the Treatment of Chronic Daily Headache

Clinical Comparison of BoNT's Efficacy in Headache Disorders

Several randomized, double-blind, placebo-controlled studies support the efficacy of BoNT for the treatment of CDH. In a large, placebo-controlled study (N=355), Mathew et al [32] found that while BoNTA did not differ from placebo in the primary efficacy measure (change from baseline in headache-free days at day 180), there were significant differences in several secondary endpoints, including a greater percentage of patients with $\geq 50\%$ decrease in headache frequency and a greater mean change from baseline in headache frequency at day 180.[32] A subgroup analysis of patients not taking concomitant preventive agents (n=228) found that BoNTA patients had a greater decrease in headache frequency compared with placebo after 2 and 3 injections, and at most time-points from day 180 to 270.[27] In a similar study (N=702) by Silberstein et al,[4] which utilized several doses of BoNTA (75, 150, 225 U), the primary efficacy endpoint (mean improvement from baseline in headache frequency at day 180) was also not met. However, all groups responded to treatment, and patients taking 150 and 225 U of BoNTA had a greater decrease in headache frequency at day 240 than those taking placebo.[4]

More recently, the PREEMPT clinical program confirmed OnabotulinumtoxinA as an effective, safe, and well-tolerated headache prophylactic treatment for adults with CM. Two phase-3, multicenter studies (PREEMPT 1 & 2), that each had a 24-week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase followed by a 32-week open-label phase, enrolled 1384 patients with CM. All patients received the minimum intramuscular (IM) dose of 155 U of OnabotulinumtoxinA administered to 31 injection sites across 7 head and neck muscles using a fixed-site, fixed-dose injection paradigm. In addition, up to 40 U OnabotulinumtoxinA, administered IM to 8 injection sites across 3 head and neck muscles, was allowed using a modified follow-the-pain approach. Thus, the minimum dose was 155 U and the maximum dose was 195 U (Table 1).[33] Statistically significant reductions from baseline for frequency of headache days after BoNTA treatment compared with placebo treatment in both PREEMPT 1 & 2 ($P=.006$; $P<.001$) were observed. Statistically significant improvement from baseline after OnabotulinumtoxinA compared with placebo treatment was seen for headache episodes in PREEMPT 2 ($P=.003$). Pooled analysis demonstrated that OnabotulinumtoxinA treatment significantly reduced mean frequency of headache days (-8.4 OnabotulinumtoxinA, -6.6 placebo; $P<.001$) and headache episodes (5.2 OnabotulinumtoxinA, -4.9 placebo; $P=.009$). Additionally, for several other efficacy variables (migraine episodes, migraine days, moderate or severe headache days, cumulative hours of headache on headache days, and proportion of patients with severe disability), there were significant between group differences favoring OnabotulinumtoxinA. The PREEMPT results showed highly significant improvements in multiple headache symptom measures and demonstrated improvement in patients functioning, vitality, psychological distress, and overall quality of life. Multiple treatments of 155 U up to 195 U per treatment cycle administered every 12 weeks were shown to be safe and well tolerated.[34-36]

Studies evaluating the efficacy of BoNTA in CTTH have been inconsistent. A double-blind, randomized, placebo-controlled study[37] of 300 patients found that while all treatment groups, including placebo, improved in mean change from baseline in CTTH-free days per month (primary endpoint) at day 60, BoNTA did not demonstrate improvement compared with placebo at any dose or regimen (50 to 150 U). However, a significantly greater percentage of patients in three BoNTA groups at day 90 and two BoNTA groups at day 120 had $\geq 50\%$ decrease in CTTH days than the placebo group.[37] Furthermore, a review evaluating clinical studies of TTH supports the benefit of BoNTA in reducing frequency and severity of headaches, improving quality of life and disability scales, and reducing the need for acute medication,[38] while another review, which also included studies with both BOTOX® and Dysport®, concluded that randomized, double-blind, placebo-controlled trials present contradictory results attributable to variable doses, injection sites, and frequency of treatment.[39]

Adverse Events Associated With BoNT Use

More than two decades of clinical use have established BoNTA as a safe drug[24] with no systemic reactions in clinical trials for headache. Rash and flu-like symptoms can rarely occur as a result of an allergic reaction.[24] However, serious allergic reactions have never been reported. Injection of anterior neck muscles can cause dysphagia (swallowing difficulties) in some patients.[24] Dysphagia and dry mouth appear to be more common with injections of BoNTB (Myobloc[®]) because of its wider migration pattern.[24] The most common side effects when treating facial muscles are cosmetic and include ptosis or asymmetry of the position of the eyebrows.[24] Another possible, but rare, side effect is difficulty in holding the head erect because of neck muscle weakness.[24] Headache patients occasionally develop a headache following the injection procedure, although some have immediate relief of an acute attack. The latter is most likely due to trigger point injection effect.[24] Worsening of headaches and neck pain can occur and last for several days or, rarely, weeks after the injections because of the irritating effect of the needling and delay in the muscle relaxing effect of BoNT.[24]

Summary

Despite the paucity of data from controlled studies, peripheral nerve blocks are a viable treatment option for selected groups of headache patients. BoNT-A has a role in headache prevention for patients with chronic migraine. However, based on current data, the toxin cannot be recommended for patients with CTTH.

Table 1. BOTOX Dosing for Chronic Migraine, by Muscle

| Head/Neck Area | Total Number of Units (U) (Number of IM Injection Sites ^a) | |
|----------------------------------|--|---------------------------------|
| | Minimum Dose | Maximum Dose |
| Frontalis | 20 U (4 sites) | 20 U (4 sites) |
| Corrugator | 10 U (2 sites) | 10 U (2 sites) |
| Procerus | 5 U (1 site) | 5 U (1 site) |
| Occipitalis | 30 U (6 sites) | ≤40 U (5 U per site; ≤8 sites) |
| Temporalis | 40 U (8 sites) | ≤50 U (5 U per site; ≤10 sites) |
| Trapezius | 30 U (6 sites) | ≤50 U (5 U per site; ≤10 sites) |
| Cervical paraspinal muscle group | 20 U (4 sites) | 20 U (4 sites) |
| Total Dose Range: | 155 U 31 sites | 195 U ≤39 sites |

^aEach IM injection site = 0.1 mL = 5 U onabotulinumtoxinA.

Table2. Summary of randomized, double-blind, controlled studies of the efficacy of botulinum toxin type A (BoNTA) in the treatment of headache.

| Headache Type | Study Outcome |
|-------------------------------|--|
| Migraine | |
| Silberstein 2000[40] | <ul style="list-style-type: none"> Decreased migraine frequency and severity and acute medication use with BoNTA 25 U but not with BoNTA 75 U |
| Brin 2000[41] | <ul style="list-style-type: none"> Decreased migraine pain compared with PBO NEED TO DEFINE PBO with simultaneous frontal and temporal BoNTA injections |
| Evers 2004[42] | <ul style="list-style-type: none"> No difference from PBO in decreased frequency of migraine Greater decrease in migraine-associated symptoms with BoNTA 16 U |
| Saper 2007[43] | <ul style="list-style-type: none"> Decreased frequency and severity of migraine in BoNTA and PBO groups with no between-group differences |
| Elkind 2006[44] | <ul style="list-style-type: none"> Comparable decreases in migraine frequency in both BoNTA and PBO groups with no between-group differences |
| Chronic Migraine | |
| Mathew 2005[32] | <ul style="list-style-type: none"> No difference from PBO on primary efficacy endpoint—change in headache-free days from baseline at day 180 A significantly higher % of BoNTA patients had a $\geq 50\%$ decrease in headache days/month at day 180 compared with PBO. |
| Dodick 2005[27] | <ul style="list-style-type: none"> Greater decrease in headache frequency after 2 and 3 injections compared with PBO |
| Silberstein 2005[4] | <ul style="list-style-type: none"> No difference from PBO on primary efficacy endpoint- change in headache frequency from baseline at day 180 Greater decrease in headache frequency for BoNT-A 225U and 150U than PBO |
| Dodick (2009) | <ul style="list-style-type: none"> Two large P-C, D-B trials Follow the pain BoNT-A both safe and effective |
| Chronic Tension-Type Headache | |

| | |
|----------------------|---|
| Silberstein 2006[37] | <ul style="list-style-type: none">• No difference from PBO on primary efficacy endpoint—mean change from baseline in CTTH headache days• Greater percentage of BoNTA patients than PBO with $\geq 50\%$ reduction in headache frequency at 90 and 120 days for several doses of BoNTA |
|----------------------|---|

REFERENCES

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Headache: Hope Through Research. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. NIH publication 2002;-02-158.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1-96.
3. Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
4. Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, DeGryse RE, Turkel CC. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1126-1137.
5. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38:497-506.
6. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999;39:190-196.
7. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors and biannual follow-up. *Neurology* 2000;54:314-319.
8. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache* 2003;43:336-342.
9. Meletiche DM, Lofland JH, Young WB. Quality of life differences between patients with episodic and transformed migraine. *Headache* 2001;41:573-578.
10. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002;22:491-512.

11. Ashkenazi A, Young WB. The effects of greater occipital nerve block and trigger point injection on brush allodynia and pain in migraine. *Headache* 2005;45:350-354.
12. Cook BL, Malik SN, Shaw JW, Oshinsky ML, Young WB: Greater occipital nerve (GON) block successfully treats migraine within five minutes. *Neurology* 2006;66:A42(Abstract)
13. Afridi SK, Shields KG, Bholra R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes--prolonged effects from a single injection. *Pain* 2006;122:126-129.
14. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:415-417.
15. Peres MF, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2002;22:520-522.
16. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005;118:92-96.
17. Shields KG, Levy MJ, Goadsby PJ. Alopecia and cutaneous atrophy after greater occipital nerve infiltration with corticosteroid. *Neurology* 2004;63:2193-2194.
18. Lavin PJ, Workman R. Cushing syndrome induced by serial occipital nerve blocks containing corticosteroids. *Headache* 2001;41:902-904.
19. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 2002;125:1496-1509.
20. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 2003;126:1801-1813.
21. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes. *Cephalalgia* 2006;26:50-55.
22. Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE, Lange MC, Ribas LC, Werneck LC. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei. *Cephalalgia* 2001;21:107-109.

23. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes; a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001;8(suppl 5):21-29.
24. Mauskop A. The use of botulinum toxin in the treatment of headaches. *Pain Physician* 2004;7:377-387.
25. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Shoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (Botox) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:669-676.
26. Jensen R, Bendtsen L, Olesen J. Muscular factors are of importance in tension-type headache. *Headache* 1998;38:10-17.
27. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, deGryse R, Brin MF, Silberstein SD. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005;45:315-324.
28. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin Type A in pain management. *Headache* 2003;43:S109-S115
29. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004;107:125-133.
30. Oshinsky ML. Botulinum toxins and migraine: how does it work. *Practical Neurol* 2004;Suppl:10-13.
31. Oshinsky M, Poso-Rosich P, Luo J, Hyman S, Silberstein SD: Botulinum toxin A blocks sensitization of neurons in the trigeminal nucleus caudalis. *Cephalalgia* 2004;24:781(Abstract)
32. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C. Botulinum Toxin Type A (BOTOX) for the Prophylactic Treatment of Chronic Daily Headache: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache* 2005;45:293-307.
33. Dodick, D., Aurora, S., Turkel, C., and et al Preempt trials: Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine. 2009;
34. Diener H-C, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-814.

35. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-936.
36. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803.
37. Silberstein SD, Gobel H, Jensen R, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006;26:790-800.
38. Mathew NT, Kaup AO. The use of botulinum toxin type A in headache treatment. *Cur Treatment Options Neurol* 2002;4:365-373.
39. Rozen D, Sharma J. Treatment of tension-type headache with botox: a review of the literature. *Mt Sinai J Med* 2006;73:493-498.
40. Silberstein SD, Mathew N, Saper J, Jenkin S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment: for the Botox® Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000;40:445-450.
41. Brin MF, Swope DM, O'Brien C, Abbasi S, Pogoda JM: Botox for migraine: double-blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000;20:421-422.(Abstract)
42. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004;24:838-843.
43. Saper JR, Mathew NT, Loder EW, deGryse R, VanDenburgh AM: A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type A injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Med* 2007;(In Press)
44. Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A, deGryse R, Dimitrova R. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain* 2006;7:688-696.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.
© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

**All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden.*
© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.

[VOLVER / TO RETURN ↑](#)