



Eficacia del tratamiento con toxina botulínica tipo A en pacientes con migraña

David Blumenkron,* Cristina Rivera,* Carlos Cuevas*

RESUMEN

Antecedentes: la migraña es un padecimiento crónico que se distingue por ataques recurrentes de cefalea aguda, con manifestaciones neurológicas (aura) y sistémicas que producen incapacidad sustancial.

Objetivo: evaluar la eficacia del tratamiento con toxina botulínica tipo A en pacientes con migraña.

Pacientes y método: se seleccionaron 30 pacientes que cumplieron con los criterios internacionales para el diagnóstico de migraña. Se les dividió en dos grupos: el grupo 1 recibió placebo y el 2 toxina botulínica.

Resultados: en el grupo con placebo se observó disminución de la migraña en dos pacientes que tenían incapacidad muy grave; un paciente manifestó incapacidad leve. En el grupo con toxina botulínica la migraña disminuyó en nueve pacientes que padecían incapacidad muy grave; un paciente manifestó incapacidad leve. El valor estadístico de p fue $> .9$.

Conclusiones: la toxina botulínica tipo A puede considerarse un tratamiento preventivo en los pacientes con migraña.

Palabras clave: migraña, tratamiento, toxina botulínica.

ABSTRACT

Background: Migraine is a chronic disease characterized by recurrent attacks of severe headaches. It has neurological (aura) and systemic manifestations that can cause substantial disability.

Objective: To assess the effectiveness of the treatment with botulinum toxin type A in patients with migraine.

Patients and method: We included 30 patients that met the international criteria for the diagnosis of migraine. They were divided into two groups: group 1 received placebo, and group 2 received botulinum toxin.

Results: In the placebo group we observed diminution in the symptoms of migraine in two patients that had severe disability; one patient had mild disability. In the botulinum toxin group there was diminution of it in nine patients that had severe disability; only one patient had mild disability. The p value was $> .9$.

Conclusions: Botulinum toxin type A can be considered a preventive treatment in patients with migraine.

Key words: migraine, treatment, botulinum toxin.

La migraña es un padecimiento crónico que se distingue por ataques recurrentes de cefalea aguda, con manifestaciones neurológicas (aura) y sistémicas que producen incapacidad sustancial. Ocurre aproximadamente en 10 al 12% de la población, con un pico de prevalencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Es más común en las mujeres y por lo general se acompaña de comorbilidad con enfermedades psiquiátricas, como depresión y ansiedad, además de asociarse con incapacidad grave y deterioro de la calidad de vida.¹ Se ha calculado que en Estados

Unidos la migraña tiene un costo anual aproximado de 20 mil millones de dólares.² Existen varias teorías en cuanto a su origen; sin embargo, en la actualidad la teoría trigeminovascular es la más aceptada. Ésta propone un reflejo en el que las neuronas aferentes del trigémino transmiten la sensación del dolor hacia el sistema nervioso central, con activación de la vía autonómica por medio del nervio facial, que implica al ganglio ótico y pterigopalatino y que causa vasodilatación.³ Esta última es mediada por la liberación de péptidos vasoactivos, a partir de neuronas parasimpáticas que inervan la vasculatura pericraneal; uno de éstos es el péptido intestinal vasoactivo. Se ha propuesto que la respuesta vasodilatadora mediada por la vía trigeminovascular es producida por dichos péptidos.⁴

El tratamiento de la migraña puede ser no-farmacológico y farmacológico. Este último puede utilizarse para tratar el ataque agudo, mientras que el trata-

* Médico adscrito al servicio de neurología del Hospital General de Zona 1 A, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. David Blumenkron.

E-mail: dblumenkron@hotmail.com.

Recibido: octubre, 2005. Aceptado: noviembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

miento preventivo sirve para reducir la frecuencia y la gravedad de los ataques.⁵ Si la cefalea ocurre tres a cuatro días por mes debe indicarse al paciente un tratamiento preventivo. Las dosis requeridas para reducir la frecuencia y la intensidad de la migraña causan efectos secundarios, que incluyen: somnolencia, ganancia de peso, temblor, pérdida de cabello, calambres, fibrosis retroperitoneal y anomalías hematológicas, hepáticas y fetales. Se ha observado que en sólo 50% de los pacientes que toman tratamiento preventivo se reduce la frecuencia de las cefaleas.

Existen reportes del uso de la toxina botulínica tipo A que demuestran algún grado de mejoría en los pacientes con migraña, lo que abre un campo promisorio como una forma diferente de tratamiento. La toxina se utiliza en inyección para evitar los efectos secundarios de la vía oral, la adicción y la sobreutilización de medicamentos. Brinda la comodidad de usarla cada ciertos meses para disminuir la frecuencia, la intensidad de la cefalea y sus repercusiones familiares, sociales, económicas, etc.^{6,7}

En 1817 Justine Kerner reconoció el uso terapéutico de la toxina botulínica y propuso que ésta paralizaba al músculo esquelético.⁸ En 1989 la FDA aprobó su administración como agente terapéutico en pacientes con estrabismo, blefaroespasma y otros trastornos, incluido el espasmo hemifacial. En el año 2000 se aprobó su utilización con fines cosméticos y para tratar la distonía cervical. Su uso se ha expandido rápidamente para tratar gran variedad de alteraciones oftalmológicas, gastrointestinales, urológicas, ortopédicas, dermatológicas, cosméticas y neurológicas. Una de las indicaciones más recientes es su aplicación para uso analgésico.⁹ El efecto analgésico de la toxina botulínica se demostró en el tratamiento de la distonía y la espasticidad, lo que dio pie a que se investigara su utilidad en otras afecciones dolorosas, incluidas la migraña y la cefalea tensional.¹⁰

Se piensa que el dolor mejora cuando disminuye la contracción muscular; sin embargo, en reportes recientes se ha observado alivio del dolor aun sin disminución significativa de la misma, lo que sugiere una vía de acción diferente para aliviarlo.¹¹

El uso de la toxina botulínica se ha investigado para controlar algunos tipos de cefaleas. Como la contracción muscular puede precipitar la migraña

se considera que dicha toxina puede usarse como tratamiento profiláctico. Este mecanismo no explica por sí solo el alivio de otros síntomas que acompañan a la migraña; existen otros mecanismos de acción, además de la inhibición de la acetilcolina, como la denervación del sistema autónomo y el bloqueo de fibras sensitivas.¹²

En 1990 se relacionó con la inhibición de otros tipos de neuropéptidos, principalmente el péptido intestinal vasoactivo y el neuropéptido Y, los cuales se localizan junto con la acetilcolina en los nervios parasimpáticos que se originan en el ganglio ótico y el seno carotídeo, que inervan los vasos cerebrales. Esto puede explicar la actividad antivasodilatadora y antiinflamatoria de la toxina botulínica.¹³

Otros estudios han comprobado que puede inhibir la liberación de otros neurotransmisores y neuropéptidos, como la sustancia P y el glutamato, que median el dolor.⁹

Por lo tanto, la toxina botulínica puede inhibir la liberación de gran variedad de sustancias neuroactivas en los nervios sensitivos e interrumpir el ciclo trigeminovascular.

El objetivo de este trabajo es investigar la eficacia de la toxina botulínica tipo A como tratamiento preventivo en pacientes con migraña rebelde al manejo convencional, al disminuir la intensidad, la frecuencia y la duración de los ataques de la misma. Asimismo, analizar la influencia de dicha mejoría en la calidad de vida de los pacientes resistentes a tratamientos previos.

DISEÑO

El diseño del estudio fue controlado con placebo, doble ciego, al azar. En la primera visita se aplicaron las escalas de evaluación y se les explicó a los pacientes en qué consistía el proyecto de investigación. Al aceptar participar firmaban una carta de consentimiento informado. Se les asignó un número para identificar el proyecto, mismo que sirvió para seleccionar los casos al azar. En la segunda visita se aplicó la toxina botulínica tipo A o el placebo en el servicio de neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Los frascos de toxina botulínica y de placebo estaban etiquetados de forma indistinta;

el fondo de ambos estaba liofilizado. Como placebo se utilizó cloruro de sodio, los viales se reconstituyeron con 2 mL de solución fisiológica al 0.9%, para obtener una dilución de 5 U de toxina botulínica por 0.1 mL.

Se dividió a los pacientes en dos grupos: el grupo 1 (14 pacientes) recibió placebo y el grupo 2 (16 pacientes) toxina botulínica. El seguimiento de los pacientes fue mensual. Se utilizó toxina botulínica tipo A (BO-TOX Allergan SA), frascos de 100 UI de liofilizado cada uno y frascos de placebo con liofilizado de solución de cloruro de sodio al 0.9%.

Los sitios de aplicación se eligieron con base en los informes previos acerca del uso de toxina botulínica en pacientes con migraña. La aplicación del placebo y de la toxina botulínica fue subcutánea. La dosis total de toxina botulínica o placebo fue de 100 unidades a cada paciente. Los puntos en los que se aplicó el medicamento fueron los siguientes (figura 1):

4 puntos frontales de 2.5 U (total: 10 U)

5 puntos en la región glabellar. Una aplicación de 5 U en el músculo prócer y dos aplicaciones de 2.5 U en cada músculo corrugador lateral (total: 10 U)

3 puntos de 5 U en cada músculo temporal (total: 30 U)

5 puntos de 5 U en cada músculo trapecio (total: 50 U)

PACIENTES Y MÉTODO

Se seleccionaron 30 pacientes que cumplieron con los criterios internacionales para el diagnóstico de migraña, esto mediante una historia clínica realizada por un médico especialista en neurología en una cita inicial.

El proceso de cegamiento y selección al azar se realizó con el software SPSS. Se dividió a los pacientes ($n = 30$) en dos grupos: el grupo 1 (14 pacientes) recibió placebo y el grupo 2 (16 pacientes) toxina botulínica. El seguimiento fue mensual.

Los criterios de inclusión fueron: mayores de 18 años de edad, cumplir con los criterios internacionales de migraña (cuadro 1), firmar la carta de consentimiento informado, tener antecedentes de falla terapéutica al tratamiento convencional e incapacidad productiva. Los criterios de exclusión fueron: no apegarse a los lineamientos del protocolo y la falta de

aceptación por parte del enfermo. Los criterios de no inclusión fueron: embarazo, lactancia, administración de aminoglucósidos, acné conglobata, diagnóstico de síndrome miasténico de Lambert-Eaton, antecedente de hipersensibilidad a los componentes de la toxina botulínica o cefalea secundaria.

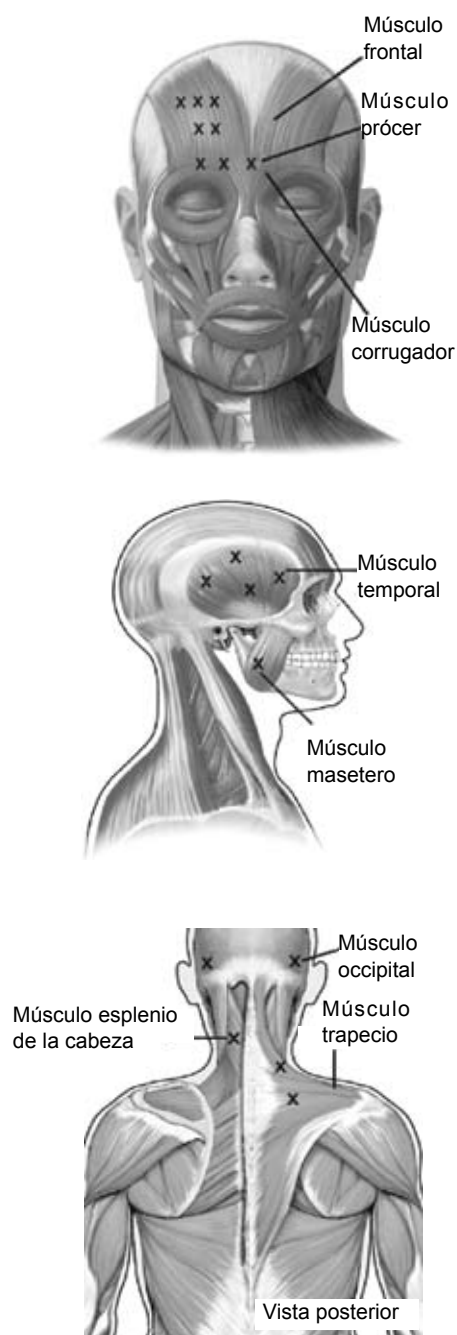


Figura 1. Sitios de aplicación del medicamento.

Se realizaron seis visitas en total. Durante la primera visita se seleccionó a los pacientes. Se hizo una historia clínica diseñada expresamente para el estudio, enfocada a obtener datos relacionados con la migraña. Se aplicaron los criterios internacionales para el diagnóstico de migraña según la clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas (cuadro 1). Se revisó que cada paciente cumpliera con los criterios de inclusión-exclusión diseñados para el estudio. Se aplicaron las escalas MIDAS (cuadro 2), MIGSEV (cuadro 3) y QUOL, que establecen el grado e intensidad de la migraña, su gravedad y la calidad de vida de cada paciente, respectivamente. En esta visita el paciente firmó la carta de consentimiento informado.

En la segunda visita se aplicó el placebo o la toxina botulínica, según la selección al azar.

Las visitas 3, 4 y 5 se realizaron de forma mensual, en ellas se hizo una nueva exploración del paciente y se aplicaron las escalas correspondientes.

La intensidad del dolor se midió con la escala MIGSEV,¹⁴ donde se clasifican siete puntos y se valoran tres categorías principales: intensidad del dolor, resistencia al tratamiento y frecuencia de los ataques. Con base en los resultados se determinó la gravedad en: leve, moderada o severa. La calidad de vida se midió con la escala QUOL,¹⁵ que se aplicó al inicio y término del estudio. En esta escala entre más alta sea la puntuación existe mayor incapacidad.

Para calificar el grado de incapacidad funcional se aplicó la escala MIDAS (*Migraine Disability Assessment*), la cual se divide en: leve, moderada, severa y muy severa.¹⁶

Estadística

Se utilizaron pruebas paramétricas para las variables continuas, así como desviación estándar, promedios y ANOVA. Como prueba no paramétrica se utilizó la prueba de la ji al cuadrado.

RESULTADOS

Se analizaron 30 pacientes, de los cuales 5 (16.7%) fueron hombres y 25 (83.3%) mujeres; todos cumplieron con los criterios de inclusión. El rango de edad fue entre 21 y 65 años.

Después de realizar la historia clínica y el examen neurológico se diagnosticó que 13 pacientes (43.3%) tenían migraña con aura y 17 (56.7%) migraña sin aura.

Cuadro 1. Criterios de migraña¹⁹

Migraña sin aura

Por lo menos en cinco ataques deben cumplirse los siguientes criterios:

1. Cefalea que, sin tratamiento, dura de 4 a 72 horas.
2. Cefalea que reúna dos de las siguientes características:
 - i. Unilateral
 - ii. Pulsátil
 - iii. De intensidad moderada a severa (impide la actividad diaria)
 - iv. Empeora con la actividad normal
3. Que durante la cefalea ocurra uno de los siguientes episodios:
 - i. Náuseas o vómitos
 - ii. Fotofobia o fonofobia

Migraña con aura

Por lo menos en dos ataques se cumple lo siguiente:

Cefalea que cumpla con tres de los siguientes criterios:

1. Uno o más síntomas de aura cortical o de tronco.
2. Por lo menos un episodio de aura se manifiesta progresivamente durante más de cuatro minutos.
3. Ningún síntoma de aura dura más de 60 minutos (en caso de más de un episodio de aura la duración puede ser mayor).
4. El aura es seguida de la cefalea luego de un intervalo menor de 60 minutos, también puede aparecer antes o en forma simultánea con el aura.

Todos los pacientes contaban con antecedente de migraña resistente a diversos tratamientos, profilácticos y abortivos, y ninguno había recibido toxina botulínica previamente.

En cuanto a la intensidad del dolor, 12 pacientes (40%) la refirieron severa, 8 (26.7%) muy severa, 8 (26.7%) moderada y sólo 2 (6.7%) leve.

La frecuencia de los ataques fue menor a cuatro ataques al año en un paciente (3.3%), de 5 a 10 ataques al año en cuatro pacientes (13.3%), de uno a dos ataques al mes en siete pacientes (23.3%), un ataque a la semana en seis pacientes (20%) y más de un ataque por semana en 12 pacientes (40%).

La duración de los ataques fue menor a cuatro horas en cuatro pacientes (13.3%), de 4 a 12 horas en nueve pacientes (30%), de 12 a 24 horas en siete pacientes (23.3%) y mayor de 24 horas en 10 pacientes (33.3%).

Con la escala MIDAS se reportaron inicialmente: dos pacientes con incapacidad moderada, dos con

Cuadro 2. Escala de discapacidad debida a la migraña (MIDAS)¹⁶

1.	Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
2.	¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales, como: tareas domésticas, trabajo, estudios o actividades sociales?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
3.	Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
4.	En las últimas cuatro semanas y debido a su dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado para trabajar o realizar actividades diarias?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
5.	En las últimas cuatro semanas y debido a su dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia se ha sentido irritado?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
6.	En las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
	Col 1	Col 2	Col 3	Col 4	Col 5
	6 puntos c/respuesta	8 puntos c/respuesta	10 puntos c/respuesta	11 puntos c/respuesta	13 puntos c/respuesta

60 o más: discapacidad muy severa

56 a 59: discapacidad severa

50 a 55: discapacidad moderada

49 o menos: discapacidad leve

incapacidad severa, diez con incapacidad muy severa y ninguno con incapacidad leve en el grupo placebo, mientras que en el grupo con toxina botulínica se reportó: un paciente con incapacidad moderada, uno con incapacidad severa y catorce con incapacidad muy severa; ninguno manifestó incapacidad leve.

Después de aplicar el tratamiento se reportó: un paciente con incapacidad leve, tres con moderada,

Cuadro 3. Escala de gravedad de la migraña (MIGSEV)¹⁴

1.	Intensidad del dolor			
	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
2.	Duración del ataque (horas)			
	≤ 4	4 a 12	12 a 24	≥ 24
3.	Náusea			
	Ausente	Leve	Intensa	Vómito
4.	Incapacidad en las actividades diarias			
	No	Leve	Marcada	Confinado a cama
5.	Tolerancia			
	Tolerable	Apenas tolerable	Intolerable	
6.	Resistencia al tratamiento			
	No			Sí
7.	Frecuencia de ataques			
	≤ 4/año	5-10/año	1-2/mes	1/semana ≥ 1/semana

Deberán considerarse cuatro puntos principales para establecer un grado: tolerancia, náusea, intensidad y discapacidad.

- Leve: al menos uno de los cuatro con puntuación mínima y ninguno con puntuación máxima.
- Severa: al menos uno de los cuatro con puntuación máxima y ninguno con puntuación mínima, o dos con puntuación máxima.
- Moderada: cualquier otra puntuación que no cumpla con los criterios anteriores.

tres con severa y ocho con muy severa en el grupo placebo, mientras que en el grupo con toxina botulínica se informó: un paciente con incapacidad leve, cinco con moderada, cinco con severa y cinco con muy severa.

En el grupo placebo hubo disminución del dolor en dos pacientes que tenían incapacidad muy severa; un paciente manifestó tener incapacidad leve. En el grupo de la toxina botulínica el dolor disminuyó en nueve pacientes que padecían incapacidad muy severa; un paciente manifestó tener incapacidad leve. Con estos resultados se obtuvo una $p > .9$.

Con la escala de gravedad MIGSEV se reportaron inicialmente: seis pacientes con gravedad moderada, ocho con severa y ninguno con gravedad leve en el grupo placebo, mientras que en el grupo con toxina botulínica los resultados fueron: cinco pacientes con gravedad moderada, once con gravedad severa y ninguno con gravedad leve.

Después de aplicar el tratamiento se reportó a ocho pacientes con gravedad leve, cuatro con moderada y dos con severa en el grupo placebo, mientras que en el grupo con toxina botulínica se informó a seis pacientes con gravedad leve, siete con moderada y tres con severa.

En el grupo placebo se observó una importante mejoría en los pacientes que habían manifestado inicialmente gravedad en grado máximo. En el grupo de la toxina botulínica se observó mejoría en ocho pacientes que tenían el grado máximo de gravedad; seis pacientes manifestaron tener una grado leve de la misma (cuadro 4).

Se realizaron subgrupos (cuadros 5 y 6) con los resultados de ambas escalas para conocer el significado

estadístico, al comparar a los pacientes que se encontraban en el máximo grado de incapacidad o gravedad y los de menor grado, tanto en el grupo placebo como en el de la toxina botulínica. Se encontró un valor significativo de $p < .05$.

CONCLUSIÓN

Se realizó un análisis de los resultados obtenidos en este estudio doble ciego y al azar para valorar la eficacia de la toxina botulínica en la migraña. Hasta el momento, se ha concluido que la toxina botulínica tipo A es un tratamiento efectivo en esos pacientes. Mauskop y Basedo demostraron disminución significativa de la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña en 85% de sus pacientes (27 en total).⁷ En un estudio que se hizo con 271 pacientes, Blumenfeld demostró disminución del 25% ($p < .001$) en la intensidad de la cefalea y reducción del 56% ($p < .0001$) en la frecuencia de los ataques.¹⁷ Silberstein realizó un estudio

Cuadro 4. Grupos iniciales y subsecuentes

	MIDAS								MIGSEV					
	Inicial				Subsecuente				Inicial			Subsecuente		
	L	M	S	MS	L	M	S	MS	L	M	S	L	M	S
Placebo	0	2	2	10	1	3	2	8	0	6	8	8	4	2
Toxina	0	1	1	14	1	5	5	5	0	5	11	6	7	3
Total	0	3	3	24	2	8	7	13	0	11	19	14	11	5

L: leve; M: moderada; S: severa; MS: muy severa

Cuadro 5. Subgrupos MIDAS

	MIDAS inicial		MIDAS subsecuente	
	Leve-moderada	Severa-muy severa	Leve-moderada	Severa-muy severa
Placebo	2	12	4	10
Toxina	1	15	6	10
Total	3	27	10	20

Cuadro 6. Subgrupos MIGSEV

	MIGSEV inicial		MIGSEV subsecuente	
	Leve-moderada	Severa	Leve-moderada	Severa
Placebo	6	8	12	2
Toxina	5	11	13	3
Total	11	19	25	5

doble ciego, controlado con placebo, en 123 pacientes, y observó que hubo disminución de más del 50% en la frecuencia de los ataques de los pacientes que recibieron dosis bajas de toxina botulínica.¹⁸ Aunque hasta el momento no se ha determinado la dosis ideal para el tratamiento con toxina botulínica en pacientes con migraña, se ha documentado que es preferible utilizar 50 a 100 U por sesión, con aplicación en los puntos frontales, interciliares, temporales y occipitales. En este estudio se administró una dosis de 100 U por sesión. No se registraron reacciones secundarias o efectos adversos del medicamento. El corte se hizo en la primera etapa, una vez que los 30 pacientes concluyeron el llenado de las escalas mencionadas. Los resultados demostraron disminución de la escala de gravedad y tuvieron significado estadístico. El resto de los resultados careció de significado estadístico. Se apreció un importante efecto placebo en la de gravedad, no así en la de incapacidad, donde se observó disminución de casi 50% en los pacientes que tenían incapacidad inicial muy severa, esto en comparación con el grupo placebo. En la actualidad se realiza un estudio complementario con cruzamiento de los grupos y en el que se establecen de nuevo las escalas aplicadas en este estudio, para conocer la eficacia de la toxina botulínica como tratamiento preventivo. Debe reducirse el uso de tratamientos abortivos, con lo que disminuiría el costo promedio de la enfermedad.

Se concluye que la toxina botulínica tipo A es un medicamento efectivo en el tratamiento preventivo para pacientes con migraña. Es de larga duración de acción, que puede ser de tres meses o más, sin que se hayan observado efectos adversos o sistémicos. Se requieren más estudios para poder definir la dosis, la localización, el número de inyecciones, y la dilución óptima del medicamento. Debe especificarse si existen otros tipos de cefalea que puedan reaccionar a este tratamiento.

REFERENCIAS

1. Stane P, Osterhaus J, Celentano D. Migraine, patterns of healthcare use. *Neurology* 1994;44:S47-S55.
2. Hu X, Markson L, Lipton R, et al. Burden of migraine in the United States disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999;159:813-8.
3. Moskowitz M. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1985;16:157-68.
4. Goadsby P, Shelley S. High-frequency stimulation of the facial nerve results in local cortical release of vasoactive intestinal polypeptide in the anesthetized cat. *Neurosci Lett* 1990;112:282-9.
5. Ramadan N, Silberstein S, Freitab T, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. 2000. www.aan.com/professionals/practice/guidelines.cfm
6. Brin M, Swope D, O'Brien C. Botox for migraine: double blind, placebo-controlled, region-specific evaluation (abstract). *Cephalalgia* 2000;20:421.
7. Mauskop A, Basedo R. Botulinum toxin A is an effective prophylactic therapy for migraine (abstract). *Cephalalgia* 2000;20:422.
8. Erbguth F, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* 1999;53:1850-3.
9. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:951-7.
10. Dodick D. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from the bench to bedside. *Headache* 2003;42(Suppl 1):S25-S33.
11. Brin M. Treatment of dystonia. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. New York: Williams & Wilkins, 1998;pp:553-78.
12. Black J, Dolly J. Selective location of acceptors for botulinum toxin A in the central and peripheral nervous system. *Neuroscience* 1987;23:767-79.
13. Suzuki N, Hardebo J. Neuropeptide Y coexists with vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine in parasympathetic cerebrovascular nerves originating in the sphenopalatine, otic and internal carotid ganglia of the rat. *Neuroscience* 1990;36:507-19.
14. El Hasnaoui A, Vray M, Richard A, et al. Assessing the severity of migraine: development of the MIGSEV scale. *Headache* 2003;43:628-35.
15. Wagner T, Patrick D, Galer B, et al. A new instrument to assess the long-term quality of life effects from migraine; development and psychometric testing of the MSQOL. *Headache* 1996;36:484-92.
16. Stewart W, Lipton R, Whyte J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999;53:988-9.
17. Blumenfeld A. Botulinum toxin type A as an effective prophylactic treatment in headache. Presented at 6th Headache Congress of the European Headache Federation. June 26-30, 2002; Istanbul Turkey. Abstract 81.
18. Silberstein S, Mathew N, Saper J, et al. Botulinum toxin A as a migraine preventive treatment. For the Botox Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000;40:445-50.
19. Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;(Suppl 7):1-96.