



**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
ÁREA DE NEUROLOGÍA**

**RESPUESTA DEL USO DE TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES CON CEFALEA
CRÓNICA DIARIA: MIGRAÑA Y TIPO TENSIÓN EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DEL PERIODO 2010 AL 2014**

INVESTIGADORES:

**MARIA CATALINA UNDA MCFARLANE, RESIDENTE IV AÑO NEUROLOGÍA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL, UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
JULIANA VARGAS OSORIO, RESIDENTE IV AÑO NEUROLOGÍA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL, UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA**

COINVESTIGADORES Y ASESORES TEMÁTICOS:

**ANTONIO MEZA, NEURÓLOGO HOSPITAL MILITAR CENTRAL
LUISA GUZMAN, NEURÓLOGA HOSPITAL MILITAR CENTRAL**

CÓDIGO DEL PROYECTO: 2014-046

**BOGOTÁ D.C.
OCTUBRE DE 2015**

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	7
2. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	8
3. MARCO TEÓRICO	9
3.1 Cefalea crónica diaria	10
3.1.1 Fisiopatología.....	10
3.1.2 Clasificación	13
3.1.3 Diagnóstico.....	16
3.1.4 Tratamiento	18
3.1.5 Complicaciones.....	26
4. JUSTIFICACIÓN	26
5. OBJETIVOS.....	28
5.1 Objetivo Principal	28
5.2 Objetivos Específicos	28
6. METODOLOGÍA	28
6.1 Diseño del estudio	28
6.2 Lugar del estudio	28
6.3 Población blanco.....	28
6.4 Selección de la muestra.....	28
6.5 Criterios de Inclusión.....	28
6.6 Criterios de Exclusión.....	29
6.7 Variables	29
6.8 Instrumento.....	30
7. PLAN DE ANÁLISIS	31



8. ASPECTOS ÉTICOS.....	31
9. RESULTADOS	31
10. DISCUSIÓN.....	36
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS.....	43

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de cefalea crónica diaria ¹³	13
Tabla 2: Banderas rojas de cefalea ¹⁵	17
Tabla 3: recomendaciones claves para práctica	24
Tabla 4: mejores prácticas en neurología	26
Tabla 5. Matriz de variables	29
Tabla 6. Características de la población del estudio	32
Tabla 7. Evaluación de respuesta a la aplicación de toxina botulínica tipo A, según tipo de cefalea.	34

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Mecanismo de acción de la toxina botulínica A.	22
Gráfica 2. Sitios de aplicación de toxina ⁵¹	24
Gráfica 3. Días promedio de dolor y horas promedio de dolor por día, antes y después de la aplicación de toxina botulínica.	33
Gráfica 4. Intensidad del dolor según escala visual análoga del dolor (EVA), antes y después de la aplicación de toxina	34
Gráfica 5. Gráfico de cajas y bigotes: días promedio de dolor y horas promedio de dolor por día, antes y después de la aplicación de toxina botulínica según el tipo de cefalea...	35
Gráfica 6. Intensidad del dolor por EVA antes y después de la aplicación de la toxina, según el tipo de cefalea.	36

RESUMEN

Título: “Respuesta del uso de toxina botulínica en pacientes con cefalea crónica diaria: migraña y tipo tensión en el Hospital Militar Central del periodo 2010 al 2014”

Autores: Juliana Vargas Osorio (ju_lianita@hotmail.com), María Catalina Unda McFarlane (cataunda@gmail.com), Residentes de IV año Neurología.

Asesores temáticos: Antonio Meza, Luisa Guzmán. Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada.

Objetivo: Determinar la respuesta de Toxina Botulínica en pacientes con cefalea crónica diaria, tipo migraña crónica y cefalea tipo tensión en la clínica de toxina del Hospital Militar Central.

Metodología: Estudio descriptivo, de tipo observacional longitudinal en el que se evaluó la respuesta de uso de toxina en pacientes con cefalea crónica diaria, tratados en la clínica de toxina del Hospital Militar Central durante el periodo 2010 a 2014. La respuesta al uso de toxina se evaluó mediante escala visual análoga del dolor (EVA), días de dolor y horas de dolor por día; antes y después de la aplicación de toxina. También se evaluó la ocurrencia de eventos adversos.

Resultados: Un total de 30 pacientes participaron, de los cuales 25 eran mujeres y 5 hombres. La edad promedio de edad fue de 53 años, la mayor proporción de pacientes presentó un diagnóstico de cefalea tipo tensión (67%). Previo a la aplicación de toxina, la media global de días con dolor fue de 16 ± 9 al mes, con una duración promedio de 14 ± 9 horas diarias; 77% refirió que sus cefaleas eran severas, con una calificación de EVA por encima de 8. En el caso de cefalea tipo tensión, el promedio de días con dolor fue de 15 ± 9 con una duración diaria de $13,7 \pm 9$ horas. Para cefalea tipo migraña, el promedio fue de 20 ± 7 días con una duración de $13,7 \pm 8$ horas. Posterior a la aplicación de toxina botulínica, se encontró una reducción global en 10 días y 10 horas de dolor. Para la cefalea tipo migraña, la reducción del dolor fue de 11.5 y de 13.7 días al mes y para tipo tensión, la reducción del dolor fue en 10.3 horas y 7.9 en días. Después de la aplicación de toxina, el 20% manifestó que su dolor era severo. 33% presentó eventos adversos esperados y transitorios, principalmente dolor en el sitio de aplicación, disfagia y debilidad.

Conclusión: Se pudo determinar que en la población estudiada, el uso de toxina botulínica en pacientes con cefalea tipo migraña y tipo tensión tuvo una respuesta favorable y segura. La respuesta al uso de toxina se evidenció en una reducción de la frecuencia, duración e intensidad de dolor con una baja ocurrencia de eventos adversos esperados y transitorios.

Palabras clave: Cefalea crónica diaria, migraña, cefalea tipo tensión, toxina botulínica, tratamiento

1. INTRODUCCIÓN

La cefalea crónica diaria es un término descriptivo y no un término diagnóstico per se. Afecta gran parte de la población y es una de las razones de consulta más frecuentes en nuestro sistema de salud, en especial en los servicios de neurología. Tiene alta incidencia y se considera que afecta aproximadamente al 4% de la población¹

La cefalea crónica diaria es definida como la cefalea que se presenta por más de 15 días al mes, por más de 4 horas al día, durante por lo menos 3 meses en el año²; se considera una entidad primaria, es decir, no se debe a una patología que amenace la vida, sin embargo es claro que tiene un alto impacto en cada aspecto de la vida de las personas que la sufren. Afecta claramente su desempeño laboral, sus relaciones interpersonales y su salud mental³ Además se han realizado estudios clínicos en los cuales se evalúa la probabilidad de la presencia de factores de riesgo para presentar este tipo de cefalea y se han descrito varios, como son el sexo, la edad, la obesidad, la historia de cefaleas de alta frecuencia previamente (1 cefalea a la semana), el consumo de cafeína, consumo crónico de medicaciones abortivas de dolor por más de 10 meses, ansiedad, trastornos del ánimo y trastornos depresivos⁴.

Dada su alta frecuencia y cronicidad ha llevado en múltiples ocasiones a que se presente abuso de analgésicos y su tratamiento se ha convertido en un reto para los médicos tratantes. Se ha realizado múltiples estudios donde se evalúa placebo versus control y se ha demostrado gran mejoría en frecuencia y severidad, sin embargo se ha evidenciado la alta frecuencia de abandono de tratamiento por intolerancia, el cual es de aproximadamente 13 al 21%³.

Es por todas estas razones que es necesario evaluar otros tipos de tratamiento, dentro de los cuales se encuentra la toxina botulínica y otros tipos de tratamiento farmacológico, que ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes, teniendo como meta reducir la intensidad de las crisis de dolor y su frecuencia disminuir sus incapacidades laborales y por consiguiente mayor bienestar en su vida personal y emocional.

La toxina botulínica es una molécula natural que se produce durante el crecimiento y la autólisis del *Clostridium botulinum*, bacteria anaerobia gram-positiva, dentro de la cual existen varios tipos de esta molécula, encontrando 8 serotipos que se denominan de la A a la G, siendo la A y la B las que se encuentran comercialmente. Se ha demostrado que la toxina botulínica inhibe la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular produciendo debilidad de los músculos afectados⁵, razón por la que además se utiliza en

patologías de movimientos hiperquinéticos como son las distonías y las coreas y se utiliza en caso de espasticidad como las encontradas en parálisis cerebral y como secuelas posterior a accidentes cerebrovasculares. Además in vitro se ha demostrado que inhibe la liberación de mediadores nociceptivos como glutamato, sustancia P y el gen relacionado con el péptido de la calcitonina de las fibras nociceptoras, sugiriendo que además presenta acciones antinociceptivas³, y se cree que por medio de un mecanismo periférico puede inhibir la sensibilización central de las neuronas del sistema trigémino vascular, las cuales son de gran importancia en el desarrollo y cronificación de la cefalea tipo migraña. Es por esto que se ha utilizado en otras patologías como por el ejemplo en el manejo del dolor miofacial y actualmente la cefalea crónica diaria en especial el tipo de migraña crónica³

Es además importante tener en cuenta que los efectos adversos son poco frecuentes sobre todo si se tiene en cuenta las dosis recomendadas, transitorios y resuelven en aproximadamente dos semanas. Dentro de los efectos adversos más frecuentes se encuentran náuseas, dolor en el lugar de la aplicación, infección local y debilidad en los músculos afectados. Como contraindicaciones se encuentran el embarazo, la lactancia, infección en el sitio de la aplicación y reacciones alérgicas a la medicación⁵

Este trabajo se enfocó en evaluar la respuesta de los pacientes con diagnóstico de cefalea crónica diaria al uso de toxina botulínica en el servicio de Neurología en la clínica de Toxina del Hospital militar Central. Además, se realizó una descripción de la población que conforma este grupo de pacientes, e identificó la ocurrencia de efectos adversos como los ya descritos anteriormente.

2. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La cefalea es uno de los motivos de consulta más frecuente en los servicios de urgencias a nivel mundial. En el Reino Unido corresponde a 1 de cada 10 consultas en el servicio de medicina general y corresponde al 30% de los pacientes que son remitidos al servicio de neurología, siendo la migraña la primera causa de consulta por cefalea según el ranking de la OMS. Además corresponde a 20 millones de días de trabajo perdidos al año y se deben dirigir aproximadamente 20 billones de libras al año para tratar esta condición⁶

Dentro de la cefalea crónica diaria existen varios subtipos de los cuales hablaremos más adelante, sin embargo la migraña crónica y la cefalea tensional son las más frecuentes, razón por la que los estudios epidemiológicos se encuentran dirigidos en su mayor parte hacia este tipo de cefalea.

La migraña crónica se presenta en pacientes que inicialmente presentaron migraña episódica y que posteriormente se transforman cumpliendo los criterios de migraña crónica. Según estudios se cree que esto sucede en el 2.5% de los pacientes.

Los estudios sobre la prevalencia y la incidencia son muy diversos. La incidencia de la migraña en las mujeres es de 15-17% y en los hombres de 3-6% (Lipton y cols 1992). La prevalencia de cefalalgia crónica diaria es de 3% en los canadienses, así mismo de 7 a 10% de la población tiene más de un dolor de cabeza por semana, además 55% de los hombres y 72% de las mujeres con cefalea no consultan al médico, sin embargo hasta 40% de los que acuden a especialistas en dolor de cabeza padecen cefalea crónica diaria⁷, Otros estudios a demostrado sin embargo que en España la prevalencia es en el 2% de la población general, en Brasil se ha descrito hasta 3.6% y en Estados Unidos es hasta del 2.5%.

Con respecto a la prevalencia de la cefalea y el estrato socioeconomico, en múltiples estudios se ha encontrado una relación entre menor ingreso económico y cefalea tipo migraña, lo que se cree que es posiblemente secundario a una dieta no balanceada, porque su enfermedad interfiere con la educación, con su trabajo y dificultando en el ascenso social y económico⁸.

Con respecto a la distribución geográfica, en Estados Unidos se ha demostrado que la migraña es más frecuente en adultos caucásicos, seguidos por los afroamericanos y menos prevalencia en asiáticos. Un meta-análisis de los estudios de prevalencia sugiere que la migraña es más común en Norte y Sur América, seguidos por Europa y más bajos en África y Asia⁸

Aunque en Colombia la prevalencia y la incidencia es alta, no contamos con estudios que muestren con gran exactitud el perfil epidemiológico y demográfico de esta entidad.

Pregunta de Investigación: ¿Cuál es la respuesta de la toxina botulínica en pacientes con cefalea crónica diaria tipo migraña y cefalea tipo tensión en Hospital Militar Central en el período del 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre del 2014?

3. MARCO TEÓRICO

La cefalea es uno de los motivos de consulta mas frecuente en los servicio de urgencias a nivel mundial. En el Reino Unido corresponde a 1 de cada 10 consultas en el servicio de medicina general y corresponde al 30% de los pacientes que son remitidos al servicio de neurología, siendo la migraña la primera causa de consulta por cefalea según el ranking de la OMS. Además corresponde a 20 millones de días de trabajo perdidos al año y se deben dirigir aproximadamente 20 billones de libras al año para tratar esta condicion⁶

Dentro de la cefalea crónica diaria existen varios subtipos de los cuales hablaremos más adelante, sin embargo la migraña crónica y la cefalea tensional son las más frecuentes, razón por la que los estudios epidemiológicos se encuentran dirigidos en su mayor parte hacia este tipo de cefalea.

La migraña crónica se presenta en pacientes que inicialmente presentaron migraña episódica y que posteriormente se transforman cumpliendo los criterios de migraña crónica. Según estudios se cree que esto sucede en el 2.5% de los pacientes.

Los estudios sobre la prevalencia y la incidencia son muy diversos. La incidencia de la migraña en las mujeres es de 15-17% y en los hombres de 3-6% (Lipton y cols 1992). La prevalencia de cefalalgia crónica diaria es de 3% en los canadienses, así mismo de 7 a 10% de la población tiene más de un dolor de cabeza por semana, además 55% de los hombres y 72% de las mujeres con cefalea no consultan al médico, sin embargo hasta 40% de los que acuden a especialistas en dolor de cabeza padecen cefalea crónica diaria⁷, Otros estudios a demostrado sin embargo que en España la prevalencia es en el 2% de la población general, en Brasil se ha descrito hasta 3.6% y en Estados Unidos es hasta del 2.5%.

Con respecto a la prevalencia de la cefalea y el estrato socioeconómico, en múltiples estudios se ha encontrado una relación entre menor ingreso económico y cefalea tipo migraña, lo que se cree que es posiblemente secundario a una dieta no balanceada, porque su enfermedad interfiere con la educación, con su trabajo y dificultando en el ascenso social y económico⁸.

Con respecto a la distribución geográfica, en Estados Unidos se ha demostrado que la migraña es más frecuente en adultos caucásicos, seguidos por los afroamericanos y menos prevalencia en asiáticos. Un meta-análisis de los estudios de prevalencia sugiere que la migraña es más común en Norte y Sur América, seguidos por Europa y más bajos en África y Asia⁸

Aunque en Colombia la prevalencia y la incidencia es alta, no contamos con estudios que muestren con gran exactitud el perfil epidemiológico y demográfico de esta entidad.

3.1 Cefalea crónica diaria

3.1.1 Fisiopatología

Siendo la cefalea crónica diaria una de las patologías más frecuentes atendidas en el servicio de neurología, es importante tener en cuenta cuál es la fisiopatología de las cefaleas primarias y postraumáticas y cuál es el mecanismo por el cual se transforman en cefaleas crónicas diarias.

Con respecto a la cefalea tipo migraña, se han descrito múltiples factores que pueden estar involucrados en su fisiopatología, dentro de los cuales se encuentran los factores genéticos, ambientales, hormonales y neurobiológicos, entre los que se encuentran disfunción glutamatérgica del sistema trigémino vascular, del sistema nervioso autónomo, y de la liberación de neurotransmisores⁹

Es importante tener en cuenta que las estructuras que producen dolor a nivel craneoencefálicos son los vasos sanguíneos como arterias, los senos venosos y las meninges, las cuales reciben inervación simpática, para simpática y sensitiva.

Dentro de las múltiples teorías, se habla de la depresión cortical diseminada, la cual no solo afecta la corteza, sino también afecta el cerebelo e hipocampo. Los niveles de calcio se elevan y se producen ondas que se propagan a través de toda la glia afectando la actividad vascular. A medida que la onda va atravesando la corteza diferentes sustancias como el óxido nítrico y electrolitos como K y protones de H son liberados de forma extracelular. La matriz de metaloproteínasa se altera y se activa, produciendo cambios en la barrera hematoencefálica. Los nociceptores meníngeos son activados, los mastocitos activados y degranulados, el sistema trigémino vascular se activa. Las neuronas trigeminales que activan los vasos duros, se activan e inflaman y se produce una extravasación de proteínas plasmáticas. En este momento se produce una sensibilización periférica que lleva el dolor al sistema nervioso central¹⁰

Existen dos mecanismos de producción del dolor la sensibilización periférica que se produce en las etapas iniciales del dolor y la sensibilización central.

La sensibilización periférica se refiere a la sensibilización de nociceptores que conlleva a una descarga neuronal espontánea, lo cual como desenclace lleva a la producción de hiperalgesia y alodinia cutánea. La activación de la primera neurona y la inflamación subyacente produce liberación de ciertos mediadores como son las prostaglandina E, la bradicinina y el factor de necrosis tumoral, los cuales actúan sobre la proteína G que activan vías de señalamiento intracelular que causan fosforilación, cambios en la regulación transcripcional y traslacional de canales iónicos y receptores que por consiguiente modifica los umbrales de respuesta con desencadenamiento finalmente de aumento de sensibilidad e hiperexcitabilidad. Además la sensación pulsátil de la migraña se debe a la presencia de la pulsación de las meninges¹¹

Si el ataque de dolor no se trata de forma precoz, continúa el curso fisiopatológico de la migraña y se produce la sensibilización central, que se refiere al aumento de excitabilidad neuronal por disminución del umbral sensitivo, lo cual puede tomar hasta 60 minutos para su desarrollo. Esta sensibilización central se da como resultado de muchas vías de señalamiento intracelulares en las neuronas del asta dorsal secundaria a la exposición de neurotransmisores. Esta sensibilización lleva a la hipersensibilidad de estímulos dolorosos y no dolorosos y a que se produzca la alodinia, hipersensibilidad de músculo, piel y articulaciones¹⁰. Este fenómeno de sensibilización central se tiende a producir con mayor frecuencia en episodios de cefalea episódica de alta frecuencia o en casos de cronicación de la cefalea¹¹.

Con respecto a la fisiopatología de la cefalea tensional inicialmente se había propuesto que se producía por una contracción excesiva de músculos pericraneos y cervicales. Muchas personas han descrito la relación entre este tipo de cefalea y el estrés emocional,

además se ha demostrado que alteraciones en el ambiente, han demostrado tener mayor influencia en este tipo de cefalea que las alteraciones genéticas¹².

Se han descrito múltiples factores de riesgo como son el trastorno de ansiedad, la presencia de estrés emocional, mal patrón de sueño, medicamentos como los suplementos hormonales y el consumo de cafeína en exceso o su supresión. La fitopatología todavía no es clara, pero se cree que intervienen en su fisiopatología los componentes miofaciales y periféricos y la sensibilización central. Muchos estudios ha reportado que los puntos miofaciales pueden corresponder puntos de sensibilización de nociceptores y posteriormente activación de neuronas de segundo orden en el núcleo cervical del trigémino. Además en estudios de doble ciegos aleatorizados en los que se han evaluado la actividad muscular por medio de EMG, encontrando la presencia de actividad aumentada en las unidades motoras. Por esta misma razón se ha propuesto la teoría de isquemia muscular y la presencia de liberación de mediadores inflamatorios¹².

Con respecto a la cronificación de la cefalea es importante descartar que el dolor posee varias características espacio-temporales. En la medida que la intensidad del dolor aumenta, el área que experimenta el dolor se expande (radiación); el dolor puede sobrepasar el estímulo que lo evoca; y los estímulos nociceptivos repetitivos pueden incrementar la percepción de la intensidad del dolor incluso sin la presencia del estímulo (sensibilización). El dolor tiene dimensiones sensitivas y afectivas, de tal manera que además de la discapacidad física se desencadena una respuesta emocional negativa⁹.

Aunque no es muy claro cuál es la fisiopatología de la cefalea crónica diaria se considera que se debe a los siguientes mecanismos: aumento de la activación periférica de nociceptores y activación de nociceptores silentes; sensibilización periférica; alteración de excitabilidad neuronal en relación con cambios estructurales en aferentes periféricas debido probablemente a depósito de hierro; sensibilización central de neuronas trigeminales debido a cambios pos traslacionales en iones (ligandos y de voltaje) que modifican la excitabilidad y la potencia de los estímulos; modulación del fenotipo debido a alteraciones en la expresión de canales receptores o transmisores en neuronas periféricas y centrales; reorganización sináptica y modificación de conexiones sinápticas secundarias a muerte celular o rebrote; y disminución de modulación del dolor secundaria a pérdida de transmisión aferente⁹.

Existen múltiples factores de riesgo que se han relacionado con la cronificación del dolor. Existen los factores de riesgo no modificables como son la edad, el sexo femenino, raza blanca, bajo nivel educativo, bajo nivel socioeconómico y los factores genéticos.

Por otro lado existen los factores de riesgo modificables, como son el la obesidad, el consumo excesivo de cafeína, el abuso de analgésicos, la frecuencia de la cefalea (a mayor numero de crisis mayor es la probabilidad de presentar cefalea crónica diaria), trastorno de sueño, SAHOS, alodinia cutánea y alteraciones nueopsiquiátricas como el trastorno de ansiedad⁹.

Es por estos factores modificables que además de enfocar el tratamiento en medicamento profilácticas, como la toxina botulínica que es el tema base de este trabajo, también es importante enfocarse en el tratamiento de estos factores modificables, ya que al realizar varios cambios en el estilo de vida, es posible obtener gran mejoría de la sintomatología, su intensidad y su frecuencia.

3.1.2 Clasificación

Tabla 1. Clasificación de cefalea crónica diaria¹³

A. TIPOS DE CEFALEA CRÓNICA DIARIA PRIMARIA	B. TIPOS DE CEFALEA CRÓNICA DIARIA SECUNDARIA
<p>Corta duración > 4 horas</p> <p>Síndrome cefalea breves</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hípnic b. Asociada con tos c. Asociado con ejercicio d. Punzante primaria <p>Autonómicas trigeminales</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Cluster b. Hemicraneana paroxística c. SUNA-SUNCT <p>Larga duración < 4 horas</p> <p>Hemicraneana continúa</p> <p>Migraña</p> <p>Diaria persistente nuevo inicio</p> <p>Cefalea tipo tensión</p>	<p>Cefalea postraumática</p> <p>Desordenes columna cervical</p> <p>Cefalea asociada a desordenes vasculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Malformación arteriovenosa b. Arteritis c. Disección d. Hematoma subdural <p>Cefalea asociada a desordenes no vasculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. HTA b. Infección Epstein Barr c. VIH d. Neoplasias e. Disfunción ATM f. Sinusitis

Fuente: Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24 suppl 1:9-160.

A. Cefalea crónica diaria primaria

Síndrome cefalea corta duración

- Síndrome de cefalea breves

Hípnic

Desarrolla durante el sueño, carece de síntomas autonómicos, deben tener dos de tres criterios:

1. Ocurre más de 15 veces por mes
2. Empieza después de los 50 años
3. Dura más de 15 minutos después de despertar

Asociado tos

Inicio con tos o maniobras de valsalva, dolor generalizado, 1 segundo a 30 minutos, deben descartar causas secundarias.

Asociado ejercicio

Dolor pulsátil, por lo menos 5 minutos a 48 horas, provocada por el esfuerzo físico, se deben excluir otras causas.

Punzante primaria

Dolor tipo punzada transitoria, sentía sobre orbitas, temporal o parietal, sin síntomas que las acompañan.

- *Cefalea autonómica trigeminal*

Cefalea Cluster

Dolor profundo detrás del ojo, inicio abrupto, de 15 – 180 minutos, acompañado por lo menos con uno de los siguientes:

1. Inyección conjuntival o lagrimación
2. Congestión nasal o rinorrea
3. Edema palpebral
4. Sudoración facial o frente
5. Miosis y/o ptosis
6. Sensación de agitación o inquietud
7. 1 -8 episodios por día

Hemicrane

Dolor severo unilateral, supraorbitario o temporal, por lo menos 2 -30 minutos, acompañado por uno de los síntomas ipsilaterales consistente con cefalea cluster, más de 5 episodios al día más de 30 minutos, la cefalea se previene con indometacina.

SUNA/SUNCT

SUNA (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms); SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing)

Dolor pulsátil, unilateral, supraorbitario o temporal, 5 -240 segundos, acompañado por inyección conjuntival y lagrimación, 3-200 ataques por día.

Síndrome cefalea larga duración

Hemicraneá continuá

Unilateral, dolor de moderada severidad presente por lo menos 1 mes, continuo pero fluctuante, moderada a severa, carece de mecanismos precipitantes, tiene por lo menos uno de los siguientes con la exacerbación del dolor: inyección conjuntival y/o lagrimación, congestión nasal y/o rinorrea. Ptosis y/o miosis, edema palpebral, resolución completa con indometacina.

La presentación clínica es rara, raramente alterna los lados, además de puede incluir pinchazos y sacudidas, dura menos de un minuto de evolución, y características migrañosas de náuseas, emesis, fotofobia o fonofobia.

Migraña

Duración 4 -72 horas, unilateral usualmente, frecuentemente con náuseas/emesis y fotofobia o fonofobia, agravado por la actividad. Ocurre frecuentemente en individuos con historia de migraña episódica. Con el tiempo la cefalea tiende a tener menos características de migraña, pero el individuo tiene ocasionalmente ataques agudos de migraña.

La presentación clínica es típicamente una mujer con historia de migraña sin aura, con el tiempo las cefaleas son más frecuentes. Un gran porcentaje de pacientes con migraña con aura tienen sobreuso de medicamentos, en algunos casos la cefalea por abuso de analgésicos se convierten a migraña episódica y posterior migraña crónica. Muchos pacientes tienen más de un tipo de cefalea.

Diaria persistente de nuevo inicio

Más de 3 meses, sin remisión a los tres días del inicio del dolor, usualmente bilateral (inconstante localización) acompañado de sensación de presión, no se agrava por la actividad, no tiene síntomas autonómicos. Sin historia de cefalea tipo tensión o migraña.

La presentación clínica es una cefalea que se desarrolla abruptamente que no remite, se desarrolla en menos de tres días y persiste más de 15 días al mes. En muchos casos es causada por infecciones virales tales como Epstein Barr. Sin historia previa de cefalea.

Cefalea tipo tensión

Cefalea más de 15 días, gradualmente incrementa en frecuencia de episódica a crónica, usualmente bilateral, intensidad leve a moderada, tipo opresivo, no agravada por la actividad no síntomas autonómicos, no emesis, no más de un síntoma adicional: fotofobia, fonofobia o náuseas.

Típicamente, individuos en edad media con historia de cefalea tipo tensión episódica, que progresa a diaria, no cumple con criterios de migraña, frecuentemente no responden a numerosas estrategias de tratamiento, 50% de estos pacientes tienen síntomas de depresión o ansiedad, se debe realizar un examen físico encaminado a palpación de puntos pericraneales.

3.1.3 Diagnóstico

Paciente quien tiene cefalea crónica diaria deben proporcionar una historia clínica adecuada, con los puntos clave como:

- Duración del dolor de cabeza meses /años
- Inicio de cefalea
- Evolución de cefalea
- Síntomas asociados de cefalea
- Antecedente medicación
- Estresores/ historia de salud mental
- Historia trauma cráneo encefálico/ cuello
- Condiciones médica, depresión, enfermedades cardíaca

El examen físico se realiza buscando causa secundaria de cefalea, debe enfocarse en lo siguiente:

- Estatus mental
- Examen neurológico
- PA/pulso/temperatura
- Músculos cervicales/palpación

La evaluación psicológica, incluyendo historia social, historia psiquiátrica, historia estrés familiar,

A menos que estén presentes síntomas sistémicos, no es necesario realizar paraclínicos. Es importante evaluar banderas rojas (tabla 2) que sugieren una causa secundaria o

requieren evaluación inmediata. Es importante causa secundaria de cefalea crónica diaria, sobreuso medicación.

Tabla 2: Banderas rojas de cefalea¹⁵

Bandera roja	Posibles etiologías secundarias
Cefalea agravada o aliviada al asumir una posición vertical o en posición supina	Hemorragia intracraneana
Cefalea provocada por maniobras valsalva	Maniobras Arnold Chiari
Cefalea inicio súbito	Hemorragia subaracnoidea
Inicio de cefalea después de los 50 años	Neoplasia cerebral
Papiledema	Incremento de la presión
Presencia focalización	Masa, vascular
Síntomas sistémicas	Arteritis células gigantes, meningitis, encefalitis
Embarazo	Preeclampsia postparto

Fuente: Joseph r. Yancey, maj, mc. Chronic Daily Headache: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2014;89(8):642-648.

Imágenes

Deben ser consideradas si el paciente presenta signos de bandera roja¹⁶. El test más usado es la resonancia magnética (IRM), la cual es más sensible que la tomografía axial computarizada para detectar causas secundarias de cefalea crónica, si no hay contraindicación se debe realizar IRM con contraste especialmente si se sospecha masa. Tomografía es mandatoria en fases agudas donde se debe descartar sangrado o masa. Las cefaleas primarias no tienen hallazgos específicos en la IRM.

Cefalea diaria crónica de corta duración

Cefalea crónica diaria incluyen cefalea autonómica trigeminal y síndrome dolor de cabeza breve tabla A. Cefalea trigeminal autonómica tiene una distribución trigeminal autonómico con características autonómicas, incluyen cefalea crónica cluster, hemicránea paroxística, SUNA, SUNCT. Síndrome de cefalea breves, incluyen: hípnic, punzante primaria,

asociado a tos y a ejercicio. Estas cefaleas son raras y afectan una pequeña proporción de pacientes con cefalea crónica diaria ¹⁷

Cefalea crónica diaria larga duración

Mayoría de pacientes con cefalea crónica diaria de larga duración tienen migraña o tipo tensión. Otros tipos incluyen hemicránea continua y cefalea persistente diaria de novo (Tabla 1).

Migraña crónica ocurre en pacientes con una historia de migraña quien tiene una rápida o gradual progresión a cefalea crónica diaria. El término de *migraña transformada* se utilizó previamente para este tipo de migraña y pacientes suelen tener un dolor de cabeza al día con brotes similares a su anterior migraña ¹⁸. Sobreuso de medicamentos abortivos, incluyendo acetaminofen, anti inflamatorios, triptanes, cafeína y narcóticos se encuentra en dos tercios de los pacientes.

Cefalea tipo tensión discomfort en forma de banda a nivel occipital, carece de nauseas o fotofobia; es importante notar el tiempo de progresión de aguda a crónica; si la cefalea llega a ser constante entre 72 horas, esta debe ser clasificada como persistente diaria de novo. Dolor de cabeza persistente diaria de novo es más refractaria a tratamiento que la cefalea tipo tensión crónica.

3.1.4 Tratamiento

3.1.4.1 Terapia no farmacológica

La historia clínica es clave para diagnóstico correcto, el examen físico siempre se realiza buscando causa secundaria de cefalea. Muchas de las modificaciones del comportamiento son recomendables para cefalea crónica diaria. Estas incluyen cese de uso de tabaco, alcohol, mejoría de higiene de sueño, cambios en la dieta, y comidas regulares. Sin embargo, hay carencia de evidencia para estas modificaciones¹⁴.

Un estudio que examino los regímenes de ejercicio cervical sugiere alguna efectividad para el tratamiento cefalea cervicogénica¹⁹, no ha sido reconocido en el momento por la Sociedad Internacional de Cefalea. La acupuntura también muestra efectividad para reducir la frecuencia de cefalea en personas con migraña o tipo tensión, sin embargo no hay diferencias entre acupuntura y placebo en migraña²¹.

Regímenes psicoterapéuticos pueden ser efectivos en disminuir la discapacidad que genera la cefalea crónica diaria, incluyendo biofeedback y técnicas de relajación han mostrado disminución de frecuencia y severidad y uso de medicación²². Hay evidencia

algo más fuerte para el uso de terapia cognitiva para cefalea crónica diaria, para estudios de casos y controles^{23,24}.

Nuevas evidencias sugieren que la estimulación del nervio occipital, puede reducir el dolor, la discapacidad y frecuencia de cefalea en pacientes con migraña crónica de un año.

3.1.4.2 Terapia farmacológica

Terapias abortivas para cefaleas agudas incluye acetaminofen, antiinflamatorios y triptanes. En el contexto de la cefalea crónica diaria, el sobreuso de analgésicos debe llevar al médico a considerar terapia profiláctica.

Varias terapias profilácticas han sido estudiadas para el tratamiento de cefalea crónica diaria.

Según la recomendación de Yancey^{12,21}, algunas de las terapias farmacológicas para profilaxis de cefalea crónica diaria son la Amitriptilina, gabapentín, toxina botulínica tipo A, propranolol, tizanidina y valproico.

La amitriptilina reduce la duración de la cefalea y severidad de cefalea crónica diaria, comparada con placebo, se cree que también son eficaces para otros tipos de cefalea crónica diaria²⁶. Couch, en su estudio de 391 pacientes mostró beneficio al disminuir la frecuencia por más del 50% en 46% de los pacientes a las 16 semanas.

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina tales como la fluoxetina, no han mostrado beneficio sobre placebo o antidepresivos tricíclicos en cefalea crónica diaria.

Otras opciones farmacológicas incluyen tizanidina, propranolol, toxina botulínica tipo A. Hay evidencia que la tizanidina un α_2 -adrenérgico, es efectivo para migraña crónica y cefalea tipo tensión, reduce severidad, frecuencia y duración²⁸. Saper y colaboradores, evaluaron la efectividad en un estudio de 200 pacientes, se evidenció un 55% de reducción en días con cefalea severa, 35% reducción en severidad, 35% en duración, Lake en 2002²⁹, publicó un estudio de 133 pacientes demostró que fue superior al placebo en reducción de días, severidad, intensidad y duración, la incidencia fue reducida 55% tizanida comparada con placebo.

Un estudio muestra que el gabapentin, un análogo del GABA, incrementó días libres de dolor de cabeza, comparados con placebo en paciente con cefalea crónica diaria, aunque la dosis fue de 2400 mg³⁰. Spira y colaboradores, estudiaron 133 pacientes, mostrando efectividad, 9% días libres de cefalea, 4 horas reducción de promedio de cefalea por día.

El ácido valproico y el topiramato, reducen la frecuencia de migraña crónica por un 50%³¹ 23 estudios con 902 pacientes, Muller odds ratio de 4.67 para valproico y 3.34 para topiramato para reducir frecuencia de cefalea.

El propranolol, un beta bloqueador, también reduce la frecuencia de cefalea para personas con migraña, pero esta efectividad no es clara para pacientes con migraña crónica³²

3.1.4.3 Tratamiento específico

- Cefalea tipo tensión

La Amitriptilina tal como se menciona anteriormente es eficaz en la reducción de duración de cefalea y severidad, otro estudio publicado en JAMA 2001³³, encontró que la combinación de antidepresivos tricíclicos y terapia de manejo de estrés fue superior a cualquier otro medicamento, en disminuir la frecuencia de cefalea crónica diaria.

Los objetivos de tratamiento:

- Reducir frecuencia, severidad, y duración de cefalea
- Mejorar la respuesta a tratamientos abortivos de fase aguda
- Mejorar la funcionalidad, calidad de vida, reducir discapacidad

Tratamiento preventivo incluye:

- Medicamentos preventivos: antidepresivos tricíclicos, Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, anticonvulsivantes, miorelajantes
- Terapia psicológica: terapia comportamental, biofeedback
- Limitación tratamiento agudo a dos veces por semana, para prevenir cefalea de rebote
- Hábitos saludables, sueño, dieta, ejercicio
- Cambios estilos de vida: cesa alcohol, cigarrillo y cafeína
- Terapia física
- Atención para otras comorbilidades como depresión y ansiedad

- Migraña crónica

- La mayoría de medicamentos preventivos no son efectivos en pacientes que continúen con sobreuso de analgésicos
- Aunque los triptanes pueden causar cefalea por abuso de analgésicos, ellos pueden detoxificar pacientes con migraña crónica. Druker yTepper ³⁴, publicó los resultados de un estudio abiertousando sumatriptan 25 mg 3 veces al día por 10 días para detoxificar paciente con migraña crónica, 55% revirtieron a un episodio

de migraña al mes, en 6 meses el 69% ya no estaban experimentando cefalea crónica diaria.

- Diaria persistente de nuevo inicio

El tratamiento incluye antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos, reposo y medidas no farmacológicas (ver tratamiento de cefalea tipo tensión crónica).

- Hemicraneana continua

Indometacina 50 – 300 mg día. En la mayoría de casos la indometacina se continua en un periodo de meses o indefinido.

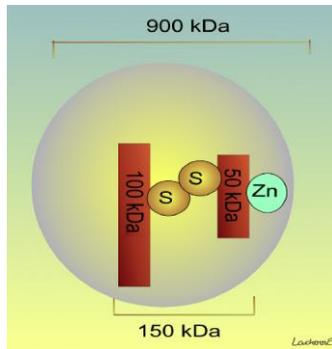
3.1.4.5 Tratamiento con toxina botulínica

En los últimos 15 – 20 años la toxina botulínica, ha expandido su uso en diferentes tipos de síndromes dolorosos. Inicialmente fue reportada para espasticidad y distonía cervical. Basado en el descubrimiento que reduce la frecuencia de ataques de migraña crónica, fue investigada inicialmente en 2010 por Dodick³⁵ y aprobada en USA en 2010.

La toxina Botulínica es producida por una bacteria gram positiva, anaeróbica, *Clostridium Botulinum*. Esta toxina es un complejo proteico, compuesta de una parte neurotóxica (proteínas sinápticas proteolíticas involucradas en la liberación de neurotransmisores) y proteínas auxiliares. Es una de las más potentes toxinas conocidas, la dosis letal en humanos es de 1ng/kg.

La habilidad para purificar toxinas (serotipo A y B), y el uso local de bajas dosis, ha sido la base de su uso en varios desordenes neuromusculares y autonómicos. La idea propuesta de usar bajas dosis de toxina, fue propuesta por primera vez por Kerner en 1822³⁶. *C. Botulinum* fue caracterizado en 1897, y los diferentes serotipos fueron caracterizados en el siglo XX (Erbguth, 2008)³⁷. La toxina botulínica ha sido aprobado para el uso de estrabismo en 1989, y más tarde en Blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía focal, y espasticidad en miembros superiores^{38, 39}. Aparte de los desordenes del movimiento, la toxina ha sido usado para el tratamiento de desordenes autonómicos hiperhidrosis, incontinencia urinaria por hiperactividad del detrusor y en condición de dolor no muscular.

La toxina Botulínica, es un complejo molecular de 900Kda, consistente de una parte tóxica 150Kda y proteínas auxiliares 750 Kda. La parte tóxica consiste en dos cadenas de polipéptidos conectados con uniones disulfuro (Gráfica 1).



Gráfica 1. Mecanismo de acción de la toxina botulínica A.

Tomado de: Ivica Matak, Zdravko Lackovic. Botulinum toxin A, brain and pain. *Progress in Neurobiology* 119–120 (2014) 39–59

La cadena pesada 100 Kda, media la unión de la toxina a la terminal nerviosa, subsecuentemente se une a los receptores de membrana, proteínas vesículas sinápticas SV2, internalización de la cadena liviana en la membrana puede estar dada por las tres isoformas SV2, con afinidad más importante SV2C, la ingresa por endocitosis a vesículas sinápticas pequeñas ácidas. La cadena liviana 50 Kda es traslocada de las vesículas sinápticas ácidas por un proceso activo dependiente del pH mediado por cadena pesada, posterior es desplegada en el citosol y previene la liberación de neurotransmisores, mediante hidrolización de proteína SNAP 25, esta es una proteína perteneciente al grupo de SNARE. Las proteínas auxiliares contienen hemaglutininas y no hemaglutininas que participan en la estabilización del complejo de toxina y la preservación en espacio extracelular y a través del tracto gastrointestinal.

El bloqueo de SNAP 25 previene largo plazo de manera reversible la liberación de acetil colina, la cual causa una parálisis neuromuscular que puede durar hasta 6 meses en humanos; sin embargo no previene solamente la liberación de acetil colina, también lo hace con serotonina, dopamina, glutamina, GABA, encefalina, glicina, sustancia P, ATP y péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), este último es el más implicado en dolor, dilata arterias y arteriolas, influye liberación de oxido nítrico, activa protooncogenes excitatorios en la pared neuronal.

La toxina es más eficiente en alterar la liberación de neurotransmisores excitatorios como acetilcolina y glutamato que de GABA, esto se debe a un incremento transitorio de calcio para despolarizar neuronas gabaergicas en comparación con neuronas excitatorias⁴¹. Las altas concentraciones de calcio, superan la parálisis de SNAP 25.

SNAP 25 es un modulador de los canales de calcio y posiblemente de otros canales voltaje dependiente, por lo tanto por la unión de la toxina con esta proteína, se previene la liberación de N metil aspartato, TRPV1 el cual interviene en el proceso de la cronificación, al disminuir la respuesta nociceptiva mecánica, SNAP 25 no solo se localiza

en regiones presinápticas, se ha evidenciado que previene crecimiento de dendritas en el hipocampo.

Su utilidad es solo para cefalea crónica, la toxina extracraneal lleva reducción de sensibilidad mecánica disminuyendo la activación de neuronas, mecanismo central, inhibición periférica inhibiendo neurotransmisores de dolor: glutamato, capsaicina, vaniloides.

En la actualidad se ha mostrado efectividad en la migraña, basado en un estudio de 1384 pacientes³⁵, PREEMPT, estudio multicéntrico doble ciego clase III, que evaluó la profilaxis con toxina en migraña, por lo que fue aprobada la toxina por la FDA en 2010. El resultado terapéutico fue una reducción significativa del número de ataques de migraña por mes y de cefalea severa, en el estudio mencionado fue inyectado toxina en músculos pericraneales y de cuello, total de dosis hasta 195 U, distribuidos en 31 aéreas, se ha demostrado en estudio actual que es mejor el efecto con mayor número de dosis acumuladas.

A pesar que hay carencia de evidencia en cefalea tipo tensión, un meta-análisis publicado en JAMA en 2012⁴², mostro beneficio en migraña crónica pero no cefalea tipo crónica ni en migraña episódica, sin embargo diferentes estudios se han realizado para evaluar su eficacia, ya que comparte fisiopatología de hiperactividad muscular con la distonía y la espasticidad, influenciados en esto autores como Straube y colaboradores en 2008⁴³, realizaron un estudio doble ciego aleatorizado, con toxina botulínica tipo A (Dysport), en donde unos pacientes recibieron toxina y otros placebo, encontrando que no hubo diferencia en el cambio de número de días de cefalea, con mejoría en la duración del dolor. Erdemoglu en 2007⁴⁴, un estudio prospectivo "off label", de 28 pacientes, encontraron efectividad y seguridad y reducción frecuencia cefalea, intensidad y consumo analgésicos; Hamdy en 2009⁴⁵, también demostró efectividad y tolerancia; Harden en 2009⁴⁶ evaluó la efectividad de toxina en pacientes con cefalea crónica diaria y puntos dolorosos, encontraron reducciones en la frecuencia de cefalea, la reducción de intensidad no mostró diferencia significativa con placebo, concluyen que la evidencia es mixta, karaday en 2012⁴⁷, encontró en 14 pacientes disminución de frecuencia e intensidad de su cefalea, concluyen que se requieren estudios con muestras más grandes para comprobar efectividad.

Estudios de comparación con ácido valproico en 2008⁴⁸, con 9 meses de seguimiento, demostró similar respuesta de discapacidad; otro comparado con topiramato en 2009⁴⁹, mostro respuesta similar en ambos grupos.

Los predictores de respuesta a la toxina son⁴⁹: dolor unilateral, alodinia, hipersensibilidad, la dirección de dolor, entendiéndose esta como imploding de afuera adentro, exploding de adentro afuera, siendo este último el de peor respuesta⁵⁰.

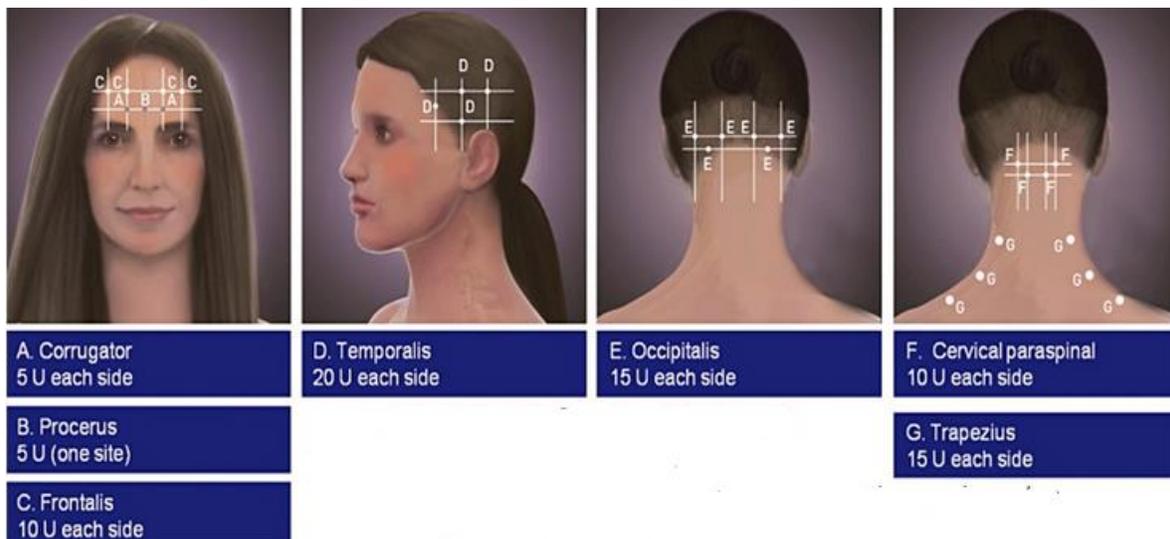
Se ha demostrado que la toxina no agrega mayores costos, que otros tratamientos⁴⁹.

Los sitios de aplicación son los siguientes, para un total de 195 U aprobados por FDA⁵¹:

- Frontal 10 U cada sitio
- Corrugador (nervio supraorbitario) 5 U cada sitio
- Procerus (nervio supratroclear) 5U un sitio
- Temporal: auriculo temporal 20 U cada sitio
- Occipital (Nervio occipital mayor y menor) 15U cada sitio
- Cervical paraespinal (C1. C2. C3) 10 U cada sitio
- Trapecio 15 U cada sitio

Se realiza dilución SSN 0.9% 2 cc, 5U/0.1 ml, con aplicación SC, orientación aguja 45°, evitar contacto con periostio.

Se permite aplicación de 40 U para las siguientes regiones: trapecio, occipital, temporal cuando hay dolor. Gráfica 2.



Gráfica 2. Sitios de aplicación de toxina⁵¹

Tomado de: Andrew Blumenfeld MD, Stephn D. Silberstein MD, FACP, David W. Dodick MD, et al. Method of injection of onotulinumtoxin A for chronic migraine. Headache. 2010; 50 : 1406-1418.

RECOMENDACIÓN CLÍNICA	EVIDENCIA
Biofeedback y técnicas de relajación ²² puede disminuir frecuencia y severidad de cefalea crónica diaria, y reducir uso medicamentos.	B
Terapia conductual ^{11,12,23,24} ha mostrado disminuir frecuencia y severidad y mejorar la calidad de vida	B
Amitriptilina ^{14,26} puede reducir la duración de la cefalea comparada con placebo en cefalea crónica diaria	B
Inhibidores recaptación serotonina ²⁷ no muestran beneficios para cefalea sobre placebo o antidepresivos triciclicos en cefalea crónica diaria	A
Tizanidina ²⁸ tiene algún beneficio en reducir la frecuencia, severidad y duración en migraña y cefalea tipo tensión crónica.	B
Gabapentin ²⁹ incrementa el número de días libres de cefalea en pacientes con cefalea crónica diaria cuando se compara con el placebo	B
Acido valproico y topiramato ³⁰ reduce el número de ataques de migraña por lo menos 50%	A
Propranolol ³¹ reduce la frecuencia de migraña, aunque la efectividad en migraña crónica no es clara	C

Fuente: <http://www.aafp.org/afpsort>.

Tabla 4: mejores prácticas en neurología

RECOMENDACIÓN	ORGANIZACIÓN
No realizar imagen en cefalea con complicada	Academia americana de radiología
No realizar electroencefalograma en cefalea	Academia americana de neurología

<http://www.aafp.org/afp/cw-table.pdf>.

3.1.5 Complicaciones

Las complicaciones más comunes de la cefalea crónica diaria, además de los relacionados al dolor intratable, son los inducidos por efectos adversos de la medicación. Es importante trabajar con pacientes para cambiar el tipo, la dosis, o el calendario de la farmacoterapia para maximizar el cumplimiento y ayudar a prevenir el uso excesivo de terapias abortivas.

Educación acerca de sobreuso de medicación es esencial¹⁴. Evidencia sugiere que intervenciones educacionales, en la entrevista o por escrito, puede prevenir el sobreuso de medicamento en pacientes con migraña⁵².

Las indicaciones para referir a un neurólogo o especialista en cefalea, pueden incluir diagnóstico incierto, administración de toxina botulínica tipo A. Paciente con enfermedad psiquiátrica severa debe ser evaluado por un psiquiatra. Es necesario considerar hospitalización en pacientes con migraña intratable o dependencia o opioides, para discontinuar medicamentos abortivos, para tratar su migraña con medicamentos endovenosos².

4. JUSTIFICACIÓN

La cefalea crónica diaria es una enfermedad con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Afecta su situación laboral, llevando a que los pacientes presenten gran número de incapacidades laborales, afecta su desempeño académico y social, tiene un gran impacto en la salud mental de los pacientes y un gran costo para los servicios de salud.

En Colombia y el mundo, el neurólogo enfrenta este diagnóstico en su práctica cotidiana ya que la cefalea es una de las entidades más frecuentes en la consulta diaria. Sin embargo es de gran importancia reconocer cuando las cefaleas episódicas son transformadas en cefaleas crónicas diarias ya que requieren tratamiento profiláctico además de grandes cambios en la calidad de vida.

La decisión de iniciar un fármaco profiláctico como la toxina botulínica debe ser cuidadosa, bajo criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de cefalea crónica diaria y poniendo en una balanza los riesgos y los costos de estos medicamentos.

En el Hospital Militar Central de Bogotá, tenemos una gran población no descrita de pacientes con diagnóstico de cefalea crónica diaria, que han requerido múltiples tratamientos farmacológicos profilácticos y pacientes quienes no han respondido y se encuentran en tratamiento con toxina botulínica.

Realizar esta investigación fue importante ya que nos permitió conocer la población de pacientes con diagnóstico de cefalea crónica diaria que se encuentran en tratamiento con toxina botulínica del Hospital Militar Central, sus características demográficas y sociales, y su respuesta al tratamiento con esta medicación, además de conocer analgésicos recibidos.

La investigación que planteamos contribuirá no sólo al servicio de Neurología del Hospital Militar Central. Conociendo la población de pacientes con este diagnóstico se podrán analizar con mayor exactitud costos e infraestructura para estos pacientes, logrando una retroalimentación activa para mayor satisfacción de los usuarios y de los especialistas. Además, la investigación es un área importante para el Hospital Militar Central como institución universitaria donde existen tantos médicos en proceso de especialización. Esta investigación promueve futuros proyectos y motiva a la mejoría continua como institución.

Los resultados de esta investigación están al alcance de los integrantes del servicio de Neurología del Hospital Militar Central y del personal de esta institución que esté interesado en conocerlo. Se benefician los pacientes de la Clínica de Toxina del Hospital Militar Central pues después de tener la caracterización de esta población y la respuesta a este tratamiento profiláctico, la atención podrá ser percibida como precisa y eficiente. También se beneficia el personal en entrenamiento del Hospital Militar Central pues podrán acceder a esta información para futuras investigaciones. Estos resultados forman parte de una herramienta importante en un plan de mejoría continua como institución integral.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Principal

Determinar la respuesta a la toxina Botulínica tipo A en paciente con cefalea crónica diaria, tipo migraña crónica y cefalea tipo tensión en la clínica de Toxina del Hospital Militar Central del 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2014.

5.2 Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas de los pacientes con cefalea crónica diaria que se encuentran en tratamiento con toxina botulínica tipo A en el Hospital Militar Central de Bogotá
2. Describir las características clínicas del tipo de cefalea según clasificación de la IHS y su respuesta terapéutica a la toxina botulínica tipo A
3. Describir los efectos adversos reportados al manejo farmacológico con la toxina botulínica tipo A
4. Describir la frecuencia de aplicación de la toxina botulínica y el número de aplicación de toxina

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo, longitudinal

6.2 Lugar del estudio

Clínica de toxina del servicio de neurología del Hospital Militar Central, Bogotá Colombia.

6.3 Población blanco

Pacientes que asistieron a la consulta de clínica de toxina botulínica con diagnóstico de cefalea crónica diaria tipo migraña crónica y tipo tensión para aplicación de toxina botulínica tipo A desde el 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2014.

6.4 Selección de la muestra

Del total de los elegibles, 30 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión. Adicionalmente, estos pacientes expresaron su voluntad para participar en el estudio.

6.5 Criterios de Inclusión

- Pacientes que asisten a la consulta de Neurología Clínica de clínica de toxina del 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2014 en el Hospital Militar Central.

- Pacientes con diagnóstico de cefalea crónica diaria (migraña crónica, tensional crónica) en tratamiento con toxina botulínica tipo A.

- Edad mayor a 18 años.

6.6 Criterios de Exclusión

-No contestan el llamado a la tercera oportunidad, no contesta el acudiente a la tercera oportunidad.

-Se buscara historia clínica con el fin de evaluar si existe una razón por la cual el paciente no responde la encuesta.

- Cefalea crónica diaria secundaria a otras patologías.

- No aceptación a participar en el estudio.

6.7 Variables

Tabla 5. Matriz de variables

Variable	Definición conceptual	Operatividad	Tipo de variable
Sexo	Género del paciente incluido en el estudio.	Masculino o femenino	Cualitativa Categoría
Edad	Tiempo cronológico medido en años de una persona	Años	Cuantitativa Continua
Tipo de cefalea	Tipo de cefalea según la IHD clasificación de la cefalea	Tipos de cefalea crónica diaria Cefalea tipo migraña crónica, tensional crónica	Cualitativa Categoría
Número de días con dolor	El número de días con crisis de dolor que el paciente presenta en 1 mes.	Números	Cuantitativa Continua
Intensidad de dolor	Intensidad cefalea de acuerdo a la escala análoga del dolor	Escala de dolor de 0 a 10	Cuantitativa

			Discreta
Duración del dolor	Duración del dolor en horas al día	Números	Cuantitativa continua
Uso de analgesia profiláctica	El paciente utiliza analgesia profiláctica al momento de la consulta neurológica.	Si/No	Cualitativa Categoría
Frecuencia de uso de analgesia profiláctica	Frecuencia con que el paciente manifiesta utilizar los analgésicos profilácticos	Diariamente Sólo cuando hay dolor NA	Cualitativa Categoría
Efectos Adversos	Los efectos secundarios al tratamiento con toxina botulínica	Efectos Adversos: debilidad, cefalea, infección local, dolor local	Cualitativa Categoría
Número de aplicaciones de Toxina	Número de aplicaciones de la toxina botulínica	Número	Cuantitativa discreta
Percepción de mejoría	Percepción de mejoría del dolor con el tratamiento de toxina	Si/No	Cualitativa Categoría

Fuente. Elaboración de los autores

6.8 Instrumento

Cada participante aprobó la inclusión en el estudio mediante consentimiento verbal, manifestado durante la entrevista antes y después de la aplicación de la toxina. Las preguntas incluidas en la entrevista se corresponden con el objetivo del estudio. Ver anexo 1.

La información fue recolectada utilizando como fuente principal la historia clínica de consulta externa. Adicionalmente, mediante contacto telefónico, se indagó a los pacientes sobre la respuesta post aplicación y la ocurrencia de efectos adversos. Toda la información se consignó en un formulario estructurado para la recolección de datos. Posteriormente la información fue almacenada bajo una estructura de base de datos en Excel® con el fin de ser analizada en este mismo programa.

7. PLAN DE ANÁLISIS

La información recolectada fue analizada utilizando el programa Excel. Para las variables cuantitativas continuas se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión, y para las variables categóricas, se realizó análisis mediante frecuencias y proporciones.

La evaluación de la respuesta al uso de la toxina fue valorada mediante el cambio en el promedio de días al mes con dolor, las horas de dolor con la crisis y el valor de la escala visual análoga del dolor, antes y después de la aplicación de la toxina.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Según la resolución 8430 de 1993 “Legislación colombiana en investigación clínica” esta es una investigación clasificada como “sin riesgo” y requiere realización de consentimiento verbal para aplicar la encuesta.

Al establecer comunicación telefónica con los pacientes, los investigadores se presentaron y explicaron los objetivos de la llamada, los objetivos del estudio y el alcance y uso de los resultados. Previo a la ejecución de la comunicación telefónica, los investigadores elaboraron un guión de llamada, del cual se presenta el siguiente aparte: *“...Buenas tardes señor o señora..... mi nombre es..... soy residente de neurología del Hospital Militar Central, la llamo con el fin de realizarle un cuestionario sobre dolor de cabeza y el uso de toxina botulínica. Es un cuestionario corto, no requiere mucho tiempo...”*

Los investigadores conocen el código de Núrenberg, el Reporte Belmont y la Declaración de Helsinki y se someterán a sus aspectos éticos.

Se respetará la información de las historias clínicas revisadas durante el estudio. La información presentada no se realiza de manera individualizada y los datos de los pacientes entrevistados serán tratados de acuerdo a los lineamientos en confidencialidad y reserva de la información.

9. RESULTADOS

Un total de 87 pacientes con cefalea crónica diaria fueron atendidos en la clínica de toxina del servicio de neurología del Hospital Militar, durante el periodo 2010 a 2014, 57 de

éstos fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión y exclusión, por no contacto telefónico efectivo o no aceptación a la participación en el estudio.

Un total de 30 pacientes. El promedio de la edad fue de 53 años, con un mínimo de 33 y un máximo de 79. 25 de los participantes son mujeres (83%) con una media de edad de 52 años. En los hombres, la media de edad fue de 58 años.

Se evidenció que del total de participantes, previo a la aplicación de la toxina, el promedio de días con dolor fue de 16 ± 9 días al mes, con una duración en promedio de las crisis de 14 ± 9 horas. Casi la totalidad de los participantes (29) manifestó el uso de analgesia profiláctica con una mayor frecuencia de uso sólo en presencia de dolor.

El tipo de cefalea más frecuente fue la cefalea tipo tensión y del total de participantes, 23 (77%) refirió que sus cefaleas previas a la aplicación de la toxina eran severas, con una calificación de escala visual análoga del dolor por encima de 8 (Ver gráfico 3). Ningún participante dio una calificación de escala análoga del dolor inferior a 4.

Cabe aclarar que en relación a la escala visual análoga del dolor (EVA), un dolor moderado es que es calificado entre 4 y 7 y el dolor severo calificado entre 8 y 10.

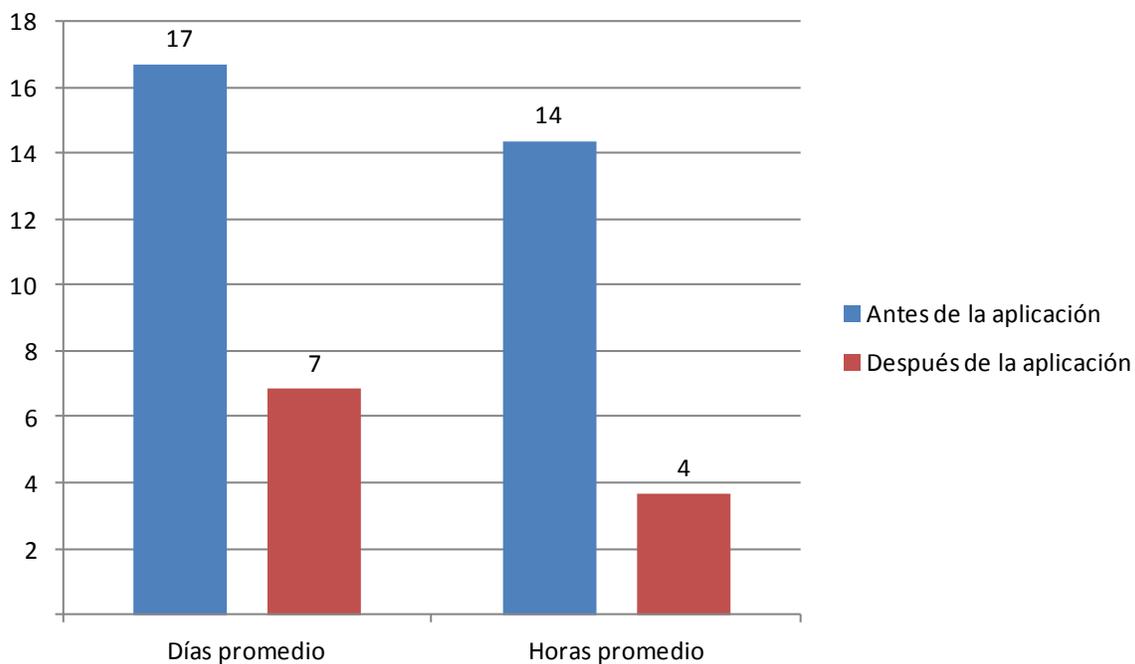
En relación a la ocurrencia de eventos adversos relacionados con la aplicación de la toxina, 13 pacientes manifestaron presentar eventos adversos, 27 NO PRESENTARON entre ellos, dolor en el sitio de aplicación en 10 pacientes (33%), disfagia en 4 pacientes (13%), debilidad en dos pacientes (7%) y dificultad para respirar en 1 paciente (3%). Los eventos adversos reportados fueron esperados, leves y transitorios. Ver tabla 6.

Tabla 6. Características de la población del estudio

Variable	n (N=30)	%	Promedio	DE
Sexo			-	-
<i>Femenino</i>	25	83%	-	-
<i>Masculino</i>	5	17%	-	-
Promedio de Edad (en años)	-	-	53	13.5
Tipo de cefalea				
<i>Migraña</i>	10	33%	-	-
<i>Tipo tensión</i>	20	67%	-	-
Intensidad del dolor según EVA (Previo a la aplicación de toxina)				
<i>Moderado (Entre 4 y 7)</i>	7	23%		
<i>Severo (Mayor o igual a 8)</i>	23	77%		
Días de dolor al mes	-	-	16,67	9,09
Horas de dolor al día	-	-	14,37	9,25
Uso de analgesia para el dolor (autoreportado)	29	97%	-	-

Frecuencia de uso de medicamento para el dolor				
<i>Sólo cuando hay dolor</i>	18	60%	-	-
<i>Diaria</i>	11	37%	-	-
Percepción de mejoría con la aplicación de toxina	26	87%	-	-
Eventos adversos reportados				
<i>Debilidad</i>	2	7%	-	-
<i>Disfagia</i>	4	13%	-	-
<i>Dolor en el sitio de la aplicación</i>	10	33%	-	-
<i>Dificultad para respirar</i>	1	3%	-	-

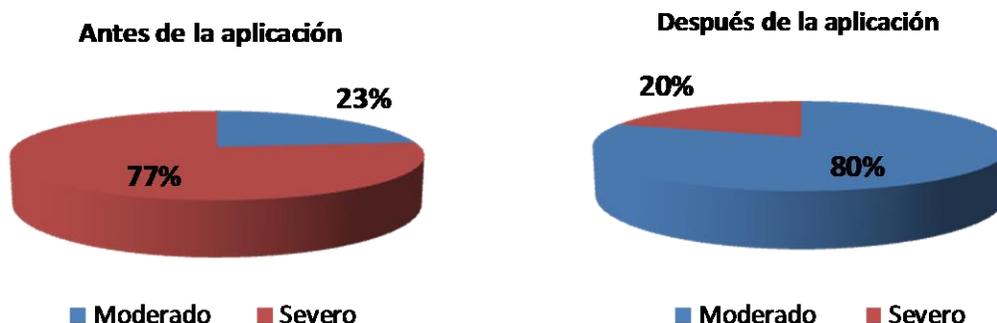
Para evaluar la respuesta al uso de toxina, se indagó sobre la duración en intensidad de la cefalea posterior a la aplicación. Se encontró que 26 (87%) de los participantes manifestó percepción de mejoría, con una reducción del dolor a un promedio de 10 días por mes y de 10 horas por día. Ver gráfico 3.



Gráfica 3. Días promedio de dolor y horas promedio de dolor por día, antes y después de la aplicación de toxina botulínica.

En relación a la escala visual análoga del dolor, se observa que la proporción de pacientes que refería dolor moderado y severo previo al uso de toxina casi que se invierte en la calificación dada después de la aplicación de toxina. Posterior a la aplicación de

toxina solo el 20% de los pacientes manifestaron presentar dolores severos, lo que significa una reducción de 57 puntos porcentuales frente al total de personas que calificaron el dolor como severo previo al uso de toxina. Ver gráfico 4.



Gráfica 4. Intensidad del dolor según escala visual análoga del dolor (EVA), antes y después de la aplicación de toxina

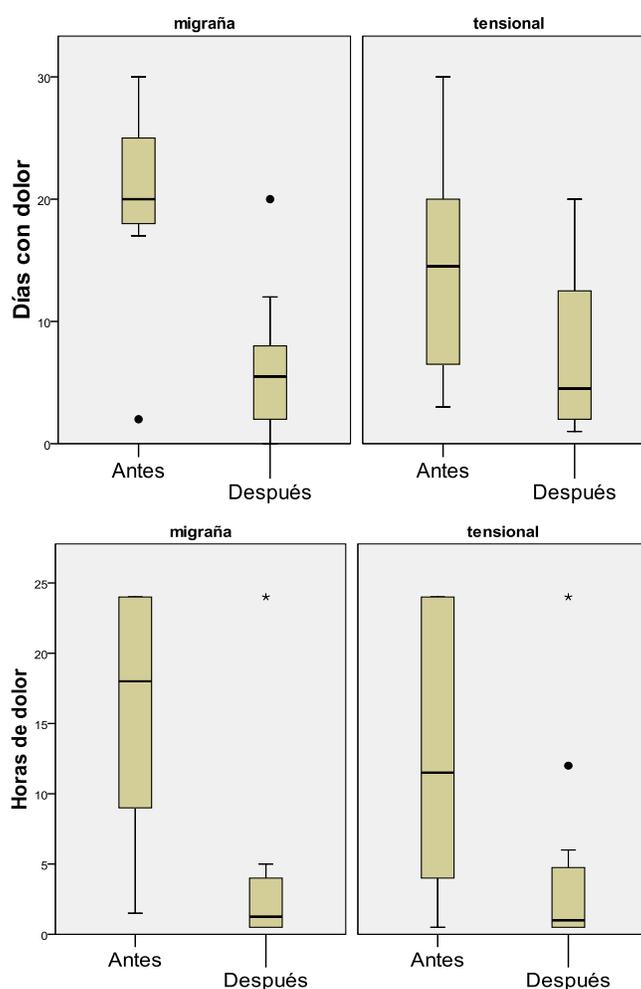
Al evaluar de acuerdo al tipo de cefalea, los días de duración y las horas promedio de duración mantienen su reducción, encontrando por ejemplo, que para cefalea tipo migraña, los días promedio de duración en un mes pasan de 20 antes de la aplicación de toxina a 6.3, mientras que para las horas en el día de dolor se reducen de 15.6 a 4.1. Por otra parte, para la cefalea tipo tensión, el promedio de días pasa de 15 a 7 y el promedio de horas de 13 a 3.4 después de la aplicación de la toxina. Ver tabla 7

Tabla 7. Evaluación de respuesta a la aplicación de toxina botulínica tipo A, según tipo de cefalea.

	Antes de la aplicación de la toxina	Después de la aplicación de toxina	Variación
Cefalea tipo migraña (n:10)			
Promedio de días de dolor	20	6,30	13,70 ↓
Promedio de duración en horas del dolor	15,6	4,10	11,50 ↓
Intensidad del dolor según EVA			
<i>Moderado (Entre 4 y 7)</i>	20%	90%	70 ↑
<i>Severo (Mayor o igual a 8)</i>	80%	10%	70 ↓
Cefalea tensional (n:20)			
Promedio de días de dolor	15,0	7,10	7,90 ↓
Promedio de duración en horas del dolor	13,7	3,40	10,30 ↓
Intensidad del dolor según EVA			
<i>Moderado (Entre 4 y 7)</i>	25%	75%	50 ↑
<i>Severo (Mayor o igual a 8)</i>	75%	25%	50 ↓

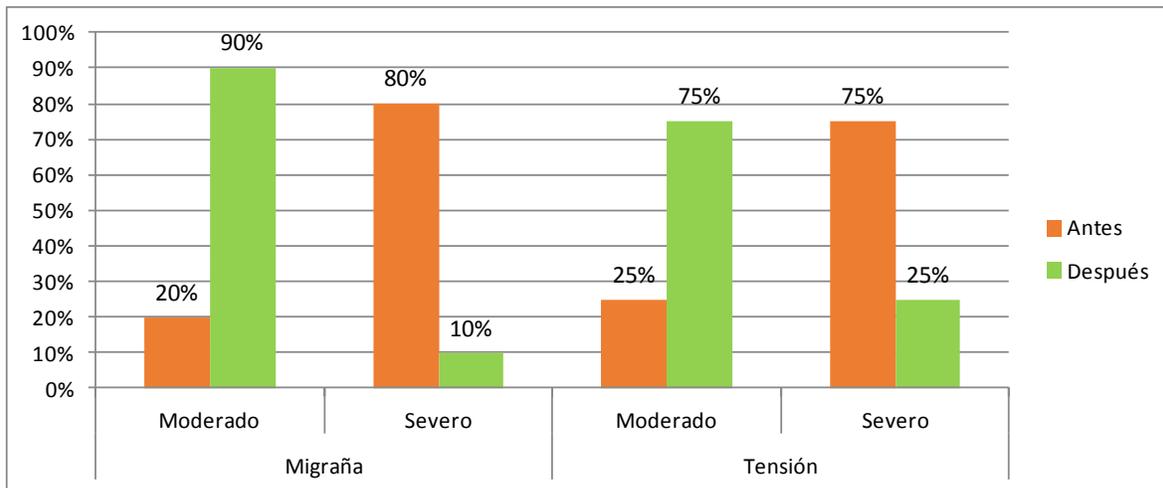
Por otra parte, se observa que en los pacientes con cefalea tipo migraña, antes de la aplicación de toxina, el 75% se encontraban por debajo de los 25 días de frecuencia del dolor y 24 horas de duración. Después de la aplicación de toxina, el 75% de los pacientes tenía una frecuencia menor de 9 en los días de dolor y 4,5 en las horas de duración.

En los pacientes con cefalea tipo tensión, antes de la aplicación de toxina, el 75% reportó una frecuencia por debajo de 20 días de dolor y 24 horas de duración. Posterior a la aplicación de toxina, se encontró que el 75% de los pacientes manifestaron tener una frecuencia del dolor menor de 12 días y una duración por debajo de las 4 horas. Ver gráfico 5.



Gráfica 5. Gráfico de cajas y bigotes: días promedio de dolor y horas promedio de dolor, antes y después de la aplicación de toxina botulínica según el tipo de cefalea

En cuanto a la escala visual análoga del dolor, se observó una reducción de la proporción de pacientes con dolor severo antes y después de la aplicación de la toxina para los dos tipos de cefalea. En pacientes con dolor tipo migraña, la proporción de pacientes con dolor moderado pasó de 20% antes de la aplicación al 90% después de la aplicación. En el caso de los pacientes con cefalea tipo tensión, la proporción de pacientes con dolor severo pasó de 75% antes de la aplicación de toxina a 25% después de la aplicación. Ver gráfico 6.



Gráfica 6. Intensidad del dolor por EVA antes y después de la aplicación de la toxina, según el tipo de cefalea.

Teniendo en cuenta los resultados anteriormente mencionados, se puede determinar que en la población estudiada, al evaluar la respuesta al uso de toxina se evidencia una reducción global de 10 días de dolor y 10 horas de duración posterior al uso de la toxina; así mismo se pudo evidenciar una reducción del 57 puntos porcentuales en la proporción de personas con dolor severo después de la aplicación de la toxina.

Por último al evaluar según el tipo de cefalea, permanece la reducción de días y horas promedio antes y después de la aplicación de la toxina botulínica así como en la proporción de personas con dolor severo.

10. DISCUSIÓN

La migraña crónica es un trastorno caracterizado por la persistencia del dolor y por la refractariedad de los tratamientos, tanto preventivos como sintomáticos. De aquí que genere una gran discapacidad y afectación en la calidad de vida de quien la padece. Dada su alta frecuencia y cronicidad, ha llevado en múltiples ocasiones a que se presente

abuso de analgésicos y su tratamiento se ha convertido en todo un reto para los médicos tratantes.

Este estudio pudo determinar que el tratamiento con toxina Botulínica tuvo una respuesta con reducción en la frecuencia, intensidad y severidad del dolor en pacientes con migraña y cefalea tipo tensión crónica refractaria. Se asemeja a resultados obtenidos en otras referencias, en los cuales el tratamiento con toxina botulínica genera una reducción. Así mismo, se encontró que, la aplicación de toxina botulínica fue segura en la población estudiada, la cual presentó una baja ocurrencia de eventos adversos, y en aquellos que los reportaron, los eventos fueron leves y transitorios.

El estudio PREEMPT³⁵, realizado por Dodick y Colaboradores en el año 2010, demostró la eficacia y seguridad en el uso de toxina botulínica tipo A versus placebo, para cefalea crónica diaria tipo migraña. Al igual que en nuestro estudio, los autores reportaron reducción del promedio de días de dolor, aunque en un seguimiento de 12 semanas. Si bien nuestro estudio fue de tipo descriptivo y sin seguimiento en el tiempo, arrojó resultados positivos en la mejoría del dolor.

A pesar que hay carencia de evidencia del uso de toxina en cefalea tipo tensión, un meta-análisis publicado en JAMA en 2012⁴², mostro beneficio en migraña crónica pero no cefalea tipo tensión crónica ni en migraña episódica. Por otra parte, diferentes estudios se han realizado para evaluar su eficacia, ya que comparte fisiopatología de hiperactividad muscular con la distonía y la espasticidad, influenciados en autores como Straube y colaboradores en 2008⁴³, quienes realizaron un estudio doble ciego aleatorizado con toxina botulínica tipo A (Dysport), en donde unos pacientes recibieron toxina y otros placebo, encontrando que no hubo diferencia en el cambio de número de días de cefalea, con mejoría en la duración del dolor. Erdemoglu en 2007⁴⁴, realizó un estudio prospectivo “off label”, de 28 pacientes, encontraron efectividad y seguridad y reducción frecuencia cefalea, intensidad y consumo analgésicos; Hamdy en 2009⁴⁵, también demostró efectividad y tolerancia; Harden en 2009⁴⁶ evaluó la efectividad de toxina en pacientes con cefalea crónica diaria y puntos dolorosos, encontrando reducciones en la frecuencia de cefalea, aunque la reducción de intensidad no mostró diferencia significativa con placebo, concluyen que la evidencia es mixta. Karaday en 2012⁴⁷, encontró en 14 pacientes disminución de frecuencia e intensidad de su cefalea, concluyendo que se requieren estudios con muestras más grandes para comprobar efectividad.

En nuestro país los estudios sobre el uso de toxina en cefalea crónica diaria tipo tensión y tipo migraña son limitados, sin embargo, existen referencias de estudios observacionales similares al nuestro en la evaluación de respuesta al uso en cefalea tensional como los de Arbaiza D⁵³ y Palma JA⁵⁴, quienes demostraron también una reducción significativa de los días y horas de dolor, por lo que sugieren efectividad y seguridad en el uso de la toxina que deben ser complementados.

El número de pacientes incluidos en el estudio permitió alcanzar los objetivos: valorar la frecuencia en horas y días, la intensidad antes y después de la aplicación de toxina botulínica. Por otra parte, si bien los parámetros de respuesta utilizados son cuantificaciones subjetivas, hay que considerar que el dolor es un fenómeno neurofisiológico que tiene una manifestación plenamente subjetiva; por esta razón, casi totalidad de estudios en los que se valora el dolor, declaran la misma limitación.

Los autores reconocen limitaciones en torno a la información autoreportada por los pacientes, especialmente por introducción de un sesgo de memoria pues éstos pueden orientar a favor sus respuestas frente a la frecuencia, duración e intensidad del dolor después de la aplicación de toxina, dado por la percepción de mejoría. El acceso a la historia clínica de consulta externa fue limitada, en razón a que la institución no cuenta con registros en línea que faciliten registrar la trazabilidad de las atenciones, lo que generó dificultades para la recolección de información de antecedentes en el uso de analgesia profiláctica antes y después del tratamiento con toxina y el número de aplicaciones; por lo tanto, no fue posible obtener estos datos. Adicionalmente, esta información no se logró obtener con certeza de los pacientes.

Este estudio no evaluó la interacción de otros factores que puedan estar relacionados con la mejoría en la percepción del dolor en los pacientes, por ejemplo, terapias no farmacológicas o reducción del efecto de factores de riesgo modificables, incluso, el uso de analgesia.

Por último, se recomienda complementar estos resultados con otro tipo de estudios locales, de tipo analítico y no descriptivo, que permitan evaluar la fuerza de asociación entre el uso de toxina y mejoría de la frecuencia, duración e intensidad del dolor y propender por que esos resultados contribuyan a la toma de decisiones gubernamentales para la aprobación del uso de la toxina botulínica tipo A en otras indicaciones como es en cefalea tipo tensión.

Declaración de conflictos de interés

Los autores no declaran conflicto de intereses que puedan estar relacionados con la realización del estudio ni con los resultados encontrados.

11. CONCLUSIONES

La respuesta al uso de la toxina botulínica fue evaluada en función de los días promedio de dolor en un mes, la duración en horas por día y la calificación de intensidad de dolor según escala subjetiva de dolor, indagados antes y después de la aplicación.

Previo a la aplicación de la toxina, el promedio de días con dolor fue de 16 ± 9 días al mes, con una duración en promedio de las crisis de 14 ± 9 horas.

Posterior a la aplicación de toxina, el promedio de días con dolor fue de 6.8 días al mes, con una duración promedio al día de 3.6 horas. Para la cefalea tensional, el promedio de días con dolor fue 7.1 días con una duración de 3.4 horas. En el caso de cefalea tipo migraña, el promedio de días fue de 6.3, con una duración de 4.1 horas al día.

Posterior a la aplicación de toxina solo el 20% de los pacientes manifestaron presentar dolores severos, lo que significó una reducción de 50 puntos porcentuales frente al total de personas que calificaron el dolor como severo previo al uso de toxina.

En relación a la ocurrencia de eventos adversos relacionados con la aplicación de la toxina, 13 pacientes manifestaron presentar eventos adversos, entre ellos, dolor en el sitio de aplicación (10), disfagia (4), debilidad (2) y dificultad para respirar (1)

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahmed F, Parthasarathy R, Khalil. Chronic daily headaches. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Aug;15:40-50.
2. Midgette LA, Scher AI. The epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*.2009;13: 59-63.
3. Dodick DW, Mauskop A. Botulinum toxin type A for profilaxis chronic headache. *Headache* 2005, 45:315-324.
4. Dodick DW. Chronic daily headaches . *New England Journal*, 2006;354:158-65.
5. Shilpa P.S., Rashna K. Botulinum toxin: the mifdas touch. *J Nat Sci Biol Med*. 2014 Jan-Jun; 5(1): 8–14.
6. Ahmed F, Parthasarathy R, Khalil M. Chronic daily headaches. *Ann Indian Acad Neurol* .2012;15:40-50.
7. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. chronic migraine: definition, epidemiology, risk factors and treatment. *RevNeurol* 2012; 54 (10): 629-637.
8. Pradilla G, Muñoz Cerón F. Dolor de Cabeza: epidemiología e impacto. *Acta Neurol Colomb* 2013;29:3-10.
9. Sobrino F. Cefalea crónica diaria. *Acta Neurol Colomb* 2013;29:96-106.
10. Ward T. Migraine Diagnosis and Pathophysiology, *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18:753–763.
11. Volcy M. Pathophysiology of chronic migraine. *Acta Neurol Colomb* 2013;29:25-30.
12. Kaniecki RG. Tension type headache, *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;823–834.

13. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 suppl 1:9-160.
14. Halker RB, Hastriter EV, Dodick DW. Chronic daily headache: an evidence-based and systematic approach to a challenging problem. *Neurology*. 2011;76(7 suppl 2): S37-S43.
15. Yancey JR, Maj MC. Chronic Daily Headache: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2014;89(8):642-648.
16. Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache [published correction appears in *N Engl J Med*. 2006;354(8):884]. *N Engl J Med*. 2006;354(2):158-165.
17. Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalgias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72 suppl 2:ii19-ii26.
18. Goadsby PJ, Boes C. Chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72 suppl 2:ii2-ii5.
19. Jull G, Trott P, Potter H, et al. A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(17): 1835-1843.
20. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD001218.
21. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD007587.
22. Devineni T, Blanchard EB. A randomized controlled trial of an internet-based treatment for chronic headache. *Behav Res Ther*. 2005;43(3):277-292.
23. Nash JM, Park ER, Walker BB, Gordon N, Nicholson RA. Cognitive-behavioral group treatment for disabling headache. *Pain Med*. 2004;5(2):178-186.
24. Thorn BE, Pence LB, Ward LC, et al. A randomized clinical trial of targeted cognitive behavioral treatment to reduce catastrophizing in chronic headache sufferers. *J Pain*. 2007;8:938-949.
25. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2014 Oct;34:944
26. Couch JR. Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2011;51:33-51.

27. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005.
28. Saper JR, Lake AE III, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache.* 2002;42:470-482.
29. Lake III AE. Chronic daily headache: new treatment strategies. Presented at the World Congress of Neurology (WCN), November 15–17, 2002.
30. Spira PJ, Beran RG; Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebocontrolled study. *Neurology.* 2003;61:1753-1759.
31. Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia.* 2008;28:585-597.
32. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Dabatase Syst Rev.* 2004.
33. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, et al. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy and their combination. *JAMA* 2001;285:2208–15.
34. Drucker P, Tepper S. Daily sumatriptan for detoxification from rebound. *Headache* 1998; 38:687–90.
35. Dodick, D.W., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Aurora, S.K., Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Diener, H.C., Brin, M.F., PREEMPT Chronic Migraine Study Group, 2010. 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. Kerner, J., 1822. Das Fettgift oder die Fettsaure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Wursten giftig wirkenden Stoffes. Cotta, Stuttgart; Tu" bingen.
37. Erbguth, F.J. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J. Neural Transm.* 2008; 115: 559–565.
38. Barnes, M. Botulinum toxin-mechanisms of action and clinical use in spasticity. *J. Rehabil. Med.* 2008;115: 56–59.
39. Thenganatt, M.A., Fahn, S. Botulinum toxin for the treatment of movement disorders. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012; 12: 399–409.
40. Ivica M, Zdravko L. Botulinum toxin A, brain and pain. *Progress in Neurobiology.* 2014; 119–120.

41. Grumelli C., Corradini I., Matteoli M., Verderio C. Intrinsic calcium dynamics control botulinum toxin A susceptibility in distinct neuronal populations. *Cell Calcium*, 2010; 47, 419–424.
42. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307:1736-1745.
43. Straube A, Empl M, Ceballos-Baumann A, Tölle T, Stefenelli U, Pfaffenrath V. Pericranial injection of botulinum toxin type A (Dysport) for tension type headache - a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* -2008; 15: 205-13.
44. Erdemoglu AK. The long-term efficacy and safety of botulinum toxin in refractory chronic tension type headache. *J Headache Pain* .2007; 8: 294-300.
45. Hamdy SM. Botulinum toxin: could it be an effective treatment for chronic tension type headache. *J Headache Pain* .2009; 10: 27-34.
46. Harden RN. Botulinum toxin a in the treatment of chronic tension type headache with cervical myofascial trigger points: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Headache* - 01-MAY-2009; 49(5): 732-4.
47. Karadaay O. Botulinum neuro-toxin type-A in the treatment of chronic tension type headache associated with pericranial tenderness]. - *Agri* - 01-JAN-2012; 24(1): 9-14
48. Blumenfeld AM¹, Schim JD, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008; 48: 210-220.
49. Mathew NT, Frahan JS. A double blind comparison of BOTOX and topiramate. *Headache* 2009; 49: 1466-1478
50. Jakubowski M et al. Exploding vs imploding headache in migraine prophylaxis with botulinum toxin A. *Pain* 2006; 105:286-295.
51. Karman Ahmed, BS, Hall Oas K. Experience With Botulinum Toxin Type A in Medically Intractable Pediatric Chronic Daily Headache. *Pediatric neurology* . *Pediatr Neurol*. 2010 Nov;43:316-9
52. Hagen K, Stovner LJ. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2011;191:38-43.
53. Arbaiza D. Tratamiento de la cefalea tensional con toxina botulínica tipo A. *Rev. Soc. Esp. Dolor*; 2006, 5:311-311.
54. Palma JA, Irimia P, Fernández-Torrón R et al. Experiencia clínica en el tratamiento con Onabotulinumtoxin A en pacientes con migraña refractaria. *Rev Neurol*; 2012: 705-711.

ANEXOS

ANEXO 1

Cuestionario entrevista, antes y después de la aplicación de toxina botulínica tipo A.

CUESTIONARIO ANTES APLICACIÓN

1. ¿Cuántas veces al mes le da usted dolor de cabeza?
2. ¿Cuánto tiempo le dura a usted el dolor de cabeza?
3. ¿En una escala de cero a 10, donde cero es la ausencia de dolor, qué calificación le asigna a su dolor de cabeza?
4. ¿Uso de analgésicos para el dolor? Si la respuesta es afirmativa, ¿con qué frecuencia los utiliza?

CUESTIONARIO POSTERIOR APLICACIÓN

1. ¿Después de la aplicación de toxina cuántos días de dolor tiene al mes en los últimos tres meses?
2. ¿Después de la aplicación de toxina cuánto dura sus dolores de cabeza?
3. ¿En una escala de cero a 10, donde cero es la ausencia de dolor y 10 el máximo dolor que ha sentido, qué calificación le asigna a su dolor de cabeza?
4. ¿Sintió mejoría posterior a la aplicación?
5. ¿Con cuántas aplicaciones después sintió mejoría?
6. ¿Qué efectos adversos presento posterior a la aplicación de toxina?