

Artículo original

Comparación del efecto de la administración intradérmica de la toxina botulínica tipo A versus placebo para la prevención de las crisis de migraña sin aura

Alejandro Marfil-R.*

RESUMEN

Antecedentes: el mecanismo analgésico de la toxina botulínica tipo A (TBA) en la migraña no se conoce. Todos los protocolos publicados han utilizado TBA intramuscular con variables resultados. No se ha puesto a prueba la hipótesis de que el efecto sea a través de neuronas sensitivas.

Objetivo: Comparar el efecto en la migraña sin aura de la TBA administrada intradérmica contra placebo por la misma vía.

Métodos: Se hizo un estudio aleatorizado, prospectivo, longitudinal, comparativo, experimental, doble ciego, cruzado de TBA o placebo aplicados intradérmicos a pacientes con migraña sin aura. Se utilizaron siete puntos fijos de aplicación en el territorio de la primera rama del trigémino, uni o bilateral dependiendo del patrón clínico de la migraña. Se dividió la muestra en dos grupos (TBA y placebo) que fueron cruzados a las 16 semanas. Se midieron frecuencia e intensidad de las crisis e impacto en la calidad de vida con la escala MIDAS, antes y después de cada aplicación en ambos grupos.

Resultados: Se reclutaron 22 pacientes y 21 completaron el estudio. Fueron 15 mujeres y seis hombres, con promedio de edad grupal de 33 años. El número de crisis y el MIDAS previos fueron similares en ambos grupos; el tiempo de evolución de la enfermedad fue mayor en las mujeres (141.9 vs 88.4 meses). Hubo reducción de la frecuencia y del MIDAS en ambos grupos sin diferencias significativas.

Discusión y conclusiones: Nuestros resultados muestran que no hay diferencia entre el placebo y la aplicación de la TBA para prevenir la migraña sin aura. Existe un efecto placebo considerable y duradero. La muestra es pequeña para definir si hay subgrupos de pacientes que pudiesen responder a la TBA.

ABSTRACT

Background: Analgesic mechanism of botulinum toxin Type A (BoNTA) in migraine is not known. All protocols published to date have used intramuscular BoNTA with variable results. The hypothesis that BoNTA can act through sensitive neurons has not been tested.

Objective: To compare the effect of BoNTA versus placebo administered intradermally in migraine without aura.

Methods: A randomized, prospective, longitudinal, comparative, experimental, double blind and crossed study of BoNTA versus placebo delivered intradermally was performed in migraine without aura patients. Seven fixed points in V1 territory were used, unilaterally or bilateral, according to the clinical presentation. The sample was divided into two groups (BoNTA and placebo) that were crossed at 16 weeks. Frequency and intensity of the crisis and their impact on the quality of life were measured using the MIDAS score in the two groups before every application and at the end.

Results: Twenty-two patients were recruited and 21 completed the study. There were 15 female and 6 male with a mean age of 33 years for the group. Previous migraine frequency and MIDAS score were similar for both groups. The duration of the disease was greater in women (141.9 vs 88.4 months). There was a reduction in the frequency and in the MIDAS in both groups without any significant differences.

Discussion and conclusion: Our results show that there is no difference between BoNTA and placebo to prevent migraine without aura crises. Placebo effect is considerable and lasting in both groups. The sample is too small to define subgroups that could benefit from BoNTA.

* Servicio de Neurología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Recibido: enero, 2009. Aceptado: marzo, 2009.

Correspondencia: Dr. med Alejandro Marfil Rivera. Clínica de Cefaleas y Dolor Crónico No Oncológico, Servicio de Neurología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Francisco I Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: amarfil1@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Marfil-RA. Comparación del efecto de la administración intradérmica de la toxina botulínica tipo A versus placebo para la prevención de las crisis de migraña sin aura. Medicina Universitaria 2009;11(43):89-94.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx, www.meduconuanl.com.mx

La migraña es una enfermedad neurogénica cuya fisiopatología no se conoce íntimamente. Para su tratamiento existen diversos fármacos, básicamente divididos en abortivos (prescritos durante las crisis) y preventivos. La efectividad para prevenir los ataques de migraña (disminución del número de crisis en 50% o más) se ha estimado en 60%; en general, los efectos indeseables aparecen en 30% de los casos y son causa de abandono del tratamiento en 8 a 10%.¹ Todo lo anterior resalta que el tratamiento preventivo actual está lejos de ser satisfactorio.

En años recientes la prescripción de la toxina botulínica tipo A (TBA) se ha extendido para tratar diversas alteraciones neurológicas, principalmente distonias focales, espasticidad y migraña.² A partir de las observaciones en pacientes en quienes disminuyó su cefalea con el uso cosmético de la TBA, se ha acumulado la experiencia en el tratamiento de la migraña con el régimen de la TBA intramuscular (en los músculos pericraneales), con diferentes esquemas según a los autores.³⁻⁵ Hasta el momento se han efectuado cinco estudios controlados con placebo; en dos de ellos^{4,5} se encontraron diferencias significativas a favor de la toxina, reportaron, además, escasos efectos indeseables y de poco impacto clínico; en otro no se encontraron diferencias entre la TBA y el placebo inyectados en los músculos pericraneales.⁶ Dos estudios publicados recientemente estudiaron la eficacia de la TBA contra placebo, pero no encontraron diferencias.^{7,8} En estos estudios llama la atención la incidencia y duración del efecto placebo.

La TBA se ha probado en diversos estudios de alteraciones dolorosas, incluido el dolor de tejidos blandos,⁹ modelos experimentales de dolor en las extremidades,¹⁰ dolor neuropático,¹¹ lumbalgia¹² y neuralgia del trigémino¹³ con resultados contradictorios. También se ha probado en pacientes con cefalea tipo tensional, con resultados poco alentadores para la disminución del dolor.¹⁴

Su mecanismo de acción analgésica no se conoce aún; las hipótesis que invocan su efecto en el músculo para explicar el efecto en el dolor son, en el mejor de los casos, cuestionables.¹⁵ Durante los últimos años se ha demostrado, en experimentos en modelos animales, que la TBA también tiene efecto en la liberación de otros neurotransmisores, como el glutamato, sustancia P, Fos y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en las neuronas nociceptoras y otras sensitivas, incluidas las

que no son colinérgicas.¹⁶ Lo anterior pudiese explicar los efectos analgésicos observados.

Aún no se conoce el mecanismo de acción de la toxina botulínica para disminuir las crisis de migraña y además, no se han efectuado estudios en humanos para determinar si su acción analgésica ocurre a través de neuronas sensitivas. Pensamos que la administración intradérmica puede eliminar el efecto muscular de la TBA y asumiríamos que su efecto, si lo hubiese, ocurriría a través de neuronas no motoras, probablemente las sensitivas trigeminales.

El objetivo de este estudio es comparar el efecto de la TBA inyectada intradérmicamente contra un placebo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, comparativo, longitudinal, aleatorio, cruzado y doble ciego en dos grupos de 11 pacientes cada uno. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, mayores de 18 años de edad, que accedieron a participar en el estudio mediante la firma de consentimiento informado y que tuvieran migraña sin aura de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Cefaleas (Sep. 2003),¹⁷ frecuencia de crisis de dos a ocho por mes en los tres meses previos, sin cefaleas secundarias (grupos 5 a 12 de la clasificación mencionada). Los criterios de exclusión fueron: pacientes con miastenia grave o enfermedades neuromusculares, cefalea tipo tensional, mujeres con planes de embarazarse, imposibilidad de acudir a las citas de seguimiento, cefalea por abuso de medicamentos, enfermedad psiquiátrica grave (psicosis, intento de suicidio, depresión mayor, tratamiento actual con fármacos psicoactivos), infección en el sitio de inyección, tratamiento concomitante con aminoglucósidos y prescripción previa de TBA con cualquier propósito.

Los pacientes se asignaron al azar a cualquiera de los dos grupos de 11 sujetos (aplicación de toxina botulínica A o placebo) y fueron intercambiados a las 16 semanas. En todos se efectuó la historia clínica de cefalea y la escala MIDAS basal. Se planeó un periodo de lavado de cuatro semanas para suspender los medicamentos que estuviesen recibiendo. Al término de ese periodo se les realizó la primera aplicación de la TBA (2.5 UI por punto de aplicación, dilución 100 UI/cc) o placebo (mismo volumen de solución fisiológica). La aplicación fue intradérmica, en la zona

de la primera rama del trigémino en siete puntos fijos, en uno o ambos lados según la manifestación clínica (figura 1). La aplicación la realizaron los médicos del servicio de neurología, quienes recibieron adiestramiento *ad hoc*. El responsable de la investigación preparó las jeringas e hizo la aleatorización mediante un sorteo con base en el numeral de las unidades del número de expediente (pares o nones) de cada paciente. El médico que aplicó y el paciente que recibió el medicamento estuvieron cegados al mismo. Se les proporcionó un diario de cefaleas y se instruyó en la manera de llenarlos. Posteriormente, se realizaron visitas a las 2, 4, 8 y 16 semanas del tratamiento, para evaluar la frecuencia e intensidad de las crisis de migraña, y al final de este primer periodo se les aplicó de nuevo la escala MIDAS. Las evaluaciones clínicas y mediciones de las escalas las realizaron los médicos del servicio. Después de este periodo se realizó el intercambio para aplicarles la TBA o placebo según correspondiera. Se hicieron nuevamente las mediciones a los mismos intervalos, y al final de este segundo periodo (16 semanas) se realizó la evaluación final (figura 2).

Se comparó la frecuencia total de las crisis de migraña en cada periodo y la variación de la puntuación en la escala MIDAS con la prueba de *t* de Student. Se analizó el cambio de frecuencia de las crisis en cada visita con ANOVA.

Se anticipó un efecto de 15% del placebo y 75% de la TBA, con error $\alpha = 5\%$ y $\beta = 90\%$, y calculando una deserción de 10%, con 11 pacientes por grupo se estimó la muestra adecuada.

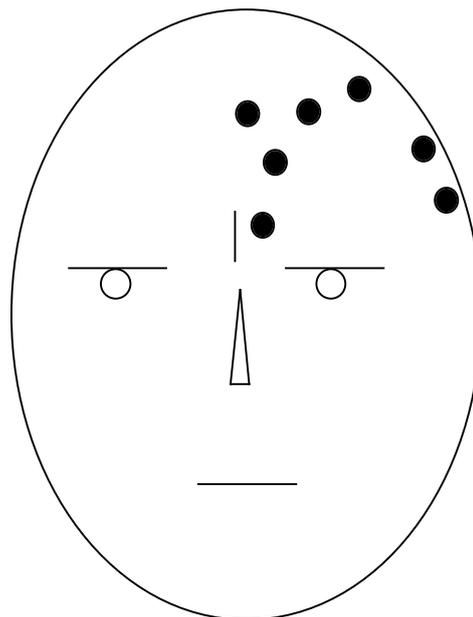


Figura 1. Mapa de los sitios de inyección de toxina botulínica tipo A.

RESULTADOS

Se escrutaron 106 pacientes y se incluyeron 22 en la primera fase del estudio. Las principales causas de no inclusión o exclusión fueron el número inadecuado de crisis de migraña y el buen control de la enfermedad (83.3%, cuadro 1). Una paciente no completó el estudio por dificultades para acudir a las citas de control.

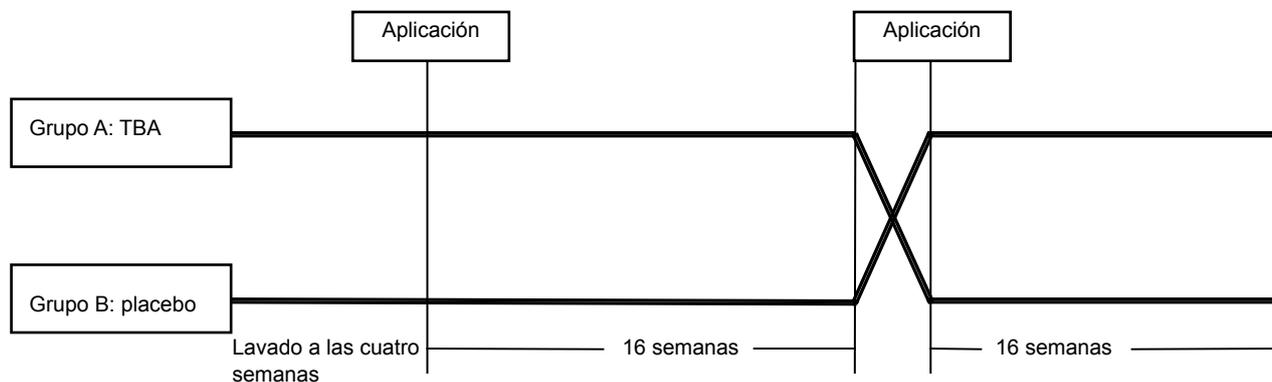


Figura 2. Diseño del estudio.
TBA: toxina botulínica tipo A.

Cuadro 1. Causas de no inclusión y de exclusión

	%
No cumplió con número de crisis	53
Migraña bajo control	20
Enfermedades concomitantes	7
No padecía migraña	4
Total	84

Los pacientes incluidos fueron 15 mujeres y 6 hombres, con edad promedio de 34.1 y 29.1 años, respectivamente. El promedio de crisis en los tres meses anteriores fue de 5.3 (5.4 para las mujeres y 5.1 para los hombres); el tiempo de evolución de la migraña fue de 141.9 meses en las mujeres y de 88.4 en los hombres, y el puntaje MIDAS inicial fue de 8.1 y 8.8, respectivamente (cuadro 2).

Cuadro 2. Características demográficas

Sexo		15 mujeres	6 hombres
Edad	33	34.1	29.1
Número de crisis	5.3	5.4	5.1
Evolución (meses)	124.9	141.9	88.4
MIDAS inicial	8.3	8.1	8.8

Al final del estudio se incluyeron 21 pacientes por grupo y en ambos hubo resultados similares: la frecuencia de crisis disminuyó en ambos grupos en igual proporción, de 5.3 al inicio para todo el grupo a 3 ($p = 0.0003$) en el grupo placebo y 3.3 ($p = 0.003$) en quienes recibieron la

Cuadro 3. Cambios en la frecuencia de crisis y en el puntaje MIDAS en ambos grupos

	Inicial	Placebo	Toxina botulínica tipo A
Frecuencia de crisis	5.3	3 ($p < 0.0003$)	3.3 ($p < 0.003$)
MIDAS	8.3	3 ($p = 0.0005$)	3 ($p = 0.0007$)

Cuadro 4. Cambios en la frecuencia de crisis por género

	Frecuencia inicial	Frecuencia con placebo	Frecuencia con toxina botulínica tipo A	MIDAS inicial	MIDAS con placebo	MIDAS con toxina botulínica tipo A
Mujeres	5.4	3 ($p = 0.002$)	3.6 ($p = 0.02$)	8.1	4 ($p = 0.01$)	2.5 ($p = 0.0004$)
Hombres	5.1	3.3 ($p = 0.04$)	2.8 ($p = 0.03$)	8.8	3.5 ($p = 0.03$)	1.3 ($p = 0.002$)

TBA. El puntaje MIDAS, de 8.3 en el grupo total al inicio, disminuyó a 3 en ambos grupos ($p = 0.0005$ y $p = 0.0007$, respectivamente) [cuadro 3]. El análisis por género de los cambios en la frecuencia y en el puntaje MIDAS muestra un efecto similar en los grupos de placebo y TBA, con disminución de la frecuencia de crisis en las mujeres de 5.3 a 3 ($p = 0.002$) con el placebo y a 3.6 ($p = 0.02$) con TBA; en los hombres disminuyó de 5.1 a 3.3 ($p = 0.04$) y 2.8 ($p = 0.03$), respectivamente. La puntuación MIDAS en mujeres cambió de 8 inicial a 4 ($p = 0.01$) y 2.5 ($p = 0.0004$) con placebo y TBA, respectivamente, mientras que en los hombres cambió de 8.8 inicial a 3.5 ($p = 0.03$) y 1.3 ($p = 0.002$), con placebo y TBA, respectivamente (cuadro 4). Los análisis de acuerdo con la secuencia de aplicación (primero TBA o placebo) y del cambio en la frecuencia en las diferentes visitas no mostraron diferencias significativas. No hubo efectos indeseables ni complicaciones.

DISCUSIÓN

A pesar de los adelantos en el conocimiento de la migraña, todavía no se conoce con precisión su fisiopatología. En la actualidad, la teoría más aceptada es la activación del sistema trigémino-vascular, mediante un estímulo central (manifestado por la onda de depresión propagada de Leao), que resulta en la liberación de productos inflamatorios (“sopa inflamatoria” de los modelos experimentales)¹⁸ con producción de inflamación neurogénica de la pared de los vasos sanguíneos meníngeos intracraneales y activación de los sistemas nociceptores periféricos dependientes del trigémino (éstos se encuentran en la pared de dichos vasos) y de todo el sistema nociceptivo central, del tallo, talámico y cortical.¹⁹

La estimulación neuronal continua que produce esta “sopa” provoca el fenómeno de sensibilización secundaria periférica y central. El resultado es la descarga casi continua de las neuronas del sistema que se manifiesta

clínicamente como dolor y alodinia. Ésta ocurre en la distribución cutánea e intracraneal de las fibras trigeminales, lo que explica el dolor pulsátil (producto de la percepción del latido arterial y cerebral normal por las meninges sensibilizadas) y la sensibilidad de la piel facial y craneal, que se ha detectado en 63% de los pacientes con crisis migrañosas.²⁰

Las interneuronas de intervalo dinámico amplio (*wide dynamic range*, WDR) son las células que reciben las aferencias de las neuronas del ganglio de Gasser, y en las cuales se ha detectado que se lleva a efecto la sensibilización secundaria central.²¹

Los tratamientos preventivos de la migraña han significado un adelanto considerable, aunque distan mucho de ser ideales. Se ha encontrado eficacia con diferentes medicamentos, principalmente por serendipia. Los más recetados son antidepresivos tricíclicos, bloqueadores beta, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de los canales de calcio y antiepilépticos o neuromoduladores. La efectividad para prevenir los ataques de migraña (disminución del número de crisis en 50% o más) se ha estimado en 60% y los efectos indeseables, en general, aparecen en 30% de los casos y son causa de abandono del tratamiento en 8 a 10% de los pacientes.¹

La prescripción de la TBA como tratamiento preventivo de la migraña partió de observaciones en pacientes tratados para fines cosméticos; a partir de éstas, se acumuló información acerca de su supuesta efectividad, aunque sin explicar satisfactoriamente por qué funcionaba. Los estudios clínicos iniciales mostraron resultados contradictorios.³⁻⁶ Los más recientes no mostraron diferencia con el placebo, aunque dejaron entrever que en el subgrupo de migraña crónica podía ser útil.^{7,8} En todos estos estudios se ha prescrito la TBA intramuscular, en los músculos pericraneales, y en los dos más recientes llamó la atención que el efecto placebo fue tan duradero como el de la toxina.

Aunque su mecanismo de acción analgésica todavía no se conoce, durante los últimos años se han publicado nuevos datos experimentales que dan lugar a una nueva hipótesis.²²

La TBA es una poderosa neurotoxina que funciona en las neuronas colinérgicas musculares y de las glándulas sudoríparas digiriendo las proteínas implicadas en la exocitosis de la acetilcolina e impidiendo su liberación y, por tanto, la excitación postsináptica. Como se

mencionó, en animales se ha demostrado su efecto en la liberación de otros neurotransmisores (glutamato, sustancia P, Fos), sobre todo en las neuronas nociceptoras y otras sensitivas, incluidas las que no son colinérgicas.¹⁶ En modelos animales de sensibilización secundaria, la TBA ha demostrado ser efectiva.¹⁶ Estudios efectuados en cultivo de neuronas de ganglio trigeminal de rata han demostrado que la toxina inhibe la liberación del péptido relacionado con el gen de calcitonina (que se libera durante la crisis migrañosa) a la estimulación de la despolarización con cloruro de potasio o capsaicina.²³ Lo anterior sugiere que al bloquear los mecanismos de sensibilización periférica, progresivamente se “apagaría” también la sensibilización central.²³

Nuestra hipótesis fue que la administración intradérmica podría evitar el efecto muscular de la TBA, y que el efecto que hubiese podría atribuirse a la neurona sensitiva trigeminal.

Los resultados no mostraron diferencias entre los grupos estudiados en ninguna de las variables investigadas. Los grupos formados resultaron equilibrados, con una deserción que estuvo dentro de lo estimado. Ningún paciente descubrió el grupo al que fue asignado, lo que en nuestra opinión demuestra que no hubo efecto muscular accidental y que los resultados son confiables.

Después de la publicación de un par de trabajos que resultaron negativos para la TBA,^{7,8} se ha intentado encontrar subgrupos que pudieran beneficiarse con el tratamiento y se ha descrito que los pacientes con alodinia craneal o facial durante la crisis pueden ser los que mejor responden.²⁴ No estudiamos esta variable, por lo que no puede comentarse al respecto. Sucede lo mismo con el carácter “explosivo” contra “implosivo” de la cefalea, recientemente descrito por Jakubowski y colaboradores,²⁴⁻²⁶ siendo más probable que responda el implosivo. Tampoco estudiamos esta variable. Cabe notar que los estudios para determinar lo anterior se efectuaron con TBA intramuscular. Hasta la fecha, no hay estudios en humanos semejantes al nuestro, por lo que no tenemos un patrón de referencia.

CONCLUSIONES

De acuerdo con nuestros resultados, la utilidad de la TBA para prevenir las crisis de migraña sin aura no es diferente al placebo administrado por la misma vía. Quizá exista algún subgrupo de pacientes con migraña que se beneficie

con ésta o tal vez la vía intradérmica no sea la adecuada para aplicarla. Se requieren estudios adicionales para aclarar estas preguntas.

Agradecimientos

El autor agradece a todos los médicos del Servicio de Neurología que participaron evaluando y aplicando la toxina botulínica tipo A a los pacientes. También agradece al Laboratorio Allergan de México por proporcionar la toxina de manera gratuita e incondicional.

Al Dr. Eloy Cárdenas Estrada por su invaluable ayuda en la planeación y el análisis estadístico. Al Dr. Carlos Eduardo Medina de la Garza por su asesoría para la planeación y conducción del estudio.

REFERENCIAS

- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
- Jankovic J, Hallett M. Therapy with botulinum toxin. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994.
- Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000;40:445-50.
- Barrientos N, Chana P. Efficacy and safety of botulinum toxin type A (BOTOX®) in the prophylactic treatment of migraine. Presented at: American Headache Society 44th Annual Scientific Meeting; June 21-23, 2002; Seattle, Wash. Abstract S106.
- Brin M, Swope D, O'Brien C, Abbasi S, Pogoda J. Botox® for migraine: double-blind placebo controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000;20:386-7.
- Evers S, Vollmer- Jaase J, Schwaag S, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004;24:838-43.
- Smith HS, Audette J, Royal MA. Botulinum toxin in pain management of soft tissue syndromes. *Clin J Pain* 2002;18:S147-S54.
- Voller B, Sycha T, Gustorff B, Schmetterer L, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study on analgesic effects of botulinum toxin A. *Neurology* 2003;61:940-4.
- Argoff CE. A focused review on the use of botulinum toxins for neuropathic pain. *Clin J Pain* 2002;18:S177-S81.
- DiFazio M, Jabbari B. A focused review of the use of botulinum toxins for low back pain. *Clin J Pain* 2002;18:S155-S62.
- Micheli F, Scorticati MC, Raina G. Beneficial effects of botulinum toxin type A for patients with painful tic convulsif. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:260-2.
- Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder J. Effect of botulin toxin injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001;41:658-64.
- Smuts J, Donovan S, Barnard A. Mechanism of action of botulinum toxin type A in migraine prevention: a pilot study. *Headache* 2004;44:801-5.
- Aoki R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003;43(Suppl. 1):S9-S15.
- Dolly O. Synaptic transmission inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache* 2003;43(Suppl. 1):S16-S24.
- Cui M, Aoki R. Botulinum toxin type A (BONT/A) reduces pain in the rat formalin model. *Cephalalgia* 2000;20:414.
- International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1):1-160.
- Waever C, Moskowitz MA. Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine. *Neurology* 2003;61:S9-S20.
- Welch MK. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003;61:S2-8.
- Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001;89:107-10.
- Cui M, Aoki R. Botulinum toxin type A (BONT/A) reduces inflammatory pain in the rat formalin model. *Cephalalgia* 2000;20:414.
- Arezzo J. Possible mechanisms for the effects of botulinum toxin on pain. *Clin J Pain* 2002;18:S125-32.
- Durham P, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonine gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004;44:35-43.
- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil J, Bajwa H. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47:614-24.
- Dolly O. Therapeutic and research exploitation of botulinum neurotoxins. *Eur J Neurol* 1997;4(Suppl. 2):S5-S10.
- Jakubowski M, McAllister PJ, Bajwa ZH, Ward TN, et al. Exploding vs imploding headache in migraine prophylaxis with botulinum toxin type A. *Pain* 2006;125:286-95.